

KASUISTIK

Stuhltransplantation bei therapierefraktärer Clostridium-difficile-assoziiierter Kolitis

Alexander Kleger, Jacqueline Schnell, Andreas Essig, Martin Wagner, Martin Bommer, Thomas Seufferlein, Georg Härter

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Inzidenz, Schweregrad und Rezidivrate von Clostridium-difficile-Infektionen nehmen zu. Die Probleme der konventionellen antibiotischen Therapien bestehen in initialem Therapieversagen und Rezidiven. Komplementäre Therapien zum Wiederaufbau der physiologischen Darmflora mit Probiotika zeigen kein dauerhaftes Ansprechen. Im angloamerikanischen Raum dagegen wird seit einigen Jahren die Stuhltransplantation mit Heilungsraten von etwa 87 % eingesetzt. Die Datenlage beschränkt sich jedoch auf größere Fallserien ohne randomisierte, kontrollierte Studien. Veröffentlichte Berichte aus Deutschland zur Anwendung dieses Verfahrens liegen bis dato nicht vor. Die vorliegende Arbeit beschreibt den Fall einer Patientin mit therapierefraktärem Verlauf einer Clostridium-difficile-Infektion, bei der erfolgreich eine koloskopische Stuhltransplantation angewendet wurde.

Falldarstellung: Der 73-jährigen Patientin wurde am Ende der antibiotischen Behandlung des zweiten Rezidivs koloskopisch eine Stuhlaufschwemmung transplantiert. Die Spenderin war negativ für pathogene Keime im Stuhl und auf akute Infektionen getestet. Zum prolongierten Kontakt der Stuhlsuspension mit der Kolonschleimhaut wurde der Patientin Loperamid verabreicht. Begleitend erhielt die Patientin für 4 Wochen Saccharomyces cerevisiae.

Verlauf: In der sechsmonatigen Nachbeobachtungszeit bestand weder klinisch noch mikrobiologisch ein Anhalt auf ein Rezidiv. Es traten keinerlei transplantationsassoziierte Nebenwirkungen auf.

Schlussfolgerung: Die Stuhltransplantation hat bei der dargestellten Kasuistik zu einer dauerhaften Remission geführt und stellt damit eine sichere und hoch-effiziente Therapiealternative bei Rezidiven einer Clostridium-difficile-Infektion dar. Unklar bleibt, ob die Gabe von Saccharomyces cerevisiae einen zusätzlichen Effekt hatte.

► Zitierweise

Kleger A, Schnell J, Essig A, Wagner M, Bommer M, Seufferlein T, Härter G: Case report: Fecal transplant in refractory clostridium difficile colitis. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(7): 108–15.
DOI: 10.3238/arztebl.2013.0108

Clostridium difficile ist in etwa 10–20 % der Fälle die Ursache von Antibiotika-assoziierten Diarrhöen und die Hauptursache für Antibiotika-assoziierte Kolitiden (50–75 %) und pseudomembranöse Kolitis (mehr als 90 %) (1–3). Bei Nachweis von Clostridium-difficile-Toxin im Stuhl müssen drei Situationen unterschieden werden:

- asymptomatische Kolonisierung: bei Neugeborenen bis zu 50 % (e1) und bei Erwachsenen zwischen 3 und 8 % (e2)
- symptomatische Diarrhöen mit Fieber (30–50 %), Leukozytose (50–60 %) und abdominalen Schmerzen oder Krämpfen (20–35 %) (4, e3)
- schwere bis fulminante Verlaufsformen mit pseudomembranöser Kolitis und/oder toxisches Megakolon (3, 5).

Die Inzidenz von Clostridium-difficile-Infektionen hat in den letzten 20 Jahren zugenommen (3). In Deutschland stieg die Inzidenz von 2002 bis 2006 von 1,7–3,8 auf 14,8 Fälle pro 100 000 stationärer Patienten (6). Schwere Verläufe sind zum Teil bedingt durch neue, hochvirulente Stämme (zum Beispiel Ribotyp 027) (7). Die Erstlinientherapie der Clostridium-difficile-assoziierten Kolitis umfasst das Absetzen der auslösenden antibiotischen Therapie (sofern möglich) und eine antimikrobielle Therapie mit oralem Metronidazol oder oralem Vancomycin.

Wesentliche Probleme sind ein primäres Therapieversagen und das Auftreten von Rezidiven unter/nach Standardtherapie. Eine Metaanalyse unter Berücksichtigung von insgesamt 39 Studien – darunter 11 prospektive, 21 retrospektive und 7 randomisierte klinische Studien (RCT) – mit 7005 Patienten beschreibt ein Therapieversagen für Metronidazol bei 22 % versus 14 % für Vancomycin. Die Rezidivrate lag für Metronidazol bei 27 %, für Vancomycin bei 24 % (e4). Rezidive werden entweder erneut mit Metronidazol, Vancomycin oder mit Vancomycin in absteigender Dosierung über einen längeren Zeitraum (sogenanntes Taperregime) behandelt. Neuere Antibiotika wie Tigecyclin (e5), Rifaximin (e6) und Nitazoxanid (e7–e9) zeigen in kleineren Fallserien bei refraktären Clostridium-difficile-Infektionen Ansprechraten von 86 %, 79 % beziehungsweise 74–89 %. Das neue makrozyklische Antibiotikum Fidaxomicin erwies sich als nichtunterlegen

Universitätsklinikum Ulm: Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin I: Dr. rer. med. Kleger, Prof. Dr. med. Wagner, Prof. Dr. med. Seufferlein

Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin III: Frau Schnell

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene: Prof. Dr. med. Essig

Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Infektiologie und Klinische Immunologie: PD Dr. med. Bommer, Dr. med. Härter

TABELLE 1

Die größeren Fallserien zur Behandlung der Clostridium-difficile-assoziierten Enterokolitis mittels Stuhltransplantation

Anzahl stuhltransplantiert Patienten	Anzahl Patienten mit Therapieansprechen	Therapie- ansprechr rate (%)	Transplantationsmethode	Referenz
4	4	100	rektaler Einlauf	Eiseman B et al., 1958 (12)
16	14	87	rektaler Einlauf/Jejunalsonde	Bowden TA et al., 1981 (25)
55	46	84	rektaler Einlauf	Borody TJ et al., 1989 (24)
7	7	100	rektaler Einlauf	Paterson DL et al., 1994 (e20)
9	9	100	rektaler Einlauf	Gustafsson A et al., 1998 (e19)
18	15	83	nasogastrale Sonde	Aas et al., 2003 (e18)
15	11	73	nasogastrale Sonde	MacConnachie AA et al., 2009 (29)
12	10	83	nasogastrale Sonde	Rubin TA et al., 2009 (32)
19	19	100	koloskopisch	Rohlke F et al., 2010 (31)
12	12	100	koloskopisch	Yoon SS et al., 2010 (33)
40	33	82,5	Duodenalsonde/koloskopisch	Garborg K et al., 2010 (26)
7	7	100	rektaler Einlauf	Silverman MS et al., 2010 (15)
77	70	91	koloskopisch	Brandt LJ et al., 2012 (14)
43	37	86	koloskopisch	Hamilton MJ et al., 2012 (27)
26	24	92	koloskopisch	Kelly CR et al., 2012 (28)
70	66	94	koloskopisch	Mattila E et al., 2012 (30)
19	13	69	nasojejunale Sonde	Polak P et al., 2011 (e21)
7	7	100	koloskopisch	Nieuwdorp M et al., 2008 (e22)

Nicht berücksichtigt wurden Einzelfallberichte und Übersichtsarbeiten. Es wurde eine Literaturrecherche über Medline mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt: „clostridium difficile [and] fecal bacteriotherapy“, „clostridium difficile [and] fecal transplantation“ und „clostridium difficile [and] stool transplantation“.

im Vergleich zu Vancomycin bezüglich der Heilungsrate, war aber mit einer signifikant geringeren Rezidivrate assoziiert, was auf einen geringeren Einfluss auf die physiologische Darmflora zurückzuführen sein könnte (8, e10, e11).

Ein wesentlicher pathogenetischer Faktor für Clostridium-difficile-Infektionen ist die Zerstörung der physiologischen Darmflora durch Antibiotika, wodurch es zu einem Selektionsvorteil und zur Kolonialisierung von Clostridium difficile kommt (3). Clindamycin wurde inzwischen von Cephalosporinen und Chinolonen als Hauptauslöser einer Clostridium-difficile-Infektion abgelöst (e12). Die Wiederherstellung der Darmflora durch eine Stuhltransplantation könnte daher eine alternative Therapiemethode zur konventionellen Antibiotikatherapie gegen Clostridium difficile darstellen (9). Die Applikation erfolgt dabei entweder als Einlauf mit einer Stuhlsuspension, über eine nasogastrale Sonde oder koloskopisch (9–12, e13).

Eine Metaanalyse, unter Berücksichtigung von insgesamt 17 Studien (Fallberichte und Fallserien) mit 166 Patienten, gibt Heilungsraten von circa 87 % bei rezidivierender Clostridium-difficile-Kolitis an (10). Der Einschluss neuerer Arbeiten bestätigt diese Zahlen mit Heilungsraten um 89 % (Tabelle 1). Da-

mit sind die Ergebnisse der Stuhltransplantation der antimikrobiellen Therapie im Falle von Rezidiven deutlich überlegen.

Überraschenderweise ist die Stuhltransplantation in den Leitlinien der europäischen Fachgesellschaft (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ESCMID]) (13) und den amerikanischen Leitlinien (Infectious Diseases Society of America [IDSA]) (e14) nicht abgebildet. Eine Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) zu Clostridium-difficile-Infektionen ist in Vorbereitung. Ein Cochrane Review zur Stuhltransplantation ist noch in Bearbeitung (e15). Der vorliegende Fallbericht beschreibt die erfolgreiche Anwendung einer Stuhltransplantation am Beispiel einer 73-jährigen Patientin mit rezidivierender Clostridium-difficile-Infektion.

Fallbericht

Anamnese und Befund

Die 73-jährige Patientin wurde mit progredienten Bauchschmerzen und Diarrhöen mit mehr als 10 Stühlen pro Tag eingewiesen. Zahlreiche Vorerkrankungen waren bekannt, unter anderem eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, eine koronare 3-Ge-

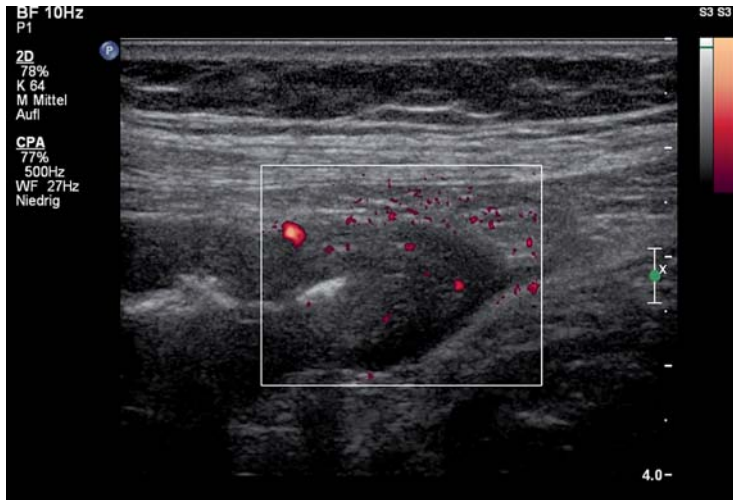


Abbildung 1: Die Darmwandsonographie der im Fallbericht beschriebenen Patientin zeigt eine deutliche Wandverdickung und vermehrte Vaskularisation des Querkolons.

fäßerkrankung mit Risikoprofil (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipoproteinämie) und Zustand nach erosiver Gastritis 2011 mit Blutungskomplikationen. Letztere wurde seitdem mit Protonenpumpenhemmern (Pantoprazol) behandelt. Ende Juni 2011 war die Patientin aufgrund von Thoraxschmerzen und Dyspnoe stationär aufgenommen worden. Währenddessen entwickelte die Patientin eine Pneumonie und wurde mit Amoxicillin/Clavulansäure bis Anfang Juli behandelt. Mitte August traten erstmals gastrointestinale Symptome auf. Virale oder bakterielle Darminfektionen wurden ausgeschlossen. Im Stuhl ließ sich Toxin A/B von *Clostridium difficile* nachweisen. Die CRP-Werte (CRP, C-reaktives Protein) waren deutlich erhöht (111,4 mg/L). In der Darmwandsonographie fand sich eine generalisierte Darmwandverdickung von maximal 7 mm (*Abbildung 1*). Damit lag eine Antibiotika-assoziierte Pankolitis durch *Clostridium difficile* vor.

Verlauf

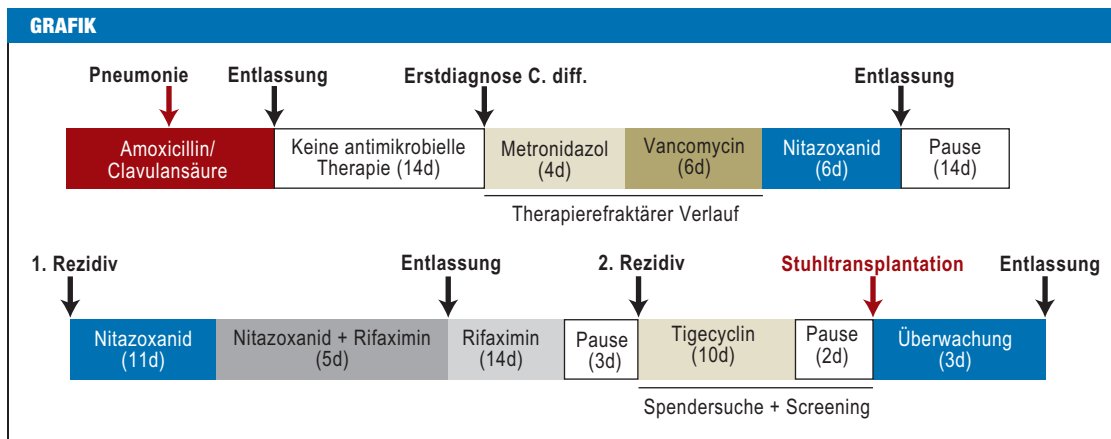
Initial erfolgte eine Therapie mit Metronidazol 3 × 400 mg pro Tag per os. Darunter kam es zu einer Zunahme der Stuhlfrequenz, weshalb am vierten Therapietag auf Vancomycin 4 × 250 mg pro Tag per os (Infusionslösung als orale Applikationsform) umgestellt wurde. Im Verlauf von sechs Therapietagen nahm unter Vancomycin die Stuhlfrequenz weiter zu, mit progredienten krampfartigen Bauchschmerzen. Die darmwandsonographischen Verlaufskontrollen zeigten eine persistierende Darmwandverdickung. Eine Umstellung auf Vancomycin Enterokapseln ergab keinerlei klinische Besserung, vielmehr kamen Übelkeit und Erbrechen hinzu, so dass eine Vancomycin-Unverträglichkeit vorgelegen haben könnte. Es folgte die Umstellung auf Nitazoxanid 3 × 500 mg pro Tag per os, worunter es zu einer zügigen Besserung der klinischen Symptome kam. Nach insge-

samt 16 Therapietagen konnte die Patientin beschwerdefrei entlassen werden.

Nach drei Wochen kam es zum ersten Rezidiv mit entsprechenden klinischen Symptomen und mikrobiologischem Toxinachweis. Bei Therapieversagen von Metronidazol und Vancomycin und möglicher Unverträglichkeit von Vancomycin wurde erneut mit Nitazoxanid behandelt. Der Nachweis von *Clostridium difficile* in der Zellkultur mit Resistogramm erbrachte keinen Hinweis auf eine Resistenz gegenüber Metronidazol oder Vancomycin. Eine vollständige Regredienz der Symptome blieb allerdings aus. Die Autoren ergänzten Rifaximin 2 × 400 mg pro Tag per os, womit eine normale Stuhlkonsistenz und Stuhlfrequenz erreicht wurde. Bei Entlassung wurde aufgrund des protrahierten Therapieansprechens die Rifaximintherapie für weitere 14 Tage fortgesetzt.

Drei Tage nach Absetzen der Rifaximintherapie kam es erneut zu Diarrhöen mit abdominalen Schmerzen. Es wurde ein zweites Rezidiv diagnostiziert (*Grafik*). Basierend auf einer aktuellen Metaanalyse, zahlreicher Fallberichte und Übersichtsarbeiten (*Tabelle 1*) wurde die Möglichkeit der Stuhltransplantation, im Rahmen eines individuellen Heilversuchs, mit der Patientin diskutiert. Nach Vorliegen der Einverständniserklärung erfolgte die Vorbereitung der Stuhltransplantation. Als familieninterner Spender wurde die 25-jährige Enkelin der Patientin untersucht. Serologische Tests ergaben keinen Hinweis auf eine Hepatitis A, B und C, HIV-Infektion oder Syphilis. Eine akute Infektsituation konnte klinisch und laborchemisch ausgeschlossen werden. Die Anamnese ergab, dass die Enkelin in den letzten zwölf Monaten keine antibiotische Therapie erhalten hatte. Drei separate Stuhlproben waren negativ für stuhlpathogene Bakterien, *Clostridium-difficile*-Toxin, Wurmeier, Parasiten und Viren (*Tabelle 2*).

Die Autoren begannen bei der Patientin eine Therapie mit Tigecyclin 2 × 50 mg pro Tag intravenös, worunter sie innerhalb von sieben Tagen symptomfrei war. Die erneute antibiotische Therapie wurde entsprechend des beschriebenen Vorgehens einer retrospektiven Langzeitbeobachtungsstudie und zur Verringerung des Risikos einer Kolitis-assoziierten Perforation und mikrobiellen Translokation durchgeführt (14). Zwei Tage nach Therapieende mit Tigecyclin erfolgte nach einer Darmreinigung die Stuhltransplantation. Vor der Transplantation wurde Pantoprazol abgesetzt. Im Weiteren wurde eine probiotisch-supportive Therapie mit *Saccharomyces cerevisiae* begonnen – in Analogie zu publizierten Protokollen (*Kasten*) (15). Am Tag der Stuhltransplantation wurde eine frische Stuhlportion von 177 g der Spenderin mit steriler Kochsalzlösung aufgeschwemmt und mehrfach durch Gaze gefiltert. Anschließend wurde die Suspension (insgesamt 250 mL) aliquotiert und bei der Koloskopie ab dem terminalen Ileum beim Rückzug sequenziell über den Arbeitskanal des Koloskops appliziert (*Abbildung 2 a–c*). Zum prolongierten Kontakt der Stuhl-



Schematische Zusammenfassung der Krankengeschichte mit dem daraus resultierenden therapeutischen Vorgehen; C. diff, Clostridium difficile; d, Tag

suspension mit der Kolonschleimhaut wurde anschließend Loperamid verabreicht (nur für die ersten sechs Stunden nach Stuhltransplantation).

Die Patientin wurde zwei Tage nach der Transplantation symptomfrei bei normaler Stuhlfrequenz und -konsistenz entlassen. Sämtliche klinischen und mikrobiologischen Kontrollen 14 Tage, vier Wochen, drei Monate und sechs Monate nach der Stuhltransplantation ergaben keinen Hinweis für ein Rezidiv der Clostridium-difficile-assoziierten Enterokolitis. Zwei Monate nach durchgeführter Stuhltransplantation zeigte sich klinisch ein Herpes zoster des Obersehenkels.

Diskussion

Der vorliegende Fallbericht beschreibt die erfolgreiche Anwendung der Stuhltransplantation in Deutschland bei einer 73-jährigen Patientin. Die Krankengeschichte der Patientin veranschaulicht eine häufige Ereigniskette im klinischen Alltag, wobei die antimikrobielle Therapie eines nosokomialen Infekts zu einer Antibiotika-assoziierten Kolitis mit Clostridium difficile führte.

In den USA werden die jährlichen Kosten für das Gesundheitssystem durch Clostridium-difficile-Infektionen auf 3,2 Milliarden Dollar geschätzt (14, 16). Eine deutsche Fall-Kontroll-Studie errechnete eine Vervierfachung der Krankenhauskosten bei Patienten, die an einer nosokomialen Clostridium-difficile-assoziierten Enterokolitis erkrankten (17). Therapierefraktäre und rezidivierende Verläufe wie bei der hier beschriebenen Patientin tragen entscheidend zu dieser Kostenerhöhung bei (Grafik). Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass 50–75 % der Patienten mit dem ersten Rezidiv erneut hospitalisiert werden (18). Die Rezidivraten derzeitiger Therapien liegen zwischen 18 und 30 % (16, 19). Außerdem steigt mit der Anzahl der Rezidive die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Rezidivs auf bis zu 45–65 % nach dem dritten Rezidiv (20, 21). Bei rekurrierenden Clostridium-difficile-Infektionen haben die oftmals weiblichen Patienten signifikant häufiger Fie-

ber, abdominale Schmerzen und Krämpfe (e16). Damit kommt innovativen und kosteneffizienten Therapiemaßnahmen, die dauerhaften Erfolg versprechen, eine besondere Bedeutung zu.

Ein weiterer Risikofaktor für eine Clostridium-difficile-Infektion stellt der Gebrauch von Protonenpumpenhemmern dar. In einer Metaanalyse steigt die Inzidenz einer Clostridium-difficile-assoziierten Kolitis um 65 % (22). Die Pathophysiologie hierzu wird kontrovers diskutiert. Experimentelle Daten legen nahe, dass es durch die Reduktion der gastralen Säureproduktion zu einer Veränderung der intestinalen Flora kommt (e17).

Weltweit unterzogen sich bislang circa 400 Patienten einer Stuhltransplantation zur Behandlung einer Clostridium-difficile-assoziierten Enterokolitis (Tabelle 1), wobei aktuell noch keine veröffentlichten Fallberichte aus Deutschland vorliegen. Die Hei-

TABELLE 2

Empfohlene und durchgeführte Untersuchungen beim Spender (insgesamt wurden je 3 Stühle an unterschiedlichen Tagen untersucht)

untersuchtes Material	durchgeführte Analysen
Blut	Differenzialblutbild, Elektrolyte, Nieren- und Leberfunktionsparameter
	Hepatitisserologie (Anti-HAV, anti-HBc, HBs-Ag, anti-HCV)
	HIV-Serologie
	CMV- und EBV-Serologie
	Syphilis-Serologie
Stuhl	Clostridium-difficile-Toxin A und B (3x)
	Stuhlkulturen (3x) auf Campylobacter spp., Shigellen, Salmonellen, Yersinien und darmpathogene E. coli
	Stuhl (3x) auf Adeno-, Rota-, und Noroviren
	Stuhlmikroskopie (3x) auf Parasiten/Wurmeier und Cryptosporidium/Microsporidium

HAV: Hepatitis-A-Virus, HBc: Hepatitis-B-Core, HBs: Hepatitis-B-Surface, Ag: Antigen; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: „human immunodeficiency virus“; CMV: Cytomegalie-Virus; EBV: Epstein-Barr-Virus

KASTEN**Stuhltransplantation – Prinzipien und Protokoll (adaptiert an [9, 27, 28, e18])****Prinzipien:**

- Wiederaufbau einer physiologischen Darmflora durch Gabe einer Fäzes-Suspension eines gesunden Spenders
- Verhinderung eines Rezidivs einer Clostridium-difficile-Infektion

Voraussetzungen:

- Identifizierung eines geeigneten Spenders (siehe unten und *Tabelle 1*)
- Wenn möglich, weniger als 3 Stuhlgänge/Tag zum Zeitpunkt der Transplantation
- Absetzen der antibiotischen Therapie, wenn möglich, 2 Tage vor der Stuhltransplantation
- Schriftliche Einverständniserklärung

Durchführung:**Spenderidentifizierung**

- Ausschluss von Infektionserkrankungen (siehe *Tabelle 2*)
- Ausschluss von gastrointestinalen Erkrankungen, insbesondere chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder „Reizdarmsyndrom“
- Ausschluss einer antibiotischen Therapie in den letzten 3 Monaten
- Am Abend vor der geplanten Transplantation gegebenenfalls Gabe eines osmotischen Laxans

Materialpräparation

- Frischen (< 6 Stunden) Spenderstuhl wiegen
- Für die koloskopische Applikation kann die gesamte Stuhlmenge verwendet werden
- Für die nasogastrale Applikation verwenden von etwa 30–50 g Stuhl
- Auflösen des Spenderstuhls in 250–500 mL (koloskopische Applikation) beziehungsweise 25–100 mL (nasogastrale Applikation) sterilem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung
- Homogenisieren der Lösung durch Rühren oder Schütteln
- Filtrieren der Suspension über Gaze oder Kaffeefilter oder 0,25-mm-Laborsiebe, um feste Bestandteile zu entfernen (insgesamt 2–3-mal)
- Aufziehen der Suspension in 50-mL-Spritzen und Aufbewahrung bei Raumtemperatur bis zur Applikation

Patientenvorbereitung

- Antibiotische Therapie mit Clostridium-difficile-wirksamen Präparat bis 48 Stunden vor der geplanten Stuhltransplantation
- Bei Applikation über nasogastrale Sonde Gabe eines Protonenpumpenhemmers am Abend vor und am Morgen des Tages der Applikation der Stuhlsuspension
- Bei koloskopischer Applikation Darmreinigung mit Polyethylen-Glycol-Elyte-(PEG)-Lösungen oder nach lokalem „Standard Operation Procedure“ ([SOP]/Standard)

Applikation über nasogastrale Sonde

- Legen einer nasogastralen Sonde am Morgen der Transplantation und anschließende Lagekontrolle
- Applikation der Stuhlsuspension über die Sonde
- Spülen mit 25 mL physiologischer Kochsalzlösung
- Entfernen der Sonde
- Nahrungsaufnahme direkt im Anschluss möglich

Koloskopische Applikation

- Koloskopie nach lokalen (SOP)/Standard
- Vorspiegeln bis zum terminalen Ileum
- Applikation des Stuhles beim Rückzug, vorzugsweise die Hauptmenge im terminalen Ileum sowie im Colon ascendens
- Fakultativ Gabe von Loperamid direkt nach dem Eingriff und 6 Stunden danach

Nachsorge:

- Regelmäßige klinische Kontrollen und Stuhluntersuchung auf Clostridium-difficile-Toxin Wochen 2 und 4, sowie Monat 3 und 6

Gefahren:

- Übliche Risiken nach Applikationsart: Perforation, Blutung etc.
- Mikrobielle Translokation und Sepsis, insbesondere bei schwerer Kolitis

lungsraten liegen dabei bei etwa 90 % (12, 14, 15, 23–33, e18–e22). Eine Multicenterstudie veröffentlichte Langzeitdaten über die Stuhltransplantation bei 77 Patienten mit Clostridium-difficile-Infektion (14). Sämtliche Patienten wurden mit durchschnittlich fünf verschiedenen Antibiotika gegen die Clostridium-difficile-Infektion ohne dauerhaften Erfolg behandelt. Die Patienten wurden durchschnittlich 17 Monate nachbeobachtet. Primäre Heilungsraten (Symptomfreiheit ohne Anhalt für ein Rezidiv innerhalb von 90 Tagen) liegen bei 91 %, und sekundäre Heilungsraten (Symptomfreiheit nach Vancomycinbehandlung mit beziehungsweise ohne erneute Stuhltransplantation) bei 98 %. Die wenigen Rezidive nach Transplantation traten größtenteils im Zusammenhang mit weiteren Antibiotikabehandlungen auf (14).

Interessanterweise war das Therapieansprechen nach einmaliger Stuhltransplantation bei der Patientin sehr schnell, obwohl die Antibiotikaregime meist nur protrahiert Erfolg zeigten und teilweise Kombinationstherapien notwendig waren (siehe auch *Grafik*). Diese Beobachtung deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen. Im Mittel konnte innerhalb von drei Tagen eine deutliche Besserung der Symptome erzielt werden (14, 23). Dies scheint insbesondere auf die schnelle Repopulation mit balancierter Darmflora zurückzuführen zu sein. Bei der Spenderin waren zwölf Monate vor der „Stuhlspende“ keine antibiotischen Therapien erfolgt, so dass davon auszugehen ist, dass kein wesentliches Ungleichgewicht der physiologischen Flora vorlag.

In molekularen Analysen konnte gezeigt werden, dass nach zwei Wochen die bakterielle Darmflora des Empfängers der des Spenders gleicht (34, 35). Wichtig scheint dabei die Zusammensetzung und die Diversität des enterischen Mikrobioms zu sein. So sind insbesondere Bacteroides-Spezies bei Patienten mit Clostridium-difficile-Infektionen supprimiert, nach der Transplantation sind sie aber wieder die vorherrschende Spezies (34, 35, e23). Eine Alternative zur Stuhltransplantation könnte der Aufbau der intestinalen Flora mit lebenden Bakterien oder Pilzen (Probiotika) sein. Allerdings bewirkt die Gabe keine dauerhafte Kolonisierung des Darmes aufgrund einer mangelnden Adaptation dieser Mikroorganismen an das Darmmilieu (e24, e25). Aktuelle Empfehlungen zum Einsatz von Probiotika zur Rezidivprophylaxe von Clostridium-difficile-Infektionen sind daher zurückhaltend (Evidenzgrad B/C) (36, e26). Durch die Stuhltransplantation werden Bakterien appliziert, die bereits an den Gastrointestinaltrakt adaptiert sind. Dadurch ist wiederum eine längerfristige Wiederherstellung der fäkalen Flora für bis zu 24 Wochen erreichbar (e22).

Bei der beschriebenen Patientin traten keine Nebenwirkungen auf, was letztlich den Daten der aktuellen Literatur entspricht (14, 23, 30). Sie entwickelte allerdings acht Wochen nach der Transplantation eine Herpes-zoster-Infektion. Aufgrund der zahlrei-

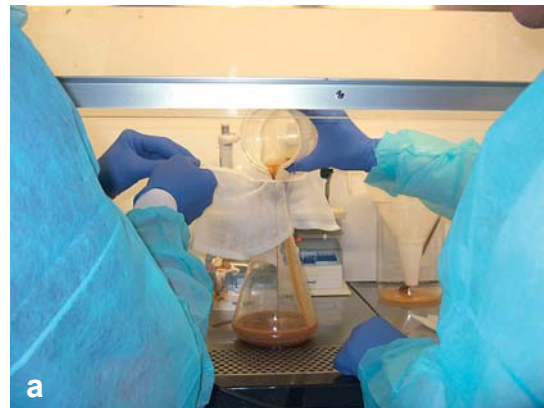


Abbildung 2: Ablauf der Stuhltransplantation und deren Vorbereitung.
 a) Herstellung des Stuhltransplantats durch Aufschwimmen der frischen Stuhlportion von 177 g der Spenderin mit steriler Kochsalzlösung und anschließendes mehrfaches Filtern durch Gaze.
 b) Applikation der gefilterten Stuhlsuspension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

chen Komorbiditäten und des Alters der Patientin ist eine solche Reaktivierung der zweifellos immunkomprimierten Patientin aus Sicht der Autoren nicht überraschend. Bei den bisher Stuhltransplantierten Patienten wurden keinerlei Varicella-zoster-Infektionen beschrieben (14, 23, 30).

Limitationen

Trotz der guten Verträglichkeit einer Stuhltransplantation gibt es einige Limitationen: So dauert durch die Screeninguntersuchungen beim Spender die Vorbereitungsphase relativ lange (mindestens eine Woche). Dies könnte durch den Aufbau einer „Stuhlbank“ mit Proben geeigneter Spender künftig umgangen werden. Prinzipiell wäre auch die Asservierung von Stuhlproben von Patienten vor einer antimikrobiellen Therapie denkbar, um dann bei Antibiotika-assoziierten Diarrhöen eine „autologe“ Stuhltransplantation durchzuführen. Zur Anwendung könnte kryokonservierter Stuhl kommen (27).

Ein weiteres Problem sind bislang unzureichende randomisierte klinische Studien, die die Stuhltransplantation mit einer Standardtherapie vergleichen. Eine aktuelle randomisierte Studie zeigte bei rekurrierenden Infektionen mit Clostridium difficile erstmals einen signifikanten Vorteil einer Stuhltransplantation (Therapieansprechen 81 %) versus einer Standardtherapie mit Vancomycin (31 %) oder Vancomycin mit Darmspülung (23 %) (37). Interessanterweise hatte die Darmspülung dabei keinen additiven Effekt. Die zweite Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, verblindete Studie, die die Transplantation von Fremdspenderstuhl mit der Transplantation von Patienten-eigenem Stuhl vergleicht (38).

Aufgrund der Formulierungen „Stuhltransplantation“ oder „Fäkaltransplantation“ ist eine Abneigung beziehungsweise ein „Ekelfaktor“ bei den Patienten zu berücksichtigen. Daher wären Formulierungen wie „Bakterientherapie zum Wiederaufbau der physiologischen Darmflora“ sinnvoller. Eine aktuelle Studie hat hierzu eine Befragung bei Freiwilligen durchgeführt, um die Bereitschaft für eine Stuhltransplantation zu untersuchen (39). Interessanterweise würde sich eine Großzahl für eine Stuhltransplantation entscheiden, wenn der behandelnde Arzt dies empfiehlt. Im vorliegenden Fall wurde die Transplantation von Fäzes einer Familienangehörigen von der Patientin favorisiert. Dies spiegelt sich auch in einer etwas höheren Ansprechrate bei Spendern aus der Familie (Verwandte oder Partner) (93 %) versus nichtfamiliären Spendern (84 %) wider (23).

Im vorliegenden Fall wurde die Stuhlsuspension koloskopisch appliziert. Bislang wurden 75 % der Transplantationen entsprechend durchgeführt. Alternativ kann die Applikation über eine nasogastrale Sonde erfolgen. Bei der Befragung von Probanden zeigte sich eine Abneigung gegenüber dieser Applikationsform (39), die koloskopische Gabe scheint von den Patienten besser akzeptiert zu werden. Signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit der koloskopischen versus der nasogastralen Applikation sind nicht zu verzeichnen (40). Allerdings kann bei der koloskopischen Gabe eine größere Menge Stuhlsuspension verabreicht werden, so dass wiederholte Gaben vermieden werden könnten. In der Literatur wird die maximale Stuhlmenge zur Applikation über

den oberen Gastrointestinaltrakt mit 200 mL beziffert (9, 23). Das Ansprechen war jedoch bei einer Suspension mit > 500 mL höher (97 %) als bei geringerem Volumen (< 200 mL, 80 %) (23). In den beiden großen veröffentlichten Fallserien konnte mit einer einzigen koloskopischen Transplantation eine dauerhafte Heilung erzielt werden. Patienten mit frühem Rezidiv konnten außerdem mit einer zweiten Transplantation geheilt werden (14, 30).

Resümee

Bei der Stuhltransplantation handelt es sich um eine sichere, hocheffiziente und schnell wirksame Therapiealternative zur konventionellen Antibiotikatherapie bei Clostridium-difficile-assoziiierter Enterokolitis. Basierend auf der aktuellen Datenlage, bei der vorwiegend Patienten mit Rezidiven beziehungsweise rekurrierenden Clostridium-difficile-Infektionen behandelt wurden (9–11, 14, 23, 30, e13), sollte das genannte Verfahren vorwiegend bei diesem Patientenkollektiv als Therapieoption angewendet werden.

KERNAUSSAGEN

- Die Inzidenz von Clostridium-difficile-Infektionen nimmt zu.
- Konventionelle antibiotische Therapien (Metronidazol oder Vancomycin per os) sind die Therapie der ersten Wahl.
- Rezidive sind ein signifikantes klinisches Problem und oft schwierig zu behandeln.
- Das Ungleichgewicht der intestinalen mikrobiellen Flora ist ein wesentliches pathogenetisches Merkmal von Clostridium-difficile-Infektionen.
- Die Stuhltransplantation ist ein effektives und sicheres Therapieverfahren zum Wiederaufbau der intestinalen Flora und könnte eine Therapieoption insbesondere bei Rezidiven einer Clostridium-difficile-Infektion darstellen.

Interessenkonflikt

Dr. Härter bekam ein einmaliges Vortragshonorar von der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH. Die übrigen Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 18. 7. 2012, revidierte Fassung angenommen: 27. 11. 2012

LITERATUR

1. Bartlett JG: Clostridium difficile: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis 1994; 18 Suppl 4: 265–72.
2. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT: Clostridium difficile colitis. N Engl J Med 1994; 330: 257–62.
3. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN: Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2009; 7: 526–36.
4. Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, et al.: Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis in adults. A prospective case-controlled epidemiologic study. Arch Intern Med 1986; 146: 95–100.

5. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al.: Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002; 235: 363–72.
6. Burckhardt F, Friedrich A, Beier D, Eckmanns T: *Clostridium difficile* surveillance trends, Saxony, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 691–2.
7. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al.: The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 529–49.
8. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, et al.: 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* 2012; 55 Suppl 2: 132–42.
9. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, et al.: Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 409–15.
10. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al.: Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044–9.
11. Borody TJ, Campbell J: Fecal microbiota transplantation: current status and future directions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 653–5.
12. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ: Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854–9.
13. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1067–79.
14. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, et al.: Long-Term Follow-Up of Colonoscopic Fecal Microbiota Transplant for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1079–87.
15. Silverman MS, Davis I, Pillai DR: Success of self-administered home fecal transplantation for chronic *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 471–3.
16. O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, Davidson DM: The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2007; 28: 1219–27.
17. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, et al.: Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2008; 70: 15–20.
18. Dubberke ER, Olsen MA: Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 2: S88–92.
19. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, et al.: *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 2011; 377: 63–73.
20. Stepan C, Surawicz CM: Treatment strategies for *C. difficile* associated diarrhoea. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007; 37: 183–91.
21. Surawicz CM, Alexander J: Treatment of refractory and recurrent *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 330–9.
22. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN: *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1001–10.
23. Gough E, Shaikh H, Manges AR: Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994–1002.
24. Borody TJ, George L, Andrews P, et al.: Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 1989; 150: 604.
25. Bowden TA, Jr., Mansberger AR, Jr., Lykins LE: Pseudomembranous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. *Am Surg* 1981; 47: 178–83.
26. Garborg K, Waagsbo B, Stallemo A, Matre J, Sundoy A: Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 857–61.
27. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A: Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 761–7.
28. Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N: Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 145–9.
29. MacConnachie AA, Fox R, Kennedy DR, Seaton RA: Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a UK case series. *QJM* 2009; 102: 781–4.
30. Mattila E, Uusitalo-Seppala R, Wuorela M, et al.: Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 490–6.
31. Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N: Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 567–70.
32. Rubin TA, Gessert CE, Aas J: Stool transplantation for older patients with *Clostridium difficile* infection. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 2386.
33. Yoon SS, Brandt LJ: Treatment of refractory/recurrent *C. difficile*-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 562–6.
34. Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, et al.: Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 551–61.
35. Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, Sadowsky MJ: Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 354–60.
36. Shanahan F: Probiotics in perspective. *Gastroenterology* 2010; 139: 1808–12.
37. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al.: Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; January 16, 2013. Online first.
38. Brandt LJ: Fecal Microbiota Transplantation: Patient and physician attitudes. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1659–60.
39. Zipursky JS, Sidorsky TI, Freedman CA, Sidorsky MN, Kirkland KB: Patient attitudes towards the use of fecal microbiota transplantation in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1652–8.
40. Postigo R, Kim JH: Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a review and pooled analysis. *Infection* 2012; 40: 643–8.

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Georg Härter
 Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere Medizin III, Sektion Infektiologie und Klinische Immunologie
 Universitätsklinikum Ulm, Albert Einstein Allee 23
 89081 Ulm, Deutschland
 georg.haerter@uniklinik-ulm.de

Zitierweise

Kleger A, Schnell J, Essig A, Wagner M, Bommer M, Seufferlein T, Härter G: Case report: Fecal transplant in refractory *clostridium difficile* colitis. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(7): 108–15.
 DOI: 10.3238/arztebl.2013.0108



Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit0713

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

KASUISTIK

Stuhltransplantation bei therapierefraktärer Clostridium-difficile-assoziiierter Kolitis

Alexander Kleger, Jacqueline Schnell, Andreas Essig, Martin Wagner, Martin Bommer, Thomas Seufferlein, Georg Härter

eLITERATUR

- e1. Larson HE, Barclay FE, Honour P, Hill ID: Epidemiology of Clostridium difficile in infants. *J Infect Dis* 1982; 146: 727–33.
- e2. Nakamura S, Mikawa M, Nakashio S, et al.: Isolation of Clostridium difficile from the feces and the antibody in sera of young and elderly adults. *Microbiol Immunol* 1981; 25: 345–51.
- e3. Manabe YC, Vinez JM, Moore RD, et al.: Clostridium difficile colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 835–40.
- e4. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K, et al.: Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 1–8.
- e5. Larson KC, Belliveau PP, Spooner LM: Tigecycline for the treatment of severe Clostridium difficile infection. *The Annals of pharmacotherapy* 2011; 45: 1005–10.
- e6. Rivkin A, Gim S: Rifaximin: new therapeutic indication and future directions. *Clin Ther* 2011; 33: 812–27.
- e7. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF: Nitazoxanide versus vancomycin in Clostridium difficile infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e41–6.
- e8. Musher DM, Logan N, Hamill RJ, et al.: Nitazoxanide for the treatment of Clostridium difficile colitis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 421–7.
- e9. Musher DM, Logan N, Mehendiratta V, et al.: Clostridium difficile colitis that fails conventional metronidazole therapy: response to nitazoxanide. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 705–10.
- e10. Crook DW, Walker AS, Kean Y, et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 2: 93–103.
- e11. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422–31.
- e12. Bartlett JG, Perl TM: The new Clostridium difficile—what does it mean? *N Engl J Med* 2005; 353: 2503–5.
- e13. Brandt LJ, Borody TJ, Campbell J: Endoscopic fecal microbiota transplantation: “first-line” treatment for severe clostridium difficile infection? *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 655–7.
- e14. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al.: Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infection control and hospital epidemiology: the Official Journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America* 2010; 31: 431–55.
- e15. Hundal RKZ, Johnstone J, Lee C, Marshall JK: Fecal transplantation for recurrent or refractory Clostridium difficile diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011.
- e16. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, et al.: Recurrent Clostridium difficile diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 324–33.
- e17. Kanno T, Matsuki T, Oka M, et al.: Gastric acid reduction leads to an alteration in lower intestinal microflora. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381: 666–70.
- e18. Aas J, Gessert CE, Bakken JS: Recurrent Clostridium difficile colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 580–5.
- e19. Gustafsson A, Lund-Tonnesen S, Berstad A, Midtvedt T, Norin E: Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 721–7.
- e20. Paterson DL, Iredell J, Whitby M: Putting back the bugs: bacterial treatment relieves chronic diarrhoea. *Med J Aust* 1994; 160: 232–3.
- e21. Polak P, Freiberggerova M, Jurankova J, et al.: [First experiences with faecal bacteriotherapy in the treatment of relapsing pseudomembranous colitis due to Clostridium difficile]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2011; 17: 214–7.
- e22. Nieuwdorp M, van Nood E, Speelman P, et al.: [Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea with a suspension of donor faeces]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152: 1927–32.
- e23. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, et al.: Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 475–83.
- e24. Vollaard EJ, Clasener HA: Colonization resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 409–14.
- e25. Johansson ML, Molin G, Jeppsson B, et al.: Administration of different Lactobacillus strains in fermented oatmeal soup: in vivo colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. *Appl Environ Microbiol* 1993; 59: 15–20.
- e26. Floch MH, Walker WA, Madsen K, et al.: Recommendations for probiotic use—2011 update. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 Suppl: S168–71.