

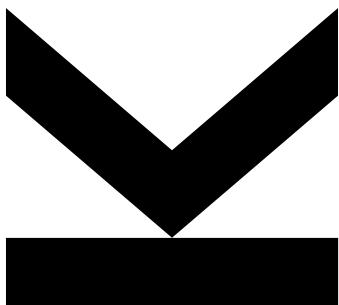
Eingereicht von
Philipp Hoyer

Angefertigt am
Ordensklinikum Linz

Beurteiler / Beurteilerin
**Prim. Univ.-Prof. Dr.
Rainer Schöfl**

Mai 2021

RETROSPEKTIVE ANALYSE DER FÄKALEN MIKROBIOTATRANSFERS BEI CLOSTRIDIUM- DIFFICILE-INFektion UND COLITIS ULCEROsa AM ORDENSKLINIKUM LINZ



Masterarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. univ.

im Masterstudium

Humanmedizin

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Die vorliegende Masterarbeit ist mit dem elektronisch übermittelten Textdokument identisch.

Linz, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 2. Zusammenfassung | 6 |
| 3. Abstract | 7 |
| 4. Einleitung | 8 |
| 4.1 Historisches..... | 8 |
| 4.2 Colitis Ulcerosa | 8 |
| 4.2.1 Epidemiologie und Ätiologie | 8 |
| 4.2.2 Symptome und Diagnostik..... | 9 |
| 4.2.3 Therapie | 10 |
| 4.3 Clostridium-difficile-Infektion..... | 11 |
| 4.3.1 Epidemiologie und Ätiologie | 11 |
| 4.3.2 Symptome und Diagnostik..... | 11 |
| 4.3.3 Therapie | 12 |
| 4.4 Intestinales Mikrobiom..... | 13 |
| 4.4.1 Entstehung, Zusammensetzung und Veränderung..... | 13 |
| 4.4.2 Assoziierte Krankheiten | 15 |
| 4.5 Fäkaler Mikrobiotatransfer | 16 |
| 4.5.1 Auswahlkriterien und Erfolgsaussichten | 16 |
| 4.5.2 Spender..... | 17 |
| 4.5.3 Durchführung und Sicherheit | 18 |
| 4.6 Blick in die Zukunft | 20 |
| 5. Zielsetzung | 21 |
| 6. Material und Methodik..... | 22 |
| 6.1 Grundlage | 22 |
| 6.2 Statistische Methoden | 22 |
| 6.3 Patientenkollektiv | 22 |
| 7. Ergebnisse..... | 23 |
| 7.1 Patientencharakteristika | 23 |
| 7.2 Präinterventionelle Anamnese und Diagnostik..... | 24 |
| 7.2.1 Schwere Begleiterkrankungen | 24 |
| 7.2.2 Anamnestische Parameter | 25 |
| 7.2.3 Laborparameter | 27 |
| 7.3 Intervention | 28 |
| 7.3.1 Instillation | 28 |
| 7.3.2 Stuhlmenge | 28 |

| | |
|----------------------------------|----|
| 7.3.3 Spender..... | 29 |
| 7.3.4 Wiederholung des FMT | 31 |
| 7.3.5 Eingriffssicherheit | 31 |
| 7.4 Therapieerfolg | 32 |
| 7.5 Fallbericht CU..... | 33 |
| 8. Diskussion | 34 |
| 9. Abbildungsverzeichnis | 36 |
| 10. Tabellenverzeichnis | 37 |
| 11. Literaturverzeichnis..... | 38 |

1. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------|--|
| CD | Clostridium difficile |
| CDAD | Clostridium-difficile-assoziierte Diarröhö |
| CDI | Clostridium-difficile-Infektion |
| CED | Chronisch entzündliche Darmerkrankung |
| CI | Konfidenzintervall |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CU | Colitis Ulcerosa |
| FMT | Fäkaler Mikrobiotatransfer |
| Hb | Hämoglobin |
| PPI | Protonenpumpeninhibitor |
| SD | Standardabweichung |

2. Zusammenfassung

Hintergrund: Sowohl bei einer Clostridium-difficile-Infektion (CDI) als auch bei Colitis ulcerosa (CU) stoßen behandelnde ÄrztInnen mitunter auf das Problem, dass die Erkrankungen nicht mehr ausreichend auf die konventionellen Therapien ansprechen. Eine Gemeinsamkeit der beiden Erkrankungen besteht im gestörten intestinalen Mikrobiom der PatientInnen. An dieser Stelle soll der fäkale Mikrobiotatransfer ansetzen. Dieser stellt nun schon seit vielen Jahren eine wirksame und sichere Therapieoption zur Behandlung einer rezidivierenden CDI dar, doch auch zur Remissionsinduktion bei CU findet der FMT zunehmend Anwendung und ist Bestandteil aktueller Forschung. Mit der Studie soll geprüft werden, wie erfolgreich diese Behandlungsoption am Ordensklinikum Linz im internationalen Vergleich ist. Hierzu werden 19 PatientInnen im Hinblick auf Outcome und Komplikationen untersucht.

Methodik: Diese retrospektive Studie umfasst alle 19 PatientInnen, die zwischen dem 17.12.2012 und dem 30.11.2020 am Ordensklinikum Linz mittels FMT wegen einer CDI oder CU behandelt wurden. Es wurden Entlassungsbriebe, Endoskopieprotokolle sowie Anamneseblätter analysiert und ausgewertet. Mit diesen Daten wurde anschließend eine deskriptive Statistik erstellt.

Ergebnisse: Von den 19 StudienteilnehmerInnen wurden 17 wegen einer CDI behandelt, 2 wegen einer CU. Letztere wurden aufgrund der geringen Fallzahl als Fallbericht getrennt präsentiert. Unter 17 PatientInnen waren 9 (52,9%) Männer und 8 (47,1%) Frauen. Die Männer waren im Durchschnitt 51,4 (SD 21,7), die Frauen 54,4 (SD 21,7) Jahre alt. 6 (35,3%) Personen hatten eine CU als Begleiterkrankung.

Bei allen PatientInnen wurde der FMT per Koloskopie durchgeführt, wobei durchschnittlich 459 ml (SD 109) Stuhl eingebracht wurden. Alle Eingriffe sowie postinterventionelle Verläufe waren komplikationslos. In der Nachbeobachtungszeit von einem Monat konnte in 100% der Fälle eine Rezidivfreiheit festgestellt werden.

Auch bei den 2 CU-PatientInnen konnten positive Ergebnisse erzielt werden, beide zeigten sich in der Nachbeobachtung schubfrei, nachdem über mehrere Wochen mehrfach FMTs durchgeführt wurden.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass der FMT eine wirksame und sichere Therapie zur Behandlung einer CDI darstellt.

Auch auf den Verlauf einer CU scheint dieser positive Effekte zu haben, jedoch sind hierzu weitere Studien nötig.

3. Abstract

Background: In both Clostridium difficile infections (CDI) and ulcerative colitis (UC), doctors sometimes encounter the problem that the diseases no longer respond adequately to conventional therapies. A mutual characteristic of the two diseases is the patients' disturbed intestinal microbiome. This is where fecal microbiota transfer should come in. It has been an effective and safe therapy option for the treatment of recurrent CDI for many years, but FMT is also increasingly used to induce remission in UC and is part of current research. The study aims to examine the success of this treatment option at Ordensklinikum Linz in international comparison. For this purpose, 19 patients will be examined with regard to outcome and complications.

Methods: This retrospective study includes all 19 patients who were treated for CDI or UC by FMT at the Ordensklinikum Linz between December 2012 and November 2020. Discharge letters, endoscopy protocols and medical history sheets were analyzed and evaluated. These data were then used to create descriptive statistics.

Results: Of the 19 study participants, 17 were treated for CDI and 2 for UC. The latter were presented as a separate case report due to the small number of cases. Among 17 patients, 9 (52.9%) were men and 8 (47.1%) were women. The men were on average 51.4 (SD 21.7), the women 54.4 (SD 21.7) years old. 6 (35.3%) patients suffered from UC as a concomitant disease. All patients underwent FMT by colonoscopy, with an average of 459 ml (SD 109) of stool introduced. All procedures and post-interventional courses were free of complications. During follow-up (1 month), absence of recurrence was observed in 100% of cases.

Positive results were also achieved in the 2 UC patients, both of whom were free of relapses during follow-up after multiple FMTs were performed over several weeks.

Conclusion: The results suggest that FMT is an effective and safe therapy for the treatment of CDI.

It also seems to have positive effects on the progression of UC, but further studies are needed.

4. Einleitung

4.1 Historisches

Erste Ansätze zur Therapie von Diarröhö gab es bereits im China des 4. Jahrhunderts. Dort wurden den PatientInnen menschliche Fäkalien als sogenannte gelbe Suppe verabreicht (Zhang et al. 2012).

1958 veröffentlichte der amerikanische Chirurg Ben Eiseman eine Fallserie über PatientInnen mit pseudomembranöser Enterocolitis, höchstwahrscheinlich ausgelöst durch *C. difficile*, welchen er per Einlauf menschlichen Stuhl einsetzte und so erfolgreich therapierte. Dies war eine der ersten dokumentierten FMTs (Khoruts 2017).

Nach der Entdeckung und Zulassung von Vancomycin zur Therapie der CD-Infektion, gerieten FMTs zunehmend in Vergessenheit, bis 2013 eine randomisierte Studie zeigte, dass FMTs gegenüber der alleinigen Gabe von Vancomycin im Outcome deutlich überlegen sind. 81% der PatientInnen zeigten bereits nach der ersten Gabe der Lösung über eine Nasoduodenalsonde einen Rückgang der Diarröhö, während es in der Vancomycin-Gruppe lediglich 31% waren (van Nood et al. 2013). Seitdem ist der FMT Thema zahlreicher Publikationen.

Die Forschung beschäftigt sich hier keineswegs lediglich mit der Behandlung von CD-Infektionen, vielmehr stehen auch andere Erkrankungen, die mit einem gestörten Mikrobiom assoziiert sind, im Fokus. Darunter sind direkte Erkrankungen des Darms wie Colitis Ulcerosa, aber auch das metabolische Syndrom und sogar psychische Erkrankungen sind Bestandteil aktueller Forschung.

4.2 Colitis Ulcerosa

4.2.1 Epidemiologie und Ätiologie

In Europa tritt die chronisch entzündliche Darmerkrankung Colitis Ulcerosa mit einer Prävalenz von 200-300 Fällen pro 100.000 Einwohner auf, die Inzidenz liegt bei 10-20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Ordás et al. 2012). Eine österreichische Studie kam auf eine Inzidenz von 4,8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr im Beobachtungszeitraum von 1997 bis 2007 (Petritsch et al. 2013). In Industrienationen tritt die Erkrankung deutlich häufiger auf als in Entwicklungsländern, was einen Zusammenhang mit Umweltfaktoren nahelegt. CU zeigt zwei Erkrankungsgipfel, der erste liegt zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr, der zweite zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Männer und Frauen sind ungefähr gleich häufig von der Krankheit betroffen.

Man vermutet, dass Kinder in Industrieländern aufgrund der besseren hygienischen Umstände seltener an einer infektiösen Enteritis erkranken, wodurch das Immunsystem dann bei einer späteren Infektion überreagiert (Ordás et al. 2012). Eine stattgehabte Infektion mit zum Beispiel Salmonellen erhöht dann das Risiko, an CU zu erkranken, vermutlich weil das Mikrobiom im Darm infolge der Infektion gestört und eine chronische Entzündung so begünstigt ist. Jedoch scheint die genetische Prädisposition eine entscheidende Rolle in der Entstehung der CU zu spielen. So

haben Personen mit bereits erkrankten verwandten Familienmitgliedern ein deutlich erhöhtes Risiko, ebenfalls eine CU zu entwickeln (Orholm et al. 1991).

Pathophysiologisch liegt der Entstehung einer CU eine gestörte Toleranz des Immunsystems gegenüber der physiologischen Darmflora, eine dysfunktionale Mukosabarriere und in der Folge eine chronische Entzündungsreaktion zu Grunde.

4.2.2 Symptome und Diagnostik

Colitis Ulcerosa zeichnet sich aus durch blutig-schleimige Durchfälle, teilweise bis zu 20 mal am Tag in akuten Schüben. Des Weiteren leiden die PatientInnen je nach Schweregrad an kolikartigen Bauchschmerzen, Fieber und einem herabgesetzten Allgemeinzustand. In Folge des Blutverlustes kann einen Anämie-Symptomatik entstehen, außerdem ist das Langzeitrisiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms durch die chronische Entzündung erhöht. Eine gefürchtete Komplikation ist das toxische Megakolon, bei der es zu einer starken Dilatation des Kolons mit der Gefahr einer Perforation kommt. Extraintestinale Manifestationen der CU sind unter anderem Uveitis, Skleritis, Arthritis, Pyoderma gangraenosum und die primär sklerosierende Cholangitis.

Diagnostisch wichtig sind die Kombination aus Anamnese, klinischen Symptomen, Labor (Blutbild, Entzündungsparameter, etc.), Stuhldiagnostik (fäkales Calprotectin), endoskopischem und histologischem Befund. Ebenso müssen mögliche Differentialdiagnosen wie beispielsweise Infektionen oder Nahrungsmittelunverträglichkeiten ausgeschlossen werden.

CU beginnt in der Regel distal und breitet sich kontinuierlich proximal ins Kolon aus, man spricht also je nach lokalem Befund von einer Proktitis, linksseitigen Kolitis oder ausgedehnten bzw. Pankolitis (Montreal-Klassifikation E1-E3). Bei der sogenannten Backwash-Ileitis kann es auch zu einer Beteiligung des terminalen Ileums kommen, diese ist von einem Morbus Crohn unbedingt zu unterscheiden.

In der Koloskopie zeigt sich eine erythematös, inflammatorisch und ödematos veränderte Schleimhaut sowie ein Verlust des Gefäßmusters, es können außerdem Kontaktblutungen, Erosionen, Ulzerationen und Granulationen auftreten (Ungaro et al. 2017).

Histopathologisch betroffen sind Mukosa und Submukosa, welche sich entzündlich und mit Immunzellen infiltriert sowie teils atrophisch zeigen. Es kommt zunehmend zum Becherzellverlust und Kryptenabszessen.

Zur Einteilung des Krankheitsgrades in einen Score wird vor allem in klinischen Studien oft der *Mayo Clinic Endoscopic Subscore* verwendet. Dieser teilt die Erkrankungsaktivität je nach endoskopischem Befund in vier verschiedene Grade ein (Normalbefund, milde, moderate und schwere Erkrankung).

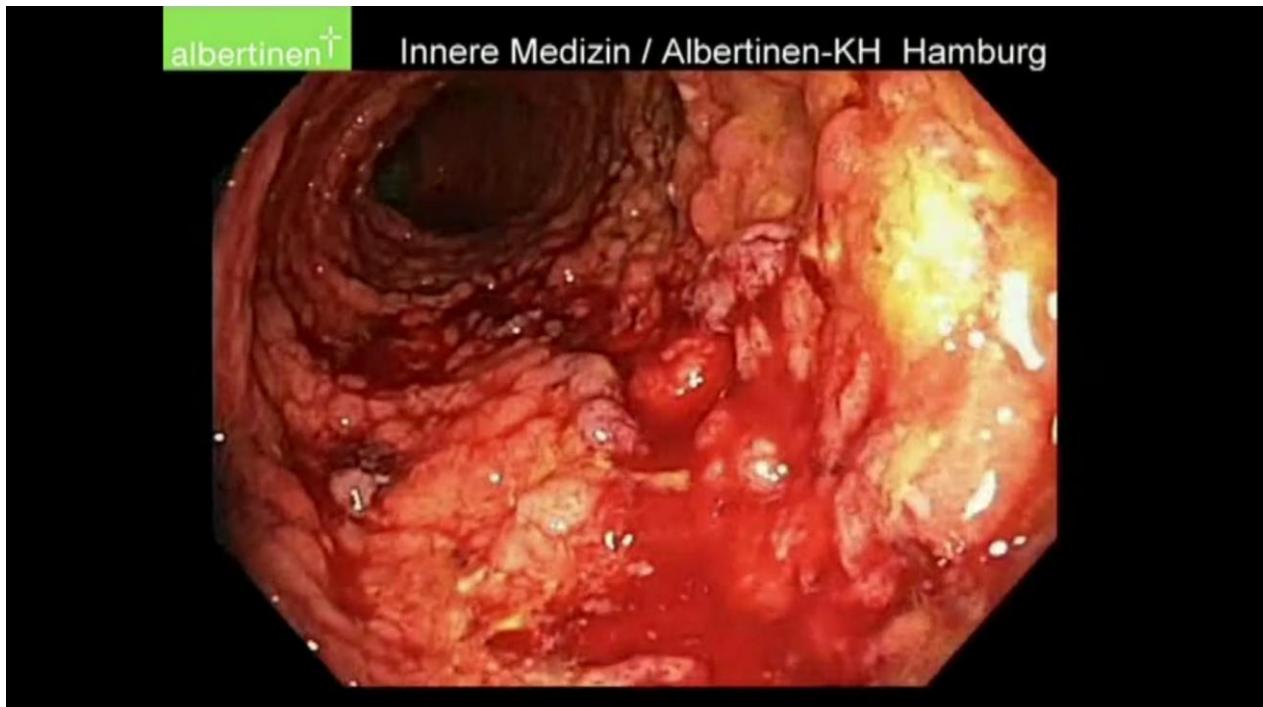


Abbildung 1: Endoskopisches Bild einer schweren CU

Quelle: <https://www.endoskopiebilder.de/cu-video>

4.2.3 Therapie

Die Therapie der Colitis Ulcerosa richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Bei einer milden Form genügt meist die topische und/oder orale Therapie mit Mesalazin, während bei einem moderaten Verlauf unter Umständen zu oralen Kortikosteroiden gegriffen werden muss oder bei steroidabhängigem Verlauf zu Azathioprin bzw. einem Biologikum wie Infliximab oder Adalimumab. Ein schwerer Verlauf sollte im akuten Schub stationär mit Kortikosteroiden intravenös behandelt und bei unzureichendem Ansprechen im weiteren Verlauf mit Immunsuppressiva wie Cyclosporin, Azathioprin oder Biologika therapiert werden (Ordás et al. 2012). Neben den TNF-alpha-Hemmern Infliximab und Adalimumab stehen weitere Biologika wie Integrin-Antikörper (Vedolizumab), Interleukin-12/23-Hemmer (Ustekinumab) und der JAK-Hemmer Tofacitinib zur Verfügung. Mit dem Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator Ozanimod wird bald ein weiteres Medikament zugelassen.

Als Erhaltungstherapie bei Remission eignet sich für die meisten PatientInnen ebenfalls Mesalazin, lediglich in solchen Fällen, in denen sich häufige Rezidive zeigen oder bei Steroid-refraktärer CU, muss auf die klassischen Immunsuppressiva oder Biologika zurückgegriffen werden.

In den meisten Fällen reicht eine medikamentöse Therapie zur Behandlung aus. Ungefähr 20-30% der CU-PatientInnen benötigt langfristig allerdings eine operative Therapie (Proktokolektomie), sei es in hochakuten Fällen, in denen die rein medikamentöse Therapie versagt oder bei Auftreten eines kolorektalen Karzinoms nach langjähriger Erkrankung (vgl. ebd.).

4.3 Clostridium-difficile-Infektion

4.3.1 Epidemiologie und Ätiologie

In den 1970er Jahren wurde *Clostridium difficile*, ein grampositives, anaerobes, sporenbildendes Bakterium als Erreger der pseudomembranösen Kolitis entdeckt. Seitdem steigt die Inzidenz kontinuierlich an. Da besonders Kinder, aber teilweise auch Erwachsene asymptomatisch mit dem Keim besiedelt sind, lässt sich die Prävalenz der infizierten Personen nur schwer beurteilen. Schätzungsweise 65.000 Fälle von CDI werden in Deutschland pro Jahr behandelt, die tatsächlichen Zahlen dürften aber noch höher liegen (Lübbert et al. 2016). Die Inzidenz liegt damit bei 83 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner.

Zum Auftreten einer *Clostridium-difficile*-assoziierten Diarröhö kommt es in der Regel innerhalb einiger Tage nach Gabe von Antibiotika im Rahmen der Behandlung einer anderen Infektion. Die Antibiotika bewirken, dass die physiologische Darmflora beschädigt wird und sich CD aufgrund seiner höheren Resistenz leichter ausbreiten kann. Eine Besiedelung des Kolons findet bereits eher durch fäkale Übertragung statt, sie bleibt dabei aber meist unbemerkt.

Eine weitere begünstigende Rolle spielt die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI), da die herabgesetzte Magensäureproduktion eine geringere Barriere für den Eintritt von CD darstellt (Song und Kim 2019). Auch hohes Alter, Krankenhausaufenthalte, Senioren- und Pflegeheimunterbringung und das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung wie Colitis Ulcerosa begünstigen das Auftreten einer CDI.

Für das weltweite Ansteigen von schweren Verläufen und rezidivierenden CDI sind vor allem die zunehmende Resistenzentwicklung und genetische Veränderung des Erregers verantwortlich. Besonders der Stamm mit dem Ribotyp 027 ist hochvirulent und zeigt nur mäßiges Ansprechen auf die konventionelle Therapie. Durch eine Mutation produziert dieser Stamm mehr Toxin A und B als andere Stämme sowie zusätzlich noch das binäre Toxin, was dem Bakterium einen Überlebensvorteil verschafft (Martin et al. 2016).

4.3.2 Symptome und Diagnostik

Eine symptomatische Infektion zeigt sich klinisch meist durch akute wässrige Durchfälle mit fauligem Geruch, teils hohes Fieber und Bauchschmerzen. In der Folge kann es durch den hohen Flüssigkeitsverlust zur Exsikkose kommen. Eine gefürchtete Komplikation bei einem schweren Verlauf mit pseudomembranöser Kolitis ist das toxische Megakolon, welches zur Darmperforation mit anschließender Sepsis führen kann.

Wegweisend für die Diagnostik ist zunächst die Anamneseerhebung (kürzliche Antibiotika-Einnahme) sowie die klinische Präsentation der Symptomatik. Besteht nun der Verdacht auf eine CDAD, erfolgt der Nachweis von Toxin A und B in der Stuhlprobe mittels Enzymimmunoessay oder Zytotoxizitätstest. Ein zeitaufwändigeres Verfahren zum Nachweis einer CDI ist die kulturelle Anzucht, welche allerdings den Vorteil bietet, dass so ebenfalls eine Ribotypisierung des

Bakteriums und ein Antibiogramm erstellt werden können. Gerade bei schweren Verläufen ist dies unerlässlich für die erfolgreiche Behandlung (Cohen et al. 2010).

In manchen schweren Fällen und bei unklarer Diagnose, kann ein endoskopischer Nachweis einer pseudomembranösen Kolitis mittels Koloskopie oder Sigmoidoskopie erfolgen.

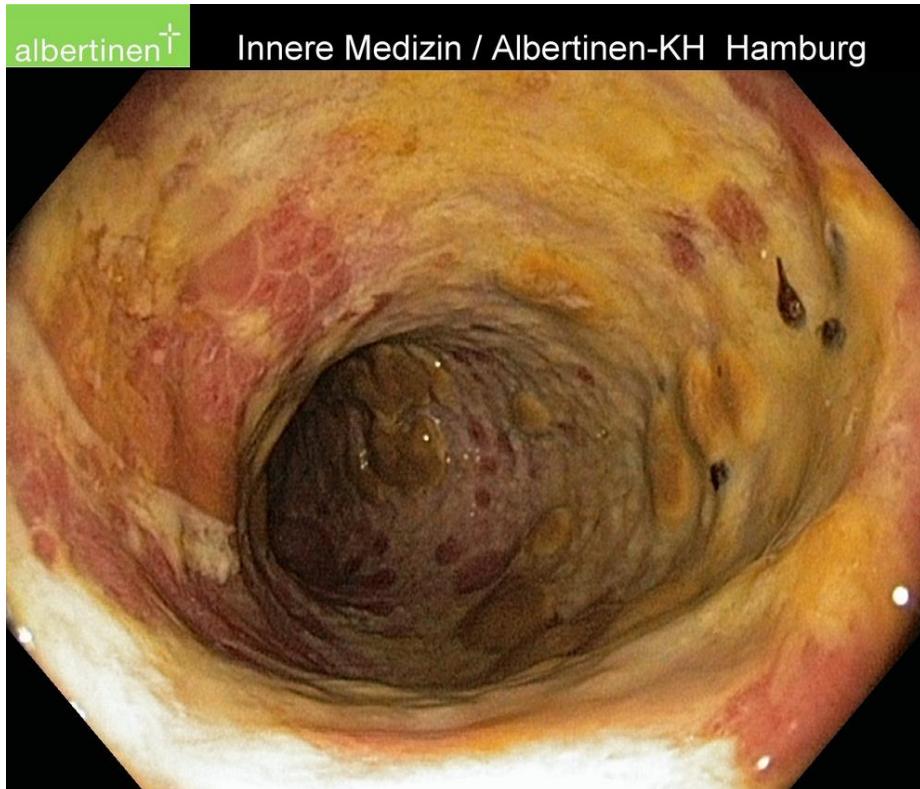


Abbildung 2: Ausgeprägte pseudomembranöse Kolitis

Quelle: <https://www.endoskopiebilder.de/pseudomembranoese-k>

4.3.3 Therapie

Bei manchen PatientInnen genügt bereits das Absetzen der auslösenden Antibiotika, um eine deutliche Besserung der Symptome zu erzielen. In den meisten Fällen ist jedoch eine antibiotische Therapie der CDI indiziert. Leichte Verläufe werden mit Metronidazol oder Vancomycin therapiert, schwere Verläufe mit Vancomycin oder Fidaxomicin, wobei letzteres aufgrund der noch relativ hohen Kosten seltener zum Einsatz kommt.

Die Therapie beim ersten Rezidiv gestaltet sich ähnlich wie bei schweren Verläufen. Bei multiplen Rezidiven kommt entweder Fidaxomicin zum Einsatz oder es wird eine Initialtherapie mit Vancomycin wie beim ersten Rezidiv gestartet und anschließend eine Puls- oder Reduktionstherapie über mehrere Wochen fortgesetzt (vgl. ebd.).

Eine Exsikkose sollte mit Flüssigkeitssubstitution therapiert und PPI nach Möglichkeit abgesetzt werden.

Falls PatientInnen mit der Standardtherapie keine Rezidivfreiheit erreichen oder nicht ausreichend auf eine Therapie ansprechen, sollte ein fäkaler Mikrobiotatransfer in einem gastroenterologischen Zentrum in Erwägung gezogen werden.

4.4 Intestinales Mikrobiom

4.4.1 Entstehung, Zusammensetzung und Veränderung

Das intestinale Mikrobiom nimmt unterschiedliche immunologische und metabolische Funktionen wahr, die teilweise erst im Ansatz erforscht sind und verstanden werden. Unter anderem spalten sie Kohlenhydrate und Proteine und sind für die Produktion verschiedener Vitamine zuständig. Die meisten der über 400 intestinalen Bakterien-Arten leben im Kolon. Beim gesunden Erwachsenen machen den Großteil *Bacteroidetes* und *Firmicutes* (wie *Lactobacillus*, *Streptococcus* und *Staphylococcus*) aus, ein kleinerer Teil setzt sich zusammen aus *Actinobakterien*, *Fusobakterien* und *Proteobakterien* (wie *E. coli*) (Grice und Segre 2012).

Dominierende Bakteriengruppen

eines menschlichen Darm-Mikrobioms

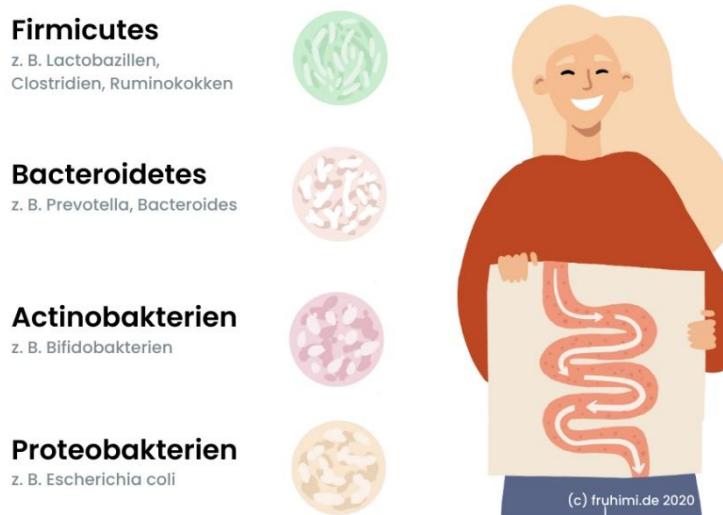


Abbildung 3: Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms

Quelle: <https://fruhimi.de/mikrobiom/>

Während der Geburt entsteht der erste Kontakt mit vielen Mikroorganismen, welche in der Folge die Grundlage für das Mikrobiom bilden. Studien legen allerdings nahe, dass der Mensch bereits im Uterus über die Plazenta in Kontakt mit Mikroorganismen kommt und so beginnt, das Mikrobiom zu entwickeln (Cresci und Bawden 2015).

Auch die unterschiedlichen genetischen Voraussetzungen, mit denen Menschen geboren werden, tragen maßgeblich zur Diversifizierung des intestinalen Mikrobioms bei (Goodrich et al. 2014).

Da sich das vaginale Mikrobiom von dem der Haut unterscheidet, spielt die Art der Geburt, also ob vaginal oder per Kaiserschnitt, für die Entstehung des kindlichen Mikrobioms eine große Rolle. Kinder, die auf natürlichem Weg geboren wurden, haben mehr *Bacteroidetes* als *Firmicutes* im Vergleich zu Kindern, die über einen Kaiserschnitt zur Welt kamen (Jakobsson et al. 2014).

Nach der Geburt verbreiten sich zunächst vermehrt aerobe Bakterien wie Enterobakterien, Streptokokken und Staphylokokken, dann folgen die anaeroben.

Im ersten Jahr verändert sich das Mikrobiom stetig durch verschiedene Einflussfaktoren wie die Muttermilch, das Abstillen und den Kontakt mit verschiedenen Nahrungsmitteln. Muttermilch enthält neben elementaren Nährstoffen viele für die Entwicklung eines gesunden Immunsystems wichtige Inhaltsstoffe, darunter Immunglobuline und eine Vielzahl an unterschiedlichen Arten von Bifidobakterien, welche ihrerseits eine verbesserte Immunantwort im Darm sowie die Produktion von Immunglobulinen bewirken (Cresci und Bawden 2015). Die Zusammensetzung des Mikrobioms unterscheidet sich zwischen solchen Kindern, die mit Muttermilch gefüttert wurden, und denen, die Formula-Nahrung erhalten haben. So haben letztere mehr anaerobe und fakultativ anaerobe Keime als erstere, bei welchen der Anteil an Aerobiern höher ist. Aktuell stellt also eine Formula-Nahrung noch keinen perfekten Ersatz für die Muttermilch dar.

Sobald ein Kind nicht mehr nur Milch verwerten muss, sondern feste Nahrung Bestandteil der Mahlzeiten wird, ändert sich auch die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms. Während im Mikrobiom eines Säuglings Bifidobakterien überwiegen, sind es bei einem Dreijährigen *Bacteroidetes* und *Firmicutes*. Somit hat ein Kleinkind bereits die Mikrobiota-Zusammensetzung eines Erwachsenen und diese ändert sich auch kaum mehr, sofern im Laufe der Zeit keine wiederholten Antibiotika-Einnahmen oder nachhaltige Ernährungsumstellungen stattfinden (vgl. ebd.). Lediglich im Alter findet eine leichte Verschiebung zu Gunsten der *Bacteroidetes* statt, welche vermutlich unter anderem auf eine Verlangsamung der gesamten Verdauungszeit zurückzuführen ist.

Ein entscheidender Faktor, der für die weltweite Diversität in der Zusammensetzung der Mikrobiota bei Erwachsenen verantwortlich ist, scheint die Ernährung zu sein. So fanden ForscherInnen in einer Studie heraus, dass sich das Mikrobiom zwischen städtisch lebenden US-Amerikanern, der indigenen Bevölkerung am Amazonas und einem ländlichen Volk in Malawi deutlich unterscheidet, wobei letztere untereinander Ähnlichkeiten aufwiesen, trotz völlig unterschiedlicher Lebensräume und Genetik (Yatsunenko et al. 2012). Dies legt den Schluss nahe, dass die Ernährung, welche bei US-Amerikanern oft proteinreich ist, während sie bei den anderen beiden Gruppen einen hohen Getreide- bzw. Maniok-Anteil hat, einen großen Einfluss auf die Entwicklung des Mikrobioms hat. Auch der Anteil an Fleischprodukten und Fett ist bei US-Amerikanern höher als in den Vergleichsgruppen.

Auch eine italienische Studie konnte signifikante Unterschiede zwischen dem Mikrobiom bei Kindern in Europa auf der einen und Burkina Faso auf der anderen Seite feststellen, welche sich auf die Ernährung zurückführen lassen (Filippo et al. 2010).

Eine vegetarische oder vegane Ernährung geht einher mit einer niedrigeren Anzahl an Bifidobakterien, *Bacteroides*, *E. coli* und *Enterobacteriaceae* sowie einem niedrigeren Stuhl-pH, bedingt durch hohen Kohlenhydrat- und Ballaststoffanteil in der Nahrung. Die Gesamtzahl der Bakterien im Darm ist bei vegetarischer/veganer und fleischhaltiger Ernährung jedoch gleich (Zimmer et al. 2012). Die westliche Ernährung wird mit einer Vielzahl an Erkrankungen wie

Adipositas, dem metabolischen Syndrom und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Verbindung gebracht. Die Rolle des Mikrobioms bedarf dabei noch einer tiefergehenden Forschung.

Ein weiterer Einflussfaktor ist physischer und psychischer Stress, da in Folge der Ausschüttung von Kortisol und Katecholaminen auch die Mikrobiota im Darm auf Stress und Stressmediatoren empfindlich reagieren und sich die Interaktion zwischen Darmmukosa und Bakterien ändern kann (Lyte et al. 2011).

Nicht zuletzt haben auch Antibiotika einen Einfluss auf Veränderungen im intestinalen Mikrobiom, da diese nicht nur die Bakterien dezimieren, auf die sie abzielen, sondern auch ein Teil der physiologischen Mikroorganismen im Darm. Dies kann dazu führen, dass sich resistente Bakterien vermehren, was zu einem späteren Zeitpunkt zum Problem werden kann. Des Weiteren kann es zu einer Dysbalance kommen, wodurch sich opportunistische darmpathogene Keime wie *Clostridium difficile* ausbreiten können. Da die Behandlung CDI wiederum den Einsatz von Antibiotika erfordert, wird das Mikrobiom weiter geschwächt. Nach mehrmaligen Antibiotikagaben bei rezidivierender CDI zeigten PatientInnen ein in der Diversität deutlich eingeschränkteres Mikrobiom als PatientInnen nach erstmalig aufgetretener CDI (Chang et al. 2008).

4.4.2 Assoziierte Krankheiten

Während die Vorgänge bei der Entstehung einer CDI weitgehend verstanden werden, ist der Zusammenhang zwischen einem gestörten Mikrobiom und bestimmten Krankheiten noch nicht eindeutig aufgeklärt.

Bei PatientInnen mit CU besteht ein Ungleichgewicht im intestinalen Mikrobiom, es kommt also zu einer Verschiebung der physiologischen Verhältnisse mit einer geringeren Diversität. So zeigte sich bei den PatientInnen eine Verringerung der *Firmicutes* und eine Zunahme der Proteobakterien. Innerhalb der *Firmicutes* kam es insbesondere in der Gruppe *Clostridium leptum* zu einer verminderten Diversität, im speziellen war das *Faecalibacterium prausnitzii* deutlich seltener vertreten (Matsuoka und Kanai 2015). Noch unklar ist jedoch, ob diese Dysbiose Auslöser der CU ist oder ob sie erst in Folge der Erkrankung entsteht. Vermutlich wird die Dysbiose aber eher durch genetische und Umweltfaktoren ausgelöst als durch die Entzündung.

Für chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind eine Reihe von Suszeptibilitätsgenen bekannt, welche eine Prädisposition unter anderem für die Entstehung von CU darstellen. Diese Gene stehen im Zusammenhang mit einer gestörten Mukosabarriere und damit letztlich einer gestörten Toleranz des Immunsystems gegenüber den physiologisch vorhandenen Mikroorganismen im Darm. Eine Verschiebung im intestinalen Mikrobiom zu Gunsten bestimmter Bakterien könnte nun ihrerseits die Immunantwort modulieren und damit eine chronische Entzündung auslösen (vgl. ebd.).

Eine weitere Rolle in der Krankheitsentstehung könnte die metabolische Funktion bestimmter Mikrobiota spielen. So ist die Aufgabe mancher Bakterien die Verstoffwechselung von Ballaststoffen, wodurch wiederum kurzkettige Fettsäuren wie Butyrat produziert werden. Dieses

hat wiederum einen immunmodulierenden und entzündungshemmenden Effekt. Unter anderem ist das Bakterium *Faecalibacterium prausnitzii* für die Produktion von Butyrat verantwortlich. Sowohl die Konzentration dieses Bakteriums als auch die von Butyrat ist bei PatientInnen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen verringert, was einen weiteren Zusammenhang zwischen einem veränderten Mikrobiom und CU aufzeigt (Takaishi et al. 2008).

Neben CU und CDI sind viele weitere Erkrankungen mit einem gestörten Mikrobiom assoziiert, auch wenn der genaue Zusammenhang teilweise noch nicht evident ist. Thema von Forschungen sind hier zum Beispiel das Reizdarmsyndrom, Adipositas, Diabetes Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen, Fibromyalgie aber auch neuropsychiatrische Störungen wie Depressionen, Parkinson, Autismus und Demenz. Auf diese Krankheiten soll hier im Näheren aber nicht eingegangen werden.

4.5 Fäkaler Mikrobiotatransfer

4.5.1 Auswahlkriterien und Erfolgsaussichten

Schon seit einigen Jahren wird der FMT erfolgreich zur Behandlung der rezidivierenden CDI verwendet, wenn mit Antibiotika wie Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin kein nachhaltiger Therapieerfolg erreicht werden kann. Häufig hilft zwar bei erstmalig auftretender CDI die Antibiotikatherapie, doch in 15-35% der Fälle kommt es zum Rezidiv. Bereits beim ersten Rezidiv ist die Wahrscheinlichkeit für ein zweites Rezidiv bei 45% und danach für ein drittes bei 65% (Huebner und Surawicz 2006). Es zeigt sich also ein zunehmendes Therapieversagen je häufiger ein Rezidiv auftritt. Für diese PatientInnen bietet ein FMT eine sichere und wirksame Therapieoption, durch welche wieder ein physiologisches intestinales Mikrobiom hergestellt und die CDI so erfolgreich behandelt werden kann.

So zeigte sich eine durchschnittliche Heilungschance der rezidivierenden CDI von über 90%, wobei die Daten in verschiedenen Studien zwischen 81% und 100% liegen bezüglich der Erfolgswahrscheinlichkeit (Brandt und Aroniadis 2013). Sollte ein erster FMT kein zufriedenstellendes Ergebnis haben, kann dieser wiederholt werden, wodurch sich die Gesamterfolgswahrscheinlichkeit nochmals erhöht.

Eine im *New England Journal of Medicine* veröffentlichte randomisierte, kontrollierte Studie zeigte ein Abklingen der CDAD in 13 von 16 PatientInnen (81%) in Folge des FMT, bei zwei der drei übrigen PatientInnen gelang die erfolgreiche Behandlung nach einem weiteren FMT mit Stuhl eines anderen Spenders, was in einer Erfolgswahrscheinlichkeit von ~94% resultiert. In der Vergleichsgruppe wurden die PatientInnen mit Vancomycin behandelt. Es kam lediglich bei 4 von 13 (31%) Personen zu einem Abklingen der Diarröh. In keiner der beiden Gruppen wurden nennenswerte unerwünschte Ereignisse beobachtet. Nach dem FMT konnte eine erhöhte Diversität innerhalb der intestinalen Bakterien festgestellt werden, die der Zusammensetzung des Spenderstuhls ähnelte. Es kam unter anderem zur Steigerung der Konzentration an *Bacteroidetes* und einer Abnahme der Proteobakterien (van Nood et al. 2013).

Eine andere Indikation für den FMT, auf die in dieser Arbeit näher eingegangen werden soll, ist die Colitis Ulcerosa. Auch bei CU kommt ein FMT erst als Behandlungsoption in Betracht, wenn konventionelle Therapien wie 5-Aminosalicylate, Kortikosteroide, die klassischen Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin) oder Biologika in der Remissionsinduktion und -erhaltung versagen, wobei sowohl die Erfahrung als auch die Studienlage bei FMTs zur Behandlung der CDI deutlich größer ist. In den vergangenen Jahren konnte gezeigt werden, dass man mit dem FMT durchaus eine wirksame und sichere Behandlungsmöglichkeit dazugewonnen hat. Da auch bei CU ein gestörtes Mikrobiom für die Krankheitsentstehung mitverantwortlich gemacht wird, zielt der FMT hier ebenso auf eine Verbesserung der mikrobiellen Diversität und der Annäherung an physiologische Bedingungen, wodurch man sich eine nachhaltige Remission der Erkrankung erhofft.

In einer im Fachblatt *Lancet* veröffentlichten multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie wurde die Effektivität intensiver FMTs zur Remissionsinduktion bei aktiver CU untersucht. Dazu erhielt die eine Gruppe der PatientInnen über eine Koloskopie einen FMT, während die andere Gruppe ein Placebo erhielt. Danach folgten über acht Wochen fünf Mal wöchentlich Einläufe mit Spenderstuhl von 3-7 nicht-verwandten SpenderInnen. In der FMT-Gruppe wurde nach acht Wochen bei 11 von 41 Personen (27%) eine klinische Remission mit einem Mayo-Score ≤ 2 erreicht, während es in der Kontrollgruppe 3 von 40 Personen (8%) waren. Zu nennenswerten unerwünschten Ereignissen kam es lediglich bei zwei Personen in der FMT-Gruppe und bei einer Person in der Kontrollgruppe. Auch die bakterielle Diversität konnte nach dem FMT erhöht und erhalten werden. Des Weiteren konnte eine vermehrte Konzentration von Fusobakterium-Spezies in Verbindung mit einer fehlenden Remission gebracht werden (Paramsothy et al. 2017).

4.5.2 Spender

Auch wenn noch kein standardisiertes Test-Verfahren für potenzielle StuhlspenderInnen existiert, lassen sich dennoch einige wichtige Parameter beschreiben, um das Risiko für den Empfänger eines FMT so weit wie möglich zu reduzieren.

Wichtig sind unter anderem serologische Untersuchungen auf Infektionskrankheiten wie Hepatitis A, B und C, HIV, Syphilis, Epstein-Barr-Virus und Cytomegalievirus. Es sollte außerdem eine Stuhlkultur angelegt und der Stuhl auf diverse bakterielle, virale und parasitäre Infektionen untersucht werden, auch auf CD-Toxine wird der Stuhl getestet. Des Weiteren sollten mögliche SpenderInnen in den letzten 3 Monaten keine Antibiotika eingenommen haben, da diese die intestinalen Mikrobiota stören können. Ein promiskuitives Verhalten oder ein neues Piercing/Tattoo in den letzten 3 Monaten sollte ebenfalls zum Ausschluss führen.

Sollten in der Anamnese Erkrankungen wie CEDs, Reizdarmsyndrom, chronische Diarröh oder Obstipation, Neoplasien des Kolons, Adipositas, metabolisches Syndrom oder eine Atopie

aufgetreten sein, sollte ebenso ein Ausschluss erwogen werden, da bei diesen SpenderInnen das intestinale Mikrobiom potenziell bereits negativ verändert ist.

Wenn der Empfänger an einer Lebensmittel- oder Medikamentenallergie leidet, sollten SpenderInnen einige Tage vor der Spende entsprechende Allergene meiden (Brandt und Aroniadis 2013).

Viele PatientInnen bevorzugen Spenderstuhl einer bekannten oder verwandten Person, da sie deren Gewohnheiten besser kennen als die einer fremden Person. Beim FMT zur Behandlung einer CDI sind einige wissenschaftliche Arbeiten zu dem Schluss gekommen, dass sich verwandte SpenderInnen besser eignen als fremde, andere Studien wiederum haben mit „universellen“ Fremdspenden bessere Ergebnisse erzielt als mit Spenden einer verwandten Person (vgl. ebd.). Die Datenlage ist hierzu noch nicht eindeutig und es bedarf weiterer Forschung.

Bei der Behandlung einer CU sollte auf eine Stuhlspende durch Verwandte allerdings verzichtet werden, da durch ähnliche genetische Voraussetzungen und Umweltfaktoren eventuell bei den SpenderInnen selbst dysbiotische Bedingungen im intestinalen Mikrobiom vorherrschen, welche sich bei einer Spende nicht positiv auf das Mikrobiom des Empfängers auswirken würden (D'Odorico et al. 2018).

4.5.3 Durchführung und Sicherheit

Zur Stuhlspende kann entweder frischer oder bei -80°C gelagerter und wieder aufgetauter Stuhl verwendet werden. Sowohl der frische als auch der aufgetaute Stuhl sollten nicht länger als 6h vor der Anwendung bei Zimmertemperatur gelagert werden. Zur Vorbereitung wird eine Stuhlmenge von etwa 50g außerdem noch mit ungefähr 250ml steriler Kochsalzlösung verdünnt und anschließend entweder manuell oder mit einem Mixer vermischt. Nun folgt eine Filterung des Gemisches, damit keine größeren Bestandteile beim Einbringen das Endoskop oder die Sonde blockieren (Wang et al. 2019).

Grundsätzlich gibt es mehrere Möglichkeiten, wie der Stuhl in den Empfänger eingebracht werden kann: über den oberen Gastrointestinaltrakt per nasogastraler oder nasoduodenaler Sonde und per Gastroduodenoskopie oder über den unteren Gastrointestinaltrakt per Koloskopie, Sigmoidoskopie oder per Einlauf.

Keine der unterschiedlichen Methoden ist einer anderen eindeutig überlegen, aber es gibt durchaus verschiedene Vor- und Nachteile. So kann beispielsweise über eine nasogastrale oder nasoduodenale Sonde der gesamte Intestinaltrakt erreicht, aber es können nur geringere Stuhlmengen über einen längeren Zeitraum eingebracht werden, um Übelkeit und Erbrechen zu verhindern. Außerdem kann es bei Verabreichung über den oberen Gastrointestinaltrakt mitunter zu Fieberschüben kommen. Auch die Akzeptanz bei den PatientInnen bezüglich dieser Art der Transplantation ist mitunter vermindert. Dagegen scheint es weniger Hemmungen zu geben, den Stuhl über den unteren Trakt einzubringen, wobei hier die Koloskopie gegenüber dem Einlauf den Vorteil hat, dass die PatientInnen in der Regel sediert sind und das Verfahren deshalb

angenehmer ist. Außerdem haben die untersuchenden ÄrztInnen im Rahmen der Koloskopie zusätzlich die Möglichkeit, ein endoskopisches Bild der Entzündung im Kolon zu erhalten und es kann eine größere Stuhlmenge über das gesamte Kolon verteilt abgegeben werden.

Natürlich gehen mit Koloskopie und Sedierung auch die bekannten Risiken wie Blutungen, Perforation oder Unverträglichkeit des Narkotikums einher. Bei einem Einlauf besteht zusätzlich das Risiko, dass es zu einer Darmruptur kommt, wenn zu große Stuhlmengen zu schnell eingebracht werden. Einen signifikanten Unterschied im Outcome scheint es bei den verschiedenen Methoden nicht zu geben, allerdings sind hierzu auch noch weitere Studien nötig (Brandt und Aroniadis 2013).

Zur Vorbereitung werden PatientInnen teilweise mit Loperamid behandelt, um eine längere Verweildauer und damit einen stärkeren Effekt des transplantierten Stuhls zu gewährleisten, wobei auch hier die Datenlage noch kein signifikantes Ergebnis beweist. Im Rahmen einer Koloskopie müssen die PatientInnen wie üblich mit einer abführenden Behandlung vorbereitet werden.

Während bei der CDI in der Regel ein einmaliger FMT bereits eine erfolgreiche Therapie darstellt, werden zur Behandlung der CU oft mehrfache FMTs empfohlen. In einer Studie wurden innerhalb von 8 Wochen insgesamt 40 FMTs pro PatientIn per Einlauf durchgeführt (Paramsothy et al. 2017), eine andere Studie konnte auch mit einem einzelnen FMT gute Ergebnisse erzielen (Jacob et al. 2017). Die optimale Anzahl und Technik der FMTs ist also nach aktuellem Stand noch nicht klar definiert.

Nach dem FMT klagen manche EmpfängerInnen über leichte, selbstlimitierende gastrointestinale Symptome wie Obstipation, Erhöhung der Stuhlfrequenz oder Blähungen. Schwere Nebenwirkungen scheinen nicht aufzutreten. Zwar manifestierte sich einige Zeit nach einem FMT bei vier TeilnehmerInnen im Rahmen einer Studie eine Autoimmunerkrankung, diese wird jedoch nicht in kausalen Zusammenhang mit dem FMT gebracht. Auch bei immunsupprimierten PatientInnen scheint ein FMT eine sichere Therapie zu sein, dennoch besteht hier weiterer Forschungsbedarf, um die Sicherheit der PatientInnen zu gewährleisten (Brandt und Aroniadis 2013).



Abbildung 2: Ablauf der Stuhltransplantation und deren Vorbereitung.
 a) Herstellung des Stuhltransplantats durch Aufschwemmen der frischen Stuhlportion von 177 g der Spenderin mit steriler Kochsalzlösung und anschließendes mehrfaches Filtern durch Gaze.
 b) Applikation der gefilterten Stuhlsuspension durch den Arbeitskanal des Koloskops.
 c) In das Kolon einfließende Stuhlsuspension.

Abbildung 4: Vorbereitung und Ablauf der Stuhltransplantation

Quelle: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/134461/Stuhltransplantation-bei-therapierefrakter-Clostridium-difficile-assoziierter-Kolitis>

4.6 Blick in die Zukunft

In einer kleinen Studie wurde aus dem Stuhl einer gesunden Spenderin über aufbereitete Kulturen ein Bakteriengemisch gewonnen, das aus insgesamt 33 isolierten Spezies bestand. Dieses wurde zwei Patientinnen mit rezidivierender CDI per Koloskopie verabreicht. Innerhalb von zwei bis drei Tagen kam es zum Abklingen der Symptome und auch sechs Monate später waren beide Studienteilnehmerinnen symptomfrei. Außerdem konnte im Stuhl eine deutlich erhöhte Diversität und ein dem Spenderstuhl ähnelndes Mikrobiom nachgewiesen werden (Petrof et al. 2013). Diese Studie legt den Schluss nahe, dass in der Zukunft eventuell kein FMT mehr in der Form, wie wir ihn kennen, durchgeführt werden muss. Möglicherweise könnte ein definiertes Bakteriengemisch in Kapselform verabreicht werden, um im Gegensatz zu Probiotika auch nachhaltig ein gesundes Mikrobiom wiederherzustellen. Eine solche Behandlung könnte vielleicht sogar als first-line Therapie bei CDI mit einer höheren Erfolgswahrscheinlichkeit als Antibiotika eingesetzt werden. Aber auch die Behandlung anderer mit einem gestörten Mikrobiom assoziierten Krankheiten wäre denkbar. Es bleibt abzuwarten, was die Ergebnisse aus der Forschung der nächsten Jahre zeigen werden.

5. Zielsetzung

Diese retrospektive Studie hat zum Ziel, den Erfolg sowie die Sicherheit des FMT zur Behandlung einer CDI und CU am Ordensklinikum Linz in einem Zeitraum von acht Jahren zu untersuchen. Darüber hinaus sollen die vorliegenden Daten in den internationalen Zusammenhang eingeordnet werden, um einen Vergleich im Hinblick auf Erfolg und Komplikationsrate zu schaffen. Des Weiteren könnten die Ergebnisse in Zukunft mit denen anderer Kliniken österreichweit zusammengeführt werden, um aussagekräftigere Daten zu erhalten.

6. Material und Methodik

6.1 Grundlage

Diese Masterarbeit basiert auf PatientInnendaten der Abteilung für Gastroenterologie am Ordensklinikum Linz, welche vor Ort vom Krankenhausinformationssystem „SAP® Logon“ in das Tabellenkalkulationsprogramm „Microsoft® Excel“ anonymisiert übertragen wurden.

Erfasst wurden alle PatientInnen, die im Zeitraum vom 17.12.2012 bis zum 30.11.2020 mittels FMT wegen einer CDI oder einer CU behandelt wurden.

Dazu wurden Entlassungsbriebe, Endoskopieprotokolle sowie Anamneseblätter analysiert und ausgewertet.

6.2 Statistische Methoden

Für diese retrospektive Studie wurde eine rein deskriptive Statistik angefertigt, welche ebenfalls mittels „Microsoft® Excel“ erstellt wurde.

Bei numerischen Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

6.3 Patientenkollektiv

Vom 17.12.2012 bis zum 30.11.2020 wurden insgesamt 19 PatientInnen mit einem FMT behandelt, davon 2 wegen einer CU und 17 wegen einer CDI, von denen 6 CU als Begleiterkrankung hatten.

Wegen der geringen Anzahl an reinen CU-Fällen werden diese im Ergebnisteil getrennt von den CDI-PatientInnen als kurzer Fallbericht ausgewertet.

7. Ergebnisse

7.1 Patientencharakteristika

Im beobachteten Zeitraum wurde bei insgesamt 17 PatientInnen ein FMT wegen einer CDI vorgenommen. Von den StudienteilnehmerInnen waren 9 (52,9%) männlich und 8 (47,1%) weiblich. Die Männer waren bei der Aufnahme im Durchschnitt 51,4 Jahre alt (SD 21,7), die Frauen 54,4 Jahre (SD 21,7).

Der jüngste männliche Teilnehmer war 17 Jahre, der älteste 79 Jahre alt. Bei den weiblichen Teilnehmern war die jüngste Person 23 Jahre, die älteste 86 Jahre alt.

In den meisten Fällen, nämlich bei 15 (88,2%), war der Aufnahmegrund eine rezidivierende CDI, lediglich eine Person (5,9%) wurde wegen einer therapieresistenten CDI behandelt, eine weitere Person (5,9%) wurde als first-line Therapie einem FMT unterzogen.

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der StudienteilnehmerInnen betrug 5,1 Monate (SD 6,3), die Anzahl der durchschnittlich vorausgegangenen CD-Infektionen lag bei 2 (SD 1).

Bei der Aufnahme war bei 16 (94,1%) Personen in der Medikamentenanamnese ein Antibiotikum zu finden, bei 6 (35,3%) ein Immunsuppressivum (genau bei den 6 PatientInnen mit CU als Begleiterkrankung), bei 3 (17,6%) Cortison und bei einer Person (5,9%) ein PPI.

| Patientencharakteristika | Gesamtanzahl der Eingriffe n=17 |
|--|---------------------------------|
| Geschlecht | |
| - Männlich | 9 (52,9%) |
| - Weiblich | 8 (47,1%) |
| Durchschnittsalter in Jahren (SD) | |
| - Männer | 51,4 (21,7) |
| - Frauen | 54,4 (21,7) |
| Aufnahmegrund | |
| - Rezivierende CDI | 15 (88,2%) |
| - Therapieresistente CDI | 1 (5,9%) |
| - Primäre CDI | 1 (5,9%) |
| Durchschnittliche Erkrankungsdauer in Monaten (SD) | 5,1 (6,3) |
| Durchschnittlich vorausgegangene CD-Infektionen (SD) | 2 (1) |
| Prämedikation mit | |
| - PPI | 1 (5,9%) |
| - Cortison | 3 (17,6%) |
| - Immunsuppressivum | 6 (35,3%) |
| - Antibiotikum | 16 (94,1%) |

Tabelle 1: Patientencharakteristika

7.2 Präinterventionelle Anamnese und Diagnostik

7.2.1 Schwere Begleiterkrankungen

Von den insgesamt 17 PatientInnen hatten lediglich 5 (29,4%) keine schweren Begleiterkrankungen. 6 Personen (35,3%) litten neben der CDI an einer CU. Bekanntermaßen sind an CU erkrankte Menschen anfälliger für eine CDI aufgrund des veränderten intestinalen Mikrobioms und der immunsuppressiven Therapie.

Weitere Begleiterkrankungen waren eine Niereninsuffizienz bei 3 TeilnehmerInnen (17,6%) sowie bei jeweils einer Person (jeweils 5,9%) eine Demenz, eine hypoxische Enzephalopathie und ein metastasiertes Liposarkom.

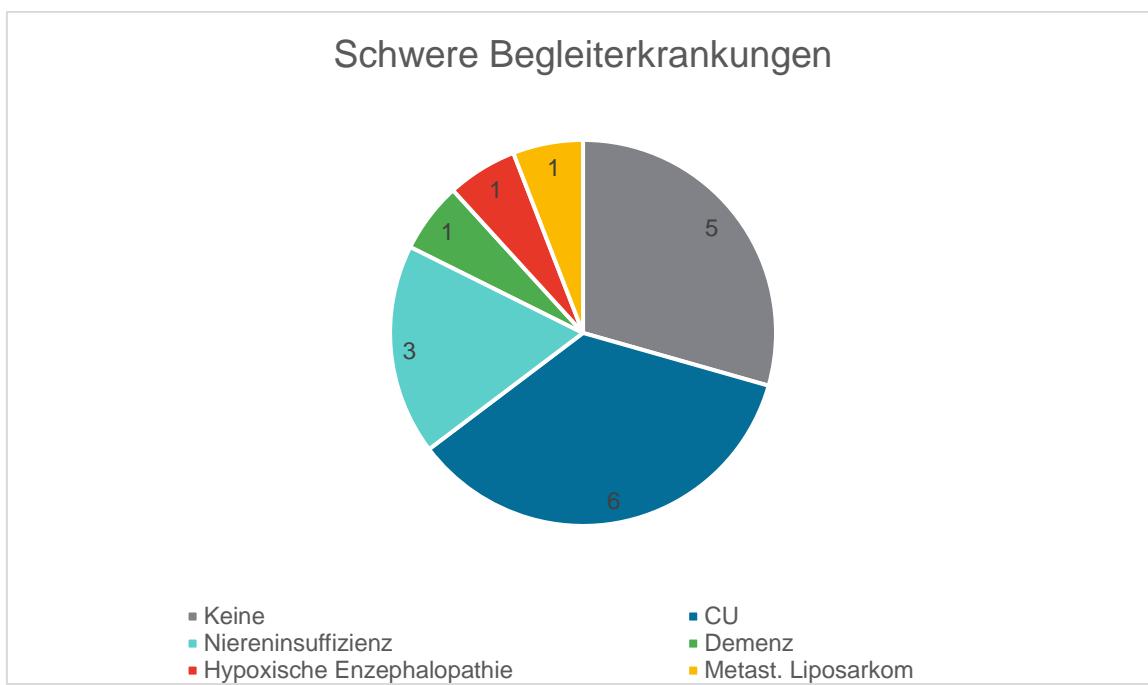


Abbildung 5: Schwere Begleiterkrankungen

7.2.2 Anamnestische Parameter

Bei der Aufnahme berichteten 7 (41,2%) PatientInnen von einem Gewichtsverlust, genauso vielen Fällen waren abdominelle Schmerzen angegeben worden. Unter Hämatochezie litten 4 (23,5%) Personen, lediglich eine (5,9%) hatte Fieber.

3 der 4 von Hämatochezie betroffenen PatientInnen haben eine CU als Begleiterkrankung.

Leider waren einige Daten nicht in allen Akten dokumentiert, sodass hier einige Zahlen fehlen. Womöglich waren also manche der Symptome auch häufiger, wurden aber nicht entsprechend vermerkt oder von den PatientInnen nicht berichtet.

Die Häufigkeit des Stuhlgangs lag im Durchschnitt bei 7,1 Stühlen pro Tag (SD 4). Der höchste Wert lag bei 15 und der niedrigste bei 1, von 5 PatientInnen lagen hierzu keine Daten vor.

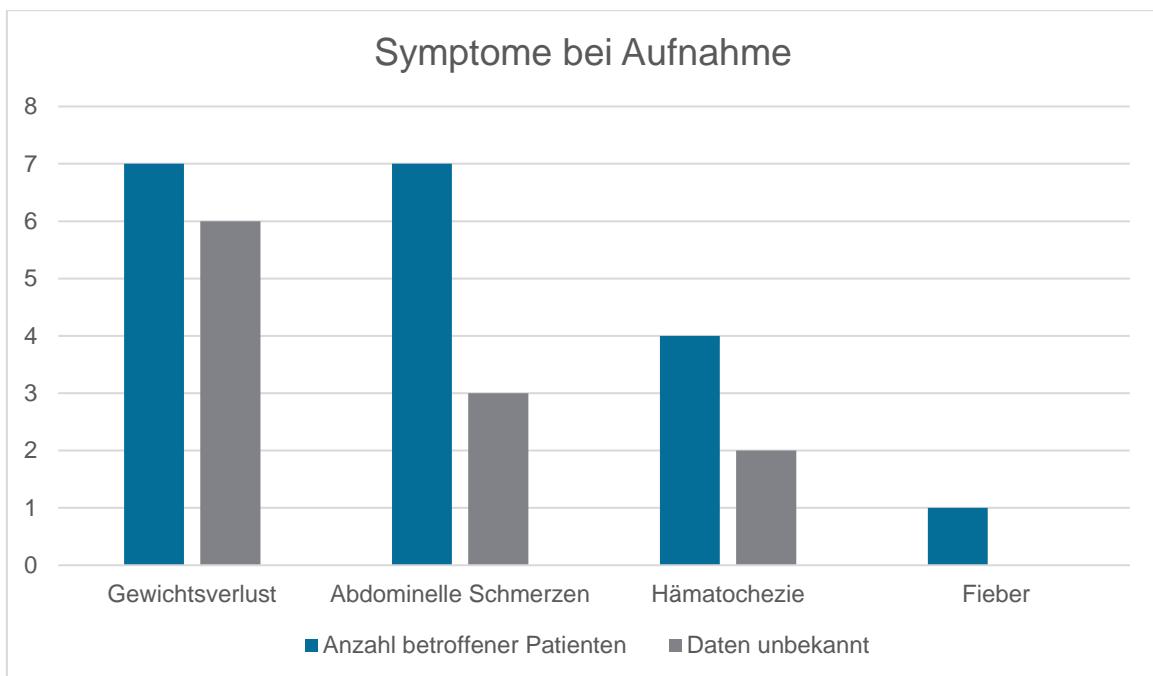


Abbildung 6: Symptome bei Aufnahme

Da ein FMT zur Behandlung der CDI meist erst nach erfolgloser Antibiotikatherapie angestrebt wird, findet sich in der Anamnese der PatientInnen fast immer mindestens eines der Antibiotika Metronidazol, Vancomycin und Fidaxomicin.

In dieser Studie erhielten 10 Personen (58,8%) in der Vergangenheit Metronidazol, 13 Personen (76,5%) Vancomycin und 7 Personen (41,2%) Fidaxomicin.

Bei 2 PatientInnen ging nicht aus der Akte hervor, welche Antibiotika sie erhielten.

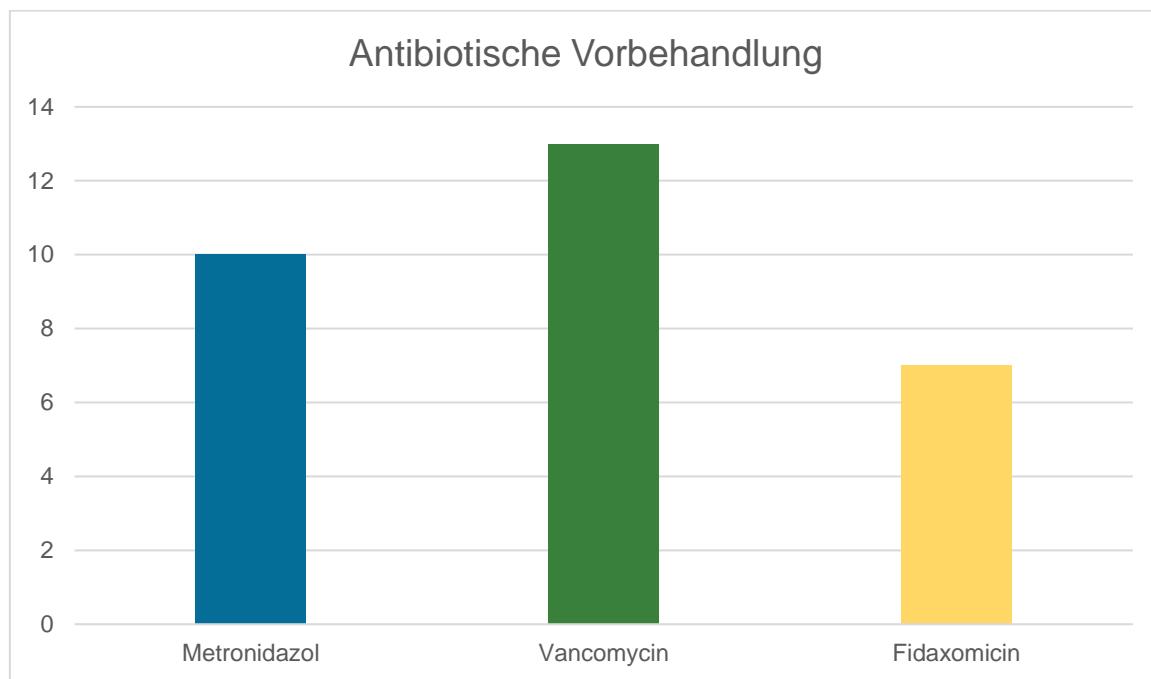


Abbildung 7: Antibiotische Vorbehandlung

In der Historie fanden sich bei 10 (58,8%) PatientInnen drei vorausgegangene Antibiotikzyklen, bei 2 (11,8%) zwei Zyklen, weitere 2 Personen (11,8%) erhielten nur einen Zyklus und bei lediglich einer Person (5,9%) war keine vorausgegangene CDI feststellbar und somit wurden auch keine Antibiotika zur Behandlung einer CDI verabreicht.

Von 2 StudienteilnehmerInnen fehlten leider entsprechende Daten.

Im Durchschnitt erhielten die PatientInnen vor ihrem FMT 2,4 Antibiotikzyklen (SD 1).

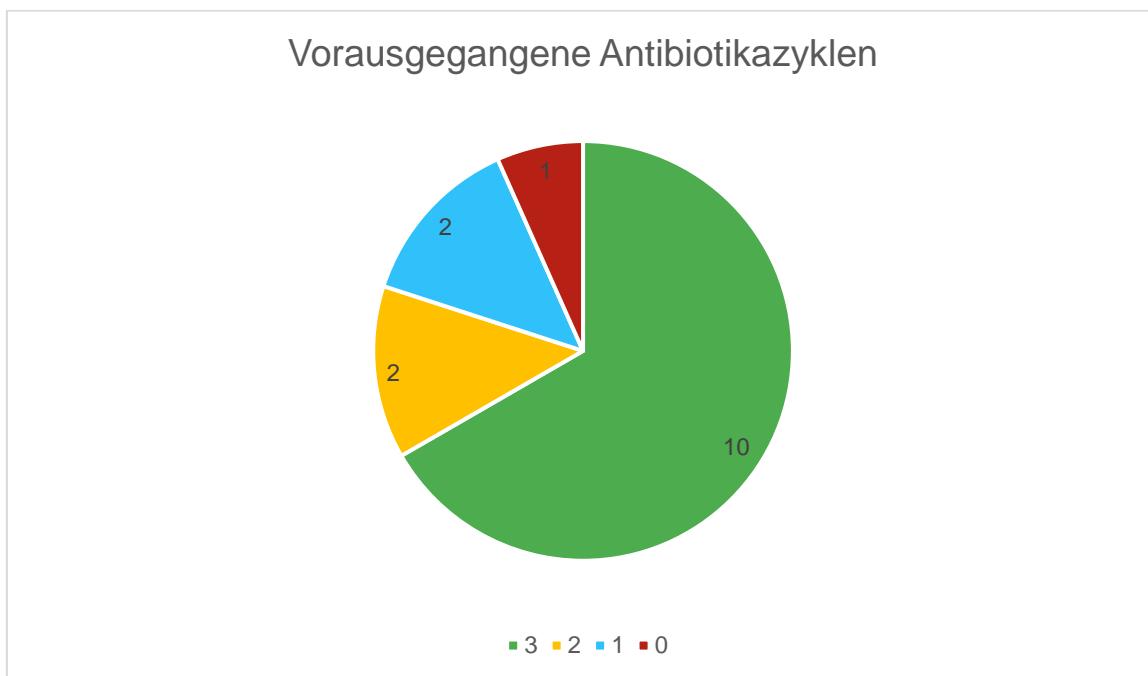


Abbildung 8: Vorausgegangene Antibiotikzyklen

7.2.3 Laborparameter

Aus dem Aufnahmelabor wurden CRP und Hb unter den StudienteilnehmerInnen verglichen, um einen Anhaltspunkt für das entzündliche Geschehen sowie für einen möglichen Blutverlust zu erhalten.

Der CRP lag im Durchschnitt bei 2,9 mg/dl (SD 4,26), wobei der höchste Wert bei 14,7 mg/dl und der niedrigste bei 0,04 mg/dl lag.

Der durchschnittliche Hb-Wert lag bei 12,5 g/dl (SD 2,4). Das Maximum war bei 19,2 g/dl, das Minimum bei 8,9 g/dl.

7.3 Intervention

7.3.1 Instillation

Die Instillation des Stuhls erfolgte in der Studie bei 17 (100%) Personen über eine Koloskopie. Andere Verfahren wie die Instillation über einen Einlauf oder über den oberen Gastrointestinaltrakt wurden nicht angewendet.

Dabei wurde, wenn möglich, immer das gesamte Kolon erfasst und die Instillation bei der Ileozökalklappe begonnen. Danach wurde im Zurückgegen kontinuierlich Stuhl ins Kolon abgegeben.

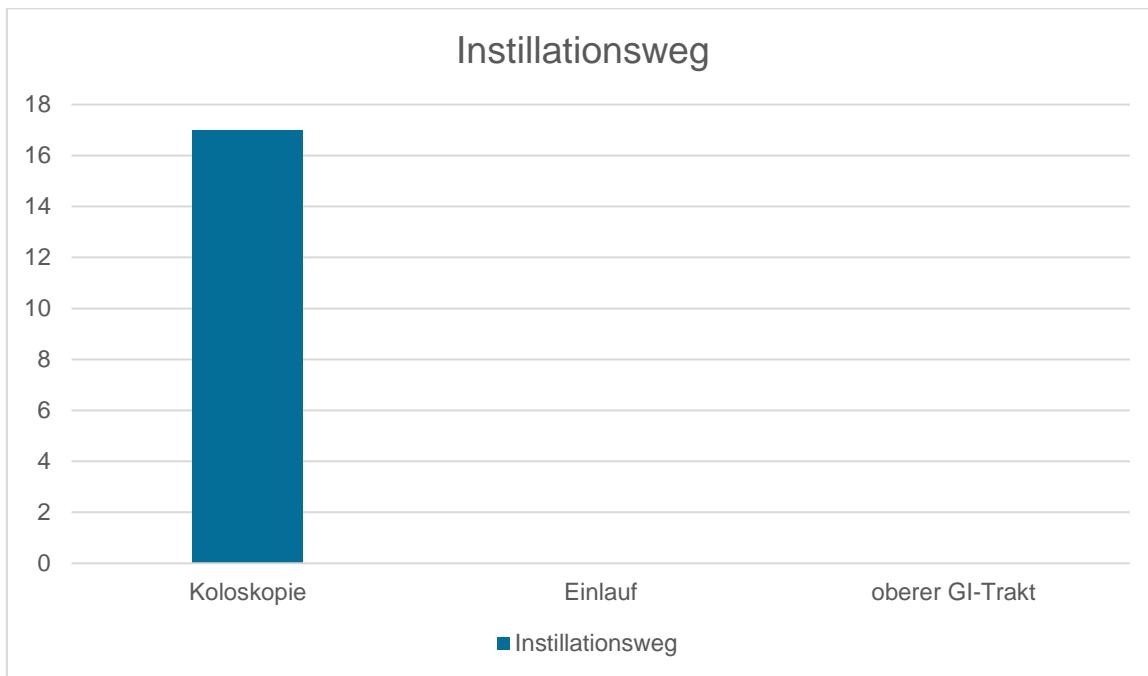


Abbildung 9: Instillationsweg

7.3.2 Stuhlmenge

Die durchschnittlich eingebrachte Stuhlmenge betrug 459 ml (SD 109), das Maximum lag bei 700 ml, das Minimum bei 300 ml.

In der folgenden Tabelle sind die eingebrachten Stuhlmengen in 4 Gruppen unterteilt und die Anzahl der Personen zugeordnet.

| Erhaltene Stuhlmenge in ml | Anzahl (n=17) |
|----------------------------|---------------|
| 300 – 400 | 8 |
| 401 – 500 | 6 |
| 501 – 600 | 1 |
| 601 – 700 | 2 |

Tabelle 2: Stuhlmenge

7.3.3 Spender

Da ein Einfluss der Verwandtschaft zwischen StuhlspenderIn und -empfängerIn auf den Erfolg der FMT in der Literatur diskutiert wird, wurde versucht, auch diesen Parameter zu erheben.

Von den 17 TeilnehmerInnen waren leider nur zu 11 Personen (64,7%) Informationen bezüglich der Verwandtschaft in der Patientenakte zu finden, zu 6 Personen (35,3%) fehlten die Daten.

Unter den 11 PatientInnen waren 6 (54,5%), die die Stuhlspende von einem Verwandten erhielten.

Bei 5 Personen (45,5%) war der Spender oder die Spenderin kein Verwandter.

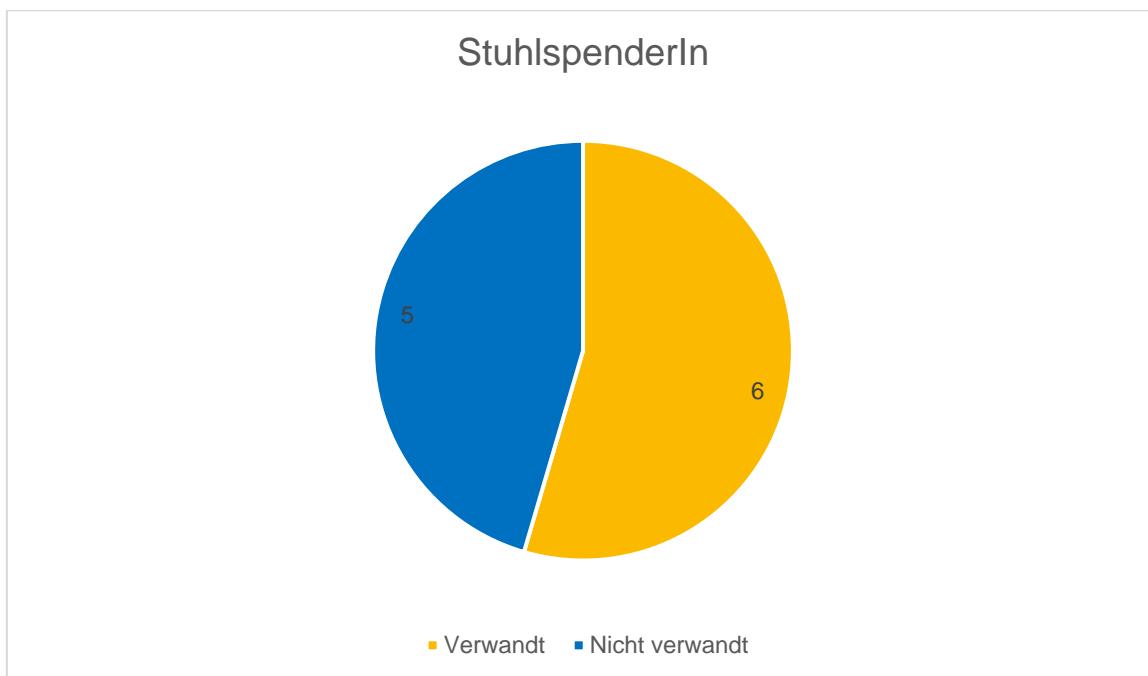


Abbildung 10: Spenderverwandtschaft

Auch das Alter der SpenderInnen war ein zu erhebender Parameter, hierzu lagen allerdings nur zu 3 Personen Daten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Spende 15, 22 und 64 Jahre alt.

Folgende Anamnese und Diagnostik wurde bei potenziellen StuhlspenderInnen durchgeführt, um die Sicherheit der PatientInnen zu gewährleisten:

| | |
|----------------------|---|
| Allg. Anamnese | Autoimmunerkrankungen Allergien Tumorvorerkrankungen Darmoperationen Covid-19 Symptomatik oder Exposition Übertragbare Infektionskrankheiten |
| Medikamentenanamnese | Antibiotika |

| | |
|-------------|--|
| Allg. Labor | Blutbild Differential-Blutbild Entzündungsparameter (CRP) Gerinnung Nierenparameter/Elektrolyte Leberenzyme Herzenzyme |
| Serologie | CMV IgG CMV IgM Anti-HAV IgG Anti-HAV IgM HBs-Ag Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBc IgM HBe-Ag Anti-HBe Anti-HCV Anti-HEV Anti-HIV Treponema-Screen |
| Stuhl | Wurmeier Calprotectin CD-Toxin A/B CD-Ag Norovirus Rotavirus Salmonellen Shigellen Yersinien Campylobacter |

Tabelle 3: Spenderuntersuchung

7.3.4 Wiederholung des FMT

In den meisten Fällen wurde nur ein einmaliger FMT vorgenommen, lediglich in 3 (17,6%) Fällen wurde mehrmals stuhltransplantiert. Alle 3 Personen hatten als Begleiterkrankung eine CU, sodass man sich aufgrund der Schwere der Erkrankung so vermutlich eine höhere Erfolgswahrscheinlichkeit versprach.

Bei 13 (76,5%) TeilnehmerInnen genügte ein einzelner FMT.

Zu einer Person lagen wegen der fehlenden Nachbeobachtung keine Infos vor, ob ein weiterer FMT vorgenommen werden musste, wobei dies vermutlich in der Akte einsehbar gewesen wäre und man deshalb eher davon ausgehen kann, dass auch diese Person keinen zweiten FMT benötigte.

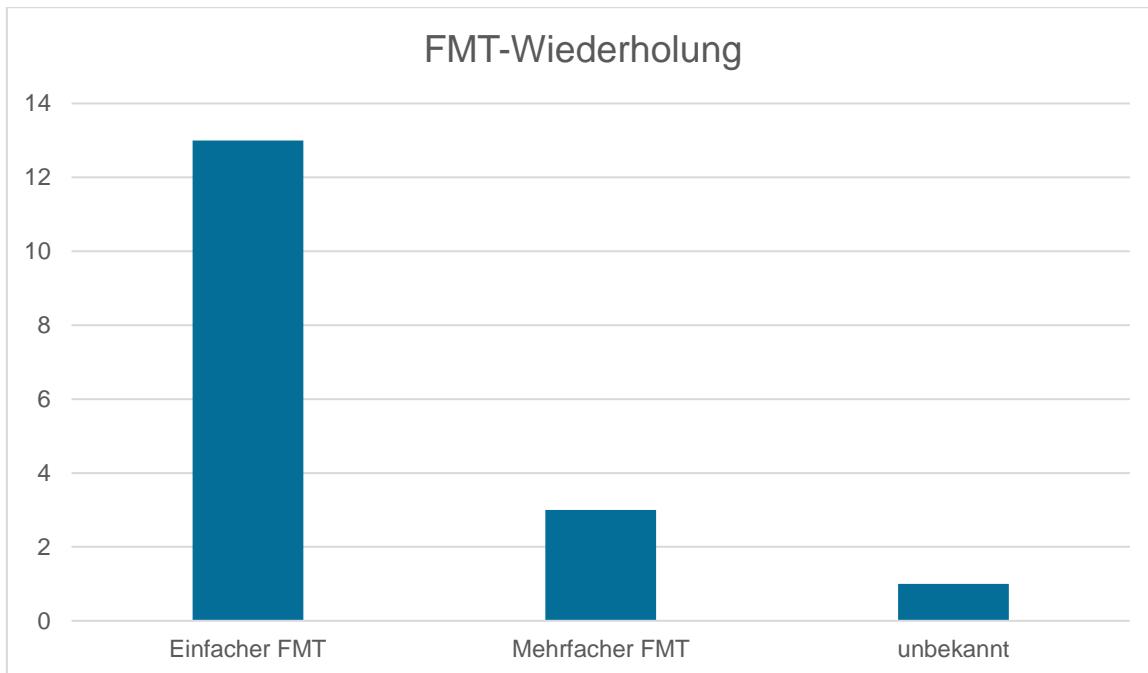


Abbildung 11: FMT-Wiederholung

7.3.5 Eingriffssicherheit

Um die Daten im Hinblick auf die Eingriffssicherheit zu untersuchen, wurde im Endoskopie-Protokoll nach dokumentierten Komplikationen wie Blutungen oder Perforation der Darmwand gesucht. Dabei fanden sich bei keinem der Eingriffe (0%) Hinweise auf Komplikationen.

Da auch Infektionen nach der Koloskopie möglich sind, wurde im Verlauf beobachtet, ob die PatientInnen einen Fieberschub entwickelten. Auch hierzu fanden sich in den Akten bei keinem Patienten (0%) Hinweise auf ein Ansteigen der Temperatur innerhalb von 48h nach dem FMT.

7.4 Therapieerfolg

Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug 1 Monat (SD 0,9), wobei das Maximum bei 3,5 Monaten und das Minimum bei 0,5 Monaten lag.

Viele PatientInnen, nämlich 8 (47%), wurden nach 0,5 Monaten bereits in der Ambulanz auf ein Rezidiv untersucht. Dazu wurde eine Stuhlprobe auf CD-Toxine überprüft.

Die teilweise längerer Nachbeobachtungsdauer erklärt sich vermutlich dadurch, dass einige PatientInnen entweder beim Hausarzt oder aufgrund fehlender Symptome gar nicht untersucht wurden und die Klinik aus anderen Gründen erst später aufsuchten. War hier keine CDI-Symptomatik feststellbar, wurde dies ebenfalls als Kontrolltermin deklariert und die Nachbeobachtung beendet.

Von 5 Personen fehlten leider die Daten, was daran liegen könnte, dass sie keine weiteren Symptome mehr hatten und/oder eine Kontrolluntersuchung beim Hausarzt erfolgte.

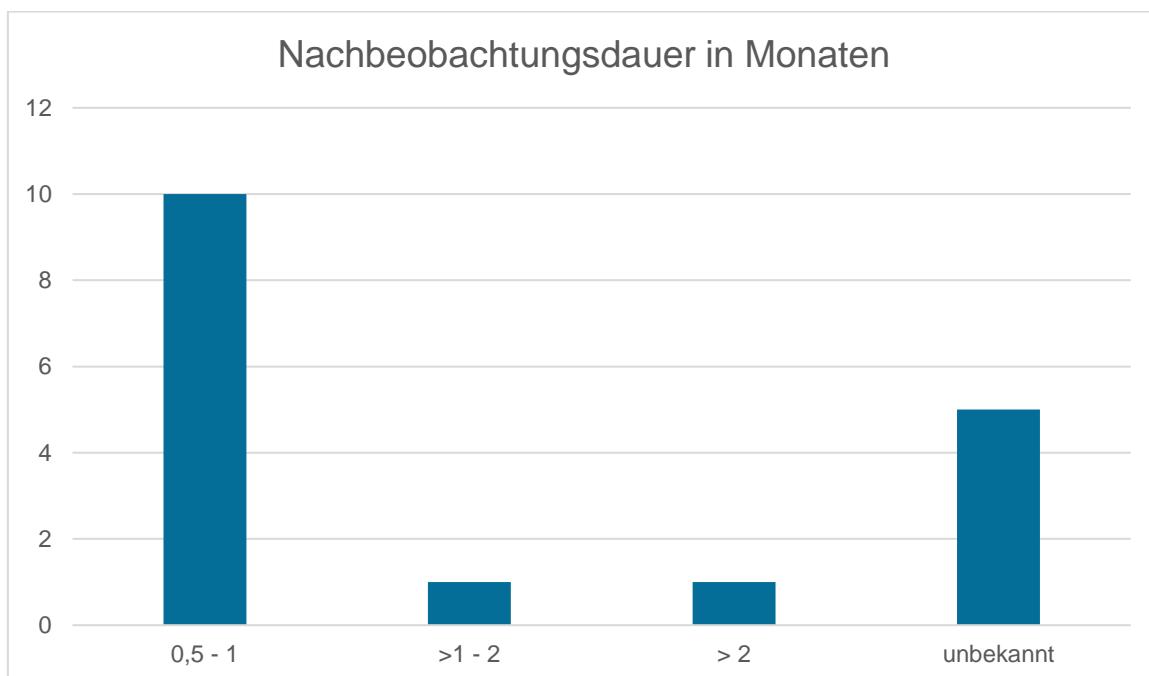


Abbildung 12: Nachbeobachtungsdauer

Keine/-r der PatientInnen (0%), zu denen Daten vorlagen, ist infolge des Eingriffs verstorben, auch ein Rezidiv trat in keinem Fall auf. Eine andere Therapie zur Behandlung der CDI benötigte deshalb ebenfalls niemand.

7.5 Fallbericht CU

Die beiden PatientInnen, davon eine weiblich und einer männlich, welche zur Behandlung einer therapieresistenten CU aufgenommen wurden, waren zum Zeitpunkt des vorgenommenen FMTs 39 und 35 Jahre alt.

Neben der CU lagen keine weiteren schweren Begleiterkrankungen vor.

Beide Personen waren mit klassischen Immunsuppressiva oder Biologika vorbehandelt, eine Person zusätzlich mit Kortison.

Die Erkrankungsdauer lag bei 20 und bei 9 Jahren, bis auf eine Kolektomie waren fast alle Therapieoptionen ausgeschöpft.

Anamnestisch berichteten die PatientInnen über 5 bzw. 6 blutige Stühle pro Tag, welche bei einer Person mit Abdominalschmerzen einhergingen, bei der anderen fehlten hierzu Angaben, unter Fieber litt nur eine Person.

Der CRP lag bei 0,5 bzw. 0,6 mg/dl und der Hb bei 13,4 bzw. 15,8 g/dl, das Calprotectin war nur bei einem Patienten bekannt, hier lag der letzte Wert bei 622 µg/g.

Ein Gewichtsverlust war bei keinem der PatientInnen bekannt.

Der endoskopische Mayo Score war ebenfalls nur bei einer Person bekannt, hier lag er bei 3, was einer schweren Erkrankung entspricht.

Beide PatientInnen wurden vor dem FMT antimikrobiell vorbehandelt mit Vancomycin, Paromomycin (Handelsname: Humatin®) und Nystatin (Handelsname: Mycostatin®).

Beim ersten FMT wurden 520 bzw. 350 ml Stuhl per Koloskopie appliziert. In den folgenden Wochen wurde das Verfahren mindestens zwei Mal wiederholt. Komplikationen traten bei keinem der PatientInnen auf, weder während der Koloskopie noch in den 48h danach.

Alter und Verwandtschaftsgrad des Spenders sind leider nur in einem Fall bekannt (21 Jahre alt und nicht verwandt).

Die Nachbeobachtungsdauer betrug 2 bzw. 4 Monate, wobei beide PatientInnen auch nach der ersten Kontrolle regelmäßig Termine in der Klinik hatten.

Leider war das Calprotectin, zumindest unmittelbar bei der ersten Kontrolle, nur bei einem Patienten bekannt, hier betrug es 582 µg/g und war damit im Vergleich zum Vorwert nur leicht gesunken.

Schubfreiheit konnte erfreulicherweise bei beiden PatientInnen gewährleistet werden, auch wenn die medikamentöse Therapie nicht vollständig eingestellt werden konnte. Eine (Hemi-)Kolektomie war aber zum Kontrollzeitpunkt weder erfolgt noch in Planung.

8. Diskussion

Es wurden in dieser retrospektiven Studie insgesamt 19 FMTs in einem Zeitraum von 8 Jahren ausgewertet, von denen 17 zur Behandlung einer CDI und 2 zur Behandlung einer CU dienten. Alle durchgeführten FMTs wurden mittels Koloskopie instilliert.

Die Komplikationsrate lag sowohl während des Eingriffs als auch in den 48h danach bei 0%. Keiner der wegen einer CDI behandelten StudienteilnehmerInnen hatte innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums von wenigen Wochen ein Rezidiv. Vor dem FMT bekamen die PatientInnen im Durchschnitt 2,4 (SD 1) Antibiotika-Zyklen verabreicht, ohne nachhaltigen Erfolg.

In Anbetracht der geringen Anzahl an TeilnehmerInnen sind diese Ergebnisse zwar nicht verallgemeinerbar, sie decken sich aber dennoch mit den Ergebnissen verschiedener Studien und können im internationalen Vergleich mithalten.

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von Quraishi et al. zeigte, dass FMTs in 92% der Fälle (95%CI 89%-94%) einen Rückgang der Diarröhö bewirken und damit bei rezidivierender oder refraktärer CDI besser wirken als Vancomycin (Quraishi et al. 2017).

Bezüglich des optimalen Instillationsweges existieren noch keine eindeutigen Ergebnisse, manche AutorInnen sehen allerdings zumindest einen nicht signifikanten Unterschied zu Gunsten der Koloskopie gegenüber der Nasogastralsonde (Drekonja et al. 2015).

Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe konnten an dieser Stelle jedoch keine eigenen Erkenntnisse in Bezug auf verschiedene Instillationswege gewonnen werden.

Hui et al. kamen in ihrer Metaanalyse, die 537 PatientInnen umfasste, zu dem Ergebnis, dass in den untersuchten Studien keine schweren unerwünschten Ereignisse auftraten, leichte Symptome wie Fieber, Übelkeit oder Bauchschmerzen infolge des FMTs waren stets selbstlimitierend (Hui et al. 2019).

Solche Ergebnisse sind durchaus vergleichbar mit denen in dieser kleinen retrospektiven Studie. Auch wenn die Komplikationsrate während der Koloskopie und im Anschluss (Fieber in den ersten 48h) 0% betrug, sind leichte Nebenwirkungen des FMTs nicht auszuschließen, da diese aufgrund geringer Relevanz eventuell nicht dokumentiert oder von den PatientInnen nicht geäußert wurden.

Die AutorInnen Green et. al. konnten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit mit Metaanalyse, die 26 Studien umfasste, zeigen, dass der FMT zur Behandlung einer aktiven CU signifikante Verbesserungen im klinischen Ansprechen, in der klinischen und endoskopischen Remission gegenüber der Kontrollgruppe erzielte (Green et al. 2020).

Auch schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Kontrollgruppe häufiger auf als in der FMT-Gruppe, was die Sicherheit dieser Behandlungsmethode bestätigt.

Obwohl die kleine Anzahl an Personen (n=2) in dieser Sub-Studie keine repräsentativen Ergebnisse erzeugt und nur eine Schubfreiheit und somit lediglich ein klinisches Ansprechen erzielt werden konnte, deutet sich dennoch an, dass der FMT zur Behandlung einer refraktären CU auch am Ordensklinikum Linz erfolgreich und sicher angewendet wurde und auch in Zukunft zum Einsatz kommen könnte.

Ein Nachteil des Studiendesigns der retrospektiven Datenanalyse ist die fehlende Vergleichbarkeit der Ergebnisse, da keine Kontrollgruppe vorhanden ist.

In der Nachbeobachtung fehlten außerdem einige Daten, was dem Umstand geschuldet sein könnte, dass symptomfreie PatientInnen keine Kontrolluntersuchung wahrnehmen oder diese beim Hausarzt erfolgt.

Auch die Dokumentation war teils uneinheitlich, was die Datensuche erschwert hat. Einige Parameter waren daher bei manchen PatientInnen bekannt, während sie bei anderen fehlten.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Studienlage zur Behandlung der CDI mittels FMT zwar deutlich umfangreicher ist als die zur CU und bei letzterer noch viele Fragen offen sind, beispielsweise zur Häufigkeit des FMT und der zu verabreichenden Stuhlmenge, aber in beiden Fällen noch Forschungsbedarf besteht, um eine optimale Therapie für die PatientInnen zu etablieren.

Dennoch ist der FMT eine erfolgversprechende Behandlungsoption nicht nur bei CDI und CU, die nächsten Jahre der Forschung werden hierzu sicher noch spannende Ergebnisse liefern.

9. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Endoskopisches Bild einer schweren CU | 10 |
| Abbildung 2: Ausgeprägte pseudomembranöse Kolitis | 12 |
| Abbildung 3: Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms | 13 |
| Abbildung 4: Vorbereitung und Ablauf der Stuhltransplantation | 20 |
| Abbildung 5: Schwere Begleiterkrankungen..... | 24 |
| Abbildung 6: Symptome bei Aufnahme | 25 |
| Abbildung 7: Antibiotische Vorbehandlung..... | 26 |
| Abbildung 8: Vorausgegangene Antibiotikzyklen..... | 27 |
| Abbildung 9: Instillationsweg..... | 28 |
| Abbildung 10: Spenderverwandtschaft..... | 29 |
| Abbildung 11: FMT-Wiederholung..... | 31 |
| Abbildung 12: Nachbeobachtungsdauer | 32 |

10. Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Patientencharakteristika | 23 |
| Tabelle 2: Stuhlmenge | 28 |
| Tabelle 3: Spenderuntersuchung | 30 |

11. Literaturverzeichnis

- Brandt, Lawrence J.; Aroniadis, Olga C. (2013): An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. In: *Gastrointestinal endoscopy* 78 (2), S. 240–249. DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329.
- Chang, Ju Young; Antonopoulos, Dionysios A.; Kalra, Apoorv; Tonelli, Adriano; Khalife, Walid T.; Schmidt, Thomas M.; Young, Vincent B. (2008): Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. In: *The Journal of infectious diseases* 197 (3), S. 435–438. DOI: 10.1086/525047.
- Cohen, Stuart H.; Gerding, Dale N.; Johnson, Stuart; Kelly, Ciaran P.; Loo, Vivian G.; McDonald, L. Clifford et al. (2010): Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). In: *Infection control and hospital epidemiology* 31 (5), S. 431–455. DOI: 10.1086/651706.
- Cresci, Gail A.; Bawden, Emmy (2015): Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. In: *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 30 (6), S. 734–746. DOI: 10.1177/0884533615609899.
- D'Odorico, Irene; Di Bella, Stefano; Monticelli, Jacopo; Giacobbe, Daniele R.; Boldock, Emma; Luzzati, Roberto (2018): Role of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. In: *Journal of digestive diseases* 19 (6), S. 322–334. DOI: 10.1111/1751-2980.12603.
- Drekonja, Dimitri; Reich, Jon; Gezahegn, Selome; Greer, Nancy; Shaukat, Aasma; MacDonald, Roderick et al. (2015): Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review. In: *Annals of internal medicine* 162 (9), S. 630–638. DOI: 10.7326/M14-2693.
- Filippo, Carlotta de; Cavalieri, Duccio; Di Paola, Monica; Ramazzotti, Matteo; Poulet, Jean Baptiste; Massart, Sébastien et al. (2010): Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (33), S. 14691–14696. DOI: 10.1073/pnas.1005963107.
- Goodrich, Julia K.; Waters, Jillian L.; Poole, Angela C.; Sutter, Jessica L.; Koren, Omry; Blekhman, Ran et al. (2014): Human genetics shape the gut microbiome. In: *Cell* 159 (4), S. 789–799. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
- Green, Jessica Emily; Davis, Jessica A.; Berk, Michael; Hair, Christopher; Loughman, Amy; Castle, David et al. (2020): Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for the treatment of diseases other than Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. In: *Gut Microbes* 12 (1), S. 1–25. DOI: 10.1080/19490976.2020.1854640.
- Grice, Elizabeth A.; Segre, Julia A. (2012): The human microbiome: our second genome. In: *Annual review of genomics and human genetics* 13, S. 151–170. DOI: 10.1146/annurev-genom-090711-163814.
- Huebner, Elizabeth S.; Surawicz, Christina M. (2006): Treatment of Recurrent Clostridium difficile Diarrhea. In: *Gastroenterology & hepatology* 2 (3), S. 203–208. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286449/>.

- Hui, Wenjia; Li, Ting; Liu, Weidong; Zhou, Chunyan; Gao, Feng (2019): Fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *C. difficile* infection: An updated randomized controlled trial meta-analysis. In: *PLoS one* 14 (1), e0210016. DOI: 10.1371/journal.pone.0210016.
- Jacob, Vinita; Crawford, Carl; Cohen-Mekelburg, Shirley; Viladomiu, Monica; Putzel, Gregory G.; Schneider, Yecheskel et al. (2017): Single Delivery of High-Diversity Fecal Microbiota Preparation by Colonoscopy Is Safe and Effective in Increasing Microbial Diversity in Active Ulcerative Colitis. In: *Inflammatory bowel diseases* 23 (6), S. 903–911. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001132.
- Jakobsson, Hedvig E.; Abrahamsson, Thomas R.; Jenmalm, Maria C.; Harris, Keith; Quince, Christopher; Jernberg, Cecilia et al. (2014): Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. In: *Gut* 63 (4), S. 559–566. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303249.
- Khoruts, Alexander (2017): Fecal microbiota transplantation-early steps on a long journey ahead. In: *Gut Microbes* 8 (3), S. 199–204. DOI: 10.1080/19490976.2017.1316447.
- Lübbert, Christoph; Zimmermann, Lisa; Borchert, Julia; Hörner, Bernd; Mutters, Reinier; Rodloff, Arne C. (2016): Epidemiology and Recurrence Rates of *Clostridium difficile* Infections in Germany: A Secondary Data Analysis. In: *Infectious diseases and therapy* 5 (4), S. 545–554. DOI: 10.1007/s40121-016-0135-9.
- Lyte, Mark; Vulchanova, Lucy; Brown, David R. (2011): Stress at the intestinal surface: catecholamines and mucosa-bacteria interactions. In: *Cell and tissue research* 343 (1), S. 23–32. DOI: 10.1007/s00441-010-1050-0.
- Martin, Jessica S. H.; Monaghan, Tanya M.; Wilcox, Mark H. (2016): *Clostridium difficile* infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. In: *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 13 (4), S. 206–216. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.25.
- Matsuoka, Katsuyoshi; Kanai, Takanori (2015): The gut microbiota and inflammatory bowel disease. In: *Seminars in immunopathology* 37 (1), S. 47–55. DOI: 10.1007/s00281-014-0454-4.
- Ordás, Ingrid; Eckmann, Lars; Talamini, Mark; Baumgart, Daniel C.; Sandborn, William J. (2012): Ulcerative colitis. In: *The Lancet* 380 (9853), S. 1606–1619. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60150-0.
- Orholm, M.; Munkholm, P.; Langholz, E.; Nielsen, O. H.; Sørensen, T. I.; Binder, V. (1991): Familial occurrence of inflammatory bowel disease. In: *The New England journal of medicine* 324 (2), S. 84–88. DOI: 10.1056/NEJM199101103240203.
- Paramsothy, Sudarshan; Kamm, Michael A.; Kaakoush, Nadeem O.; Walsh, Alissa J.; van den Bogaerde, Johan; Samuel, Douglas et al. (2017): Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. In: *The Lancet* 389 (10075), S. 1218–1228. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4.
- Petritsch, W.; Fuchs, S.; Berghold, A.; Bachmaier, G.; Högenauer, C.; Hauer, A. C. et al. (2013): Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. In: *Journal of Crohn's & colitis* 7 (1), S. 58–69. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.03.012.
- Petrof, Elaine O.; Gloor, Gregory B.; Vanner, Stephen J.; Weese, Scott J.; Carter, David; Daigneault, Michelle C. et al. (2013): Stool substitute transplant therapy for the eradication of

- Clostridium difficile infection: 'RePOOPulating' the gut. In: *Microbiome* 1 (1), S. 3. DOI: 10.1186/2049-2618-1-3.
- 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. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 46 (5), S. 479–493. DOI: 10.1111/apt.14201.
- Song, Jung Hoon; Kim, You Sun (2019): Recurrent Clostridium difficile Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. In: *Gut and liver* 13 (1), S. 16–24. DOI: 10.5009/gnl18071.
- Takaishi, Hiromasa; Matsuki, Takahiro; Nakazawa, Atsushi; Takada, Toshihiko; Kado, Shoichi; Asahara, Takashi et al. (2008): Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. In: *International journal of medical microbiology : IJMM* 298 (5-6), S. 463–472. DOI: 10.1016/j.ijmm.2007.07.016.
- Ungaro, Ryan; Mehandru, Saurabh; Allen, Patrick B.; Peyrin-Biroulet, Laurent; Colombel, Jean-Frédéric (2017): Ulcerative colitis. In: *The Lancet* 389 (10080), S. 1756–1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
- van Nood, Els; Vrieze, Anne; Nieuwdorp, Max; Fuentes, Susana; Zoetendal, Erwin G.; Vos, Willem M. de et al. (2013): Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. In: *The New England journal of medicine* 368 (5), S. 407–415. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
- Wang, Jiunn-Wei; Kuo, Chao-Hung; Kuo, Fu-Chen; Wang, Yao-Kuang; Hsu, Wen-Hung; Yu, Fang-Jung et al. (2019): Fecal microbiota transplantation: Review and update. In: *Journal of the Formosan Medical Association* 118 Suppl 1, S23-S31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011.
- Yatsunenko, Tanya; Rey, Federico E.; Manary, Mark J.; Trehan, Indi; Dominguez-Bello, Maria Gloria; Contreras, Monica et al. (2012): Human gut microbiome viewed across age and geography. In: *Nature* 486 (7402), S. 222–227. DOI: 10.1038/nature11053.
- Zhang, Faming; Luo, Wensheng; Shi, Yan; Fan, Zhining; Ji, Guozhong (2012): Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? In: *The American journal of gastroenterology* 107 (11), 1755; author reply 1755-6. DOI: 10.1038/ajg.2012.251.
- Zimmer, J.; Lange, B.; Frick, J-S; Sauer, H.; Zimmermann, K.; Schwierz, A. et al. (2012): A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. In: *European journal of clinical nutrition* 66 (1), S. 53–60. DOI: 10.1038/ejcn.2011.141.