

## Übersichtsarbeit

# Fäkaler Mikrobiota-Transfer

Gesicherte Indikationen, Spenderscreening und Applikationsformen

Andreas Stallmach, Arndt Steube, Philip Grunert, Michael Hartmann,  
Lena M. Biehl, Maria J. G. T. Vehreschild

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Der fäkale Mikrobiota-Transfer (FMT) zur Behandlung der rekurrenten Clostridioides-difficile-Infektion (rCDI) wird auch in Deutschland zunehmend angewandt. Zusätzlich werden FMT in wissenschaftlichen Protokollen, aber auch in individuellen Heilversuchen durchgeführt. Ein verbindlicher Standard zum Spenderscreening und dem methodischen Vorgehen ist dabei nicht etabliert; erscheint aber aufgrund der potenziellen Gefahren, die mit einem FMT verbunden sein können, dringend nötig.

**Methode:** Selektive Literaturrecherche unter Einschluss nationaler und internationaler Konsensuskonferenzen.

**Ergebnisse:** Ein FMT ist aufgrund seiner Effektivität in der Behandlung der rCDI die Therapie der Wahl. Er ist auch bei Patienten mit Immundefizienz ein grundsätzlich nebenwirkungsarmes Therapieverfahren. Voraussetzung ist, dass ein umfangreiches Spenderscreening unter Einbeziehung aufwendiger klinischer und mikrobiologischer Untersuchungen sowie die Verwendung strukturierter Fragebögen repetitiv durchgeführt wird. Die Verwendung tiefgefrorener, verkapselter Mikrobiota in der Therapie der rCDI ist genauso effektiv wie andere Applikationsformen.

**Schlussfolgerung:** Aufgrund der Möglichkeiten zur Standardisierung im Vorgehen, der notwendigen Qualitätskontrollen sowie der raschen Verfügbarkeit ist eine Verkapselung des fäkalen Mikrobioms (FM) mit Lagerung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  das Vorgehen der Wahl. Bei Patienten mit rCDI sollte ein FMT mittels oraler Einnahme von Kapseln durchgeführt werden. Aktuelle Forschungsarbeiten zielen auf die Identifikation der therapeutisch aktiven Bestandteile im FM ab; eine rekombinante Herstellung wird angestrebt, ist aber noch nicht absehbar.

## Zitierweise

Stallmach A, Steube A, Grunert P, Hartmann M, Biehl LM, Vehreschild MJGT: Fecal microbiota transfer—reliable indications, donor screening and modes of application. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 31–8. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0031

Der Wissenszuwachs um die Bedeutung des gastrointestinalen Mikrobioms hat in den letzten Jahren zahlreiche Forschungsprojekte zum fäkalen Mikrobiota-Transfer (FMT) initiiert. So weist eine aktuelle Abfrage bei [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) 107 Studien aus, davon 22 in Europa, die in unterschiedlichen Indikationen die Effektivität eines FMT prüfen (Suchabfrage am 10. Dezember 2019 zu: „fecal OR faecal“, „microbiota AND transplantation OR transfer“). Neben pathogenetischen Überlegungen leitet sich die Rationale für diese Studien aus Ergebnissen bei der Behandlung der rekurrenten Clostridioides-difficile-Infektion (rCDI) ab. So zeigte eine kontrollierte randomisierte Studie eine statistisch signifikant höhere Heilungsrate nach FMT (71 %) als nach Gabe von Fidaxomicin (33 %) oder Vancomycin (19 %;  $p = 0,009$  für FMT versus Fidaxomicin;  $p = 0,001$  für FMT versus Vancomycin) (1). Problematisch ist, dass der FMT nicht nur in klinischen Studien, sondern auch in einer unüberschaubaren Vielzahl individueller Heilversuche angewandt wird. Während im Rahmen einer klinischen Studie die Qualität der Prüfpräparate durch Behörden reguliert und überwacht wird, ist der einzelne Arzt für die Herstellung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs eigenverantwortlich. Dies bedeutet auch, dass es allein in seinem Ermessen liegt, welche Qualitätsstandards er für notwendig erachtet. Somit ist das notwendige Spenderscreening nicht immer standardisiert, sodass sich unkalkulierbare potenzielle Nebenwirkungen und Komplikationen ergeben können. So hat die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) am 13. Juni 2019 eine Warnung zum Risiko von schwerwiegenden bakteriellen Infektionen nach FMT ausgesprochen (e1). Bei zwei Empfängern kam es zur Übertragung ESBL-bildender E. coli mit invasiven bakteriellen Infektionen; einer der Patienten verstarb. Beide erhielten dabei ein Präparat, das aus dem Stuhl eines Spenders, der nicht auf multiresistente Erreger getestet worden war, gewonnen wurde.

Diese schwerste Nebenwirkung zeigt, dass trotz der Vielzahl der Studien und der vordergründigen Attraktivität viele Fragen ungelöst sind. Vor diesem Hintergrund wird auf Grundlage einer selektiven Literaturrecherche (Suchworte: [„fecal or faecal“] and „microbiota“ and [„transplantation or transfer“] and „regulation“) unter Einschluss nationaler und internationaler Konsensuskonferenzen der Wissensstand dargestellt.

Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie),  
Universitätsklinikum Jena: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach, Arndt Steube,  
Dr. med. Philip Grunert

Apotheke des Universitätsklinikums, Universitätsklinikum Jena:  
Prof. Dr. rer. nat., med. habil. Michael Hartmann

Klinik für Innere Medizin I, Uniklinik Köln: Dr. med. Lena M. Biehl,  
Prof. Dr. med. Maria J. G. T. Vehreschild

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), Standort Bonn-Köln:  
Dr. med. Lena M. Biehl, Prof. Dr. med. Maria J. G. T. Vehreschild

Medizinische Klinik 2, Schwerpunkt Infektiologie, Universitätsklinikum Frankfurt:  
Prof. Dr. med. Maria J. G. T. Vehreschild

TABELLE 1

**Notwendige Stuhluntersuchungen im Rahmen klinischer Prüfungen beim Spender im Screening-Prozess (nach [e2])**

Bakterien/Pilze	Viren	Parasiten
Salmonella	Norovirus GI, GII	Entamoeba histolytica
Shigella	Adenovirus	Giardia lamblia
Vibrio	Astrovirus	Cryptosporidium sp.
Campylobacter	Rotavirus	Dientamoeba fragilis
Yersinia	Enteroviren (exkl. Rhinoviren)	Blastocystis hominis
Clostridioides difficile (Kultur) C. difficile Toxin B (PCR)	Aichivirus	Cyclospora, Isospora
Helicobacter pylori (Stuhl-PCR)	Sapovirus (I, II, IV, V)	Mikrosporidien
Listeria monocytogenes		Ova
enterohämorrhagische E. coli (EHEC/STEC)		
enteroaggregative E. coli (EAEC)		
enteropathogene E. coli (EPEC)		
enterotoxigene E. coli (ETEC) lt/st		
enteroinvasive E. coli (EIEC)		
Plesiomonas shigelloides		
MDRO: – Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (CRE) – Extended-spectrum-β-lactamase-resistente Bakterien (ESBL) – Methicillin-resistente S. aureus (MRSA) – Vancomycin- und Glycopeptid-resistente Enterococci (VRE, GRE)		
Candida auris		

**Notwendige Blutuntersuchungen im Rahmen klinischer Prüfungen beim Spender im Screening-Prozess (nach [e2])**

Bakterien	Viren	Parasiten
Treponema pallidum	Cytomegalievirus (CMV)	Strongyloides stercoralis
	Eppstein-Barr-Virus (EBV)	Trichinella sp.
	Hepatitis-Virus (A, B, C, E)	Toxoplasma gondii
	HIV-1, -2	
	HTLV-1, -2	

HTLV, humanes T-lymphotropes Virus; lt, „heat-labile enterotoxin“; MDRO, „multi-drug resistant organisms“; PCR, „polymerase chain reaction“; st, „heat-stable enterotoxin“

**Gesicherte Evidenz für den fäkalen Mikrobiota-Transfer bisher auf rCDI beschränkt**

Die Evidenz für die Wirksamkeit eines FMT ist bei der rCDI am höchsten. Randomisierte Studien, aber auch zahlreiche andere Untersuchungen, stützen diese Evidenz. Wichtig ist, dass diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf andere Erkrankungen, wie zum Beispiel die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED), übertragbar sind. Der zentrale Unterschied ist, dass es sich hierbei um chronische, meist über viele Jahre bestehende Erkrankungen bei genetisch suszeptiblen Personen handelt. Zwillingsstudien bei Patienten mit CED zeigen eindrucksvoll, dass das genetische Repertoire das Mikrobiom, auch das pathologische, kontrolliert (2). Ein einmaliger FMT, der bei der rCDI effektiv ist, verändert das Mikrobiom des Empfängers; dieser Effekt hält aber nicht immer über eine lange Zeit an – was

zur Therapie chronischer Erkrankungen nötig wäre (3). In circa 40 % kommt es innerhalb des ersten Jahres zu einer Wiederausbildung des patiententypischen Mikrobioms, gelegentlich auch als „Mischmikrobiom“ (4).

Leider ist auch unklar, welche Komponenten oder Substanzen des FMT bei rCDI für den therapeutischen Effekt verantwortlich sind. So werden von verschiedenen Arbeitsgruppen bestimmte „therapeutische“ Bakterien postuliert (5); andere machen die Übertragung von regulatorischen Gallensalzen (6, 7) oder das transferierte Virom verantwortlich (8). Die Zahl der viralen Spezies in unserem Mikrobiom liegt mit mindestens 1 000 in der gleichen Größenordnung wie bei den Bakterien. Neben direkten Einflüssen auf den Wirt beeinflussen die Viren, insbesondere die Bakteriophagen, auch die bakterielle Mikrobiota. Zuo et al. analysierten bei Patienten mit rCDI das Virom einschließlich der Bakteriophagen (8). Bei erfolgreichem FMT kam es zu einer

Normalisierung des Vioms beim Empfänger mit Anstieg der Diversität. Der therapeutische Erfolg war mit der Übertragung von Bakteriophagen des Taxons *Caudovirales* assoziiert. Wünschenswert wäre ein In-vitro-Modell, in dem einzelne Komponenten des Spender-Mikrobioms getestet werden könnten. Zum aktuellen Zeitpunkt erlaubt nur das klinische Ergebnis in der Behandlung von Patienten Aussagen zur Wirksamkeit.

### Welches Spenderscreening ist nötig?

Zur Beantwortung dieser Frage ist wichtig, wie die Übertragung der Mikrobiota eines Spenders auf einen Patienten unter medikolegalen Aspekten beurteilt wird. Grundsätzlich könnte ein fäkaler Mikrobiota-Transfer als eine Heilbehandlung angesehen werden, wie zum Beispiel in Österreich, und unterläge damit weder dem Arzneimittelgesetz (AMG), dem Medizinproduktegesetz (MPG) noch dem Organtransplantationsgesetz (9, 10). In den meisten europäischen Staaten, so auch in Deutschland, wird der zu übertragende Stuhl als Arzneimittel (AMG § 2 Abs. 1 Nr. 1 und Nr. 2a) eingestuft. Wird außerhalb von Studien ein FMT durchgeführt, unterliegt die Aufbereitung des Spenderstuhls als eine individuelle Arzneimittelzubereitung dem AMG (§ 13 Abs. 2b). Demnach muss zwingend der behandelnde Arzt, der für die Herstellung und Verabreichung verantwortlich ist, persönlich beteiligt sein. Nur wenn dies eingehalten wird, entfällt die im AMG § 13 vorgeschriebene Herstellungserlaubnis. Nach diesen Vorgaben werden in mindestens 30 Einrichtungen in Deutschland FMT bei rCDI durchgeführt (11). Die Zurverfügungstellung von Mikrobiom (flüssig oder verkapselt) für Patienten ist aktuell in Deutschland nur in klinischen Studien oder durch den herstellenden Arzt selbst möglich.

Mit dem FMT können Mikroorganismen als Krankheitserreger übertragen werden. Ein Spenderscreening muss daher potenziell übertragbare Erkrankungen ausschließen; deshalb ist ein hoher Sicherheitsstandard zu fordern. Die Empfehlungen zur Auswahl und Untersuchung von „Stuhlspendern“ sind initial von den Empfehlungen für Blutspender abgeleitet worden, obwohl ein Teil der getesteten Erreger üblicherweise nicht mit dem Stuhl übertragen werden (12). Aktuell wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) das in *Tabelle 1* dargestellte Screening für die Durchführung von Studien an immunsupprimierten Patienten gefordert. Eine offizielle Empfehlung für die Anforderungen bei anderen Patienten, insbesondere immunkompetenten Patienten, wurde noch nicht abschließend diskutiert.

Problematisch ist, dass trotz umfangreichen Screenings eine diagnostische Lücke besteht (akute Infektionen mit Erregerkonzentrationen unterhalb technischer Nachweisgrenzen oder noch fehlende serologische Antworten), die erst durch ein zweites Screening nach etwa 8–12 Wochen nahezu geschlossen werden kann. Die vom Spender gewonnene Stuhlspende müsste somit nach dem ersten negativen Screening zum Wirkstoff aufgearbeitet werden, in „Quarantäne“ gelagert

#### KASTEN

### Erkrankungen und Risikokonstellationen, die im Rahmen klinischer Prüfungen beim Spender im Screening-Prozess auszuschließen sind (nach [e2])

#### ● Erkrankungen

- gastrointestinale Erkrankungen (eigene/familiär): Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, andere entzündliche Darmerkrankungen, Reizdarmsyndrom, chronische Verstopfung oder Diarrhö, Zöliakie, Zustand nach Darmresektion oder Magenverkleinerung
- akute Diarrhö (eigene/Umfeld) in den vergangenen vier Wochen
- ungeformter Stuhl in den vergangenen vier Wochen
- frühere Typhus- (beziehungsweise allgemeine Salmonella-)Infektionen
- Tuberkuloseerkrankung (akut/historisch)
- systemische Autoimmunerkrankungen (unter anderem Multiple Sklerose)
- atopische Erkrankungen
- neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (Depression, chronische Schmerz-Syndrome [Fibromyalgie, chronisches Fatigue-Syndrom etc.]
- maligne Erkrankungen
- metabolische Erkrankungen (Diabetes, Adipositas [BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>])
- Risikofaktoren für Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen
- Krankenhausaufenthalt in den vergangenen sechs Monaten

#### ● medizinische Behandlung

- langfristige medikamentöse Behandlung (zum Beispiel Antibiotika, Immunsuppressiva, Protonenpumpenhemmer, systemische antineoplastische Mittel)
- Antibiotikabehandlung in den vergangenen drei Monaten
- Proband an klinischen Studien in den vergangenen sechs Monaten

#### ● Reisen

- in den vergangenen sechs Monaten Reisen in Länder mit erhöhtem Risiko für infektiöse Darmerkrankungen

#### ● soziale Faktoren

- Hochrisiko-Sexualverhalten
- Gefängnisarrest
- Drogengebrauch
- Körpermodifikationen wie Tattoo, Piercing etc. in den vergangenen sechs Monaten
- Bluttransfusionen in den vergangenen fünf Jahren
- berufliche Tätigkeit im Krankenhaus oder in anderen Institutionen des Gesundheitssystems mit Patientenkontakt bzw. in der Landwirtschaft

werden und erst nach dem zweiten negativen Screening für den FMT zum Einsatz kommen (persönliche Mitteilung BfArM, Beratungsgespräch vom 9. Juli 2019). Wenn dieses Konzept das allgemein empfohlene Vorgehen bestimmt, wird es die Kosten, die mit dem Spenderscreening verbunden sind und aktuell 1 530 Euro betragen (interne Kalkulation am Universitätsklinikum Jena), verdoppeln.

Neben den mikrobiologischen und laborchemischen Untersuchungen gibt es weitere Ausschlusskriterien für potenzielle Stuhlspende (*Kasten*) die Er-

TABELLE 2

**Infektiöse Komplikationen beim fäkalen Mikrobiota-Transfer (FMT) bei Patienten mit Immundefekten**

Erstautor	Patientenkollektiv (Fallzahl)	Indikation	infektiöse Komplikationen
Baxter 2016 (16)	unselektionierte Patienten (n = 1 555)	rekurrente Clostridioides-difficile-Infektion (rCDI) (76,5 %) Colitis ulcerosa (12 %)	– gramnegative Bakteriämien (n = 4) – Fieber (n = 11) – Norovirus-Erkrankung (n = 2) – Influenza-B-Infektion (n = 1) – insgesamt 41 Todesfälle, die aber nicht kausal mit dem FMT in Verbindung gebracht wurden
Webb 2016 (32)	stammzelltransplantierte Patienten mit starker Immundefizienz (n = 7)	rCDI	– kein Hinweis auf Infektionen
Quraishi 2017 (33)	unselektionierte Patienten (n = 1 465)	rCDI (100 %)	– 1 Todesfall bei Aspirationspneumonie* – 2 Todesfälle bei Kolonperforationen (koloskopische Applikation) – insgesamt 50 Todesfälle, die aber nicht kausal mit dem FMT in Verbindung gebracht wurden – bei immundefizienten Patienten keine Infektionen (n = 80)
Shogbesan 2018 (17)	Patienten mit Immundefizienz (HIV, Chemotherapie, Zustand nach Organtransplantation) (n = 303)	rCDI	– 2 Todesfälle (Pneumonie nach Organtransplantation, Aspirationspneumonie*) – Bakteriämie/Fieber (n = 10)
Cheng 2019 (34)	Patienten mit Immundefizienz nach Organtransplantation (n = 94)	rCDI	– Reaktivierung Cytomegalievirus-Infektion (n = 3) – hohes Fieber (n = 1) – keine Bakteriämie

\* Hierbei handelt es sich um denselben Todesfall, der in verschiedenen Übersichtsarbeiten beschrieben wird.

krankungen, medizinische Behandlungen, stattgehabte Reisen und soziale Faktoren adressieren. Neben diesen Ausschlusskriterien könnte durch diätetische Konditionierungen der Spender (zum Beispiel durch eine besonders ballaststoffreiche Kost, Einnahme von Prä- oder Probiotika) der Erfolg des FMT insbesondere in Nicht-rCDI-Indikationen verbessert werden. Auch dieser Ansatz wird in aktuellen Studien überprüft.

Um Risiken, die sich aus Erkrankungen, stattgehabten Reisen und sozialen Faktoren ergeben, zu identifizieren, ist es sinnvoll, strukturierte Fragebögen zu verwenden. So können zum Beispiel bei Blutspendern Risikofaktoren für eine HIV-Infektion durch Verwendung strukturierter Fragebögen signifikant häufiger aufgedeckt werden (13). Berücksichtigt man alleine die Häufigkeit von Tattoos in der Gesamtbevölkerung – diese finden sich in der Gruppe der 25- bis 34-Jährigen bei mehr als 25 % (14) –, wird klar, dass die Identifikation geeigneter Spender einschließlich der notwendigen ärztlichen Untersuchungen und Laboruntersuchungen eine organisatorische und finanzielle Herausforderung ist. Insgesamt kann aktuell nur einer von zehn potenziellen Spendern tatsächlich Stuhl spenden (unpublizierte persönliche Erfahrungen).

Insgesamt wird nur über Einzelfälle infektiöser Komplikationen nach FMT auch bei Patienten mit schweren Immundefekten (einschließlich Patienten mit aktiver Chemotherapie oder Zustand nach Organtransplantation) berichtet (zur Übersicht [15], Tabelle 2). Andere Nebenwirkungen, wie Diarrhöen (10,6 %), Blähungen (9,1 %) oder abdominelle Schmerzen und

Völlegefühl (7,6 %), werden in einer kumulativen Häufigkeit von 25 % angegeben (11, 16, 17). Schwere Nebenwirkungen, die insbesondere mit dem endoskopischen Eingriff verbunden sind, finden sich bei der Applikation über den oberen Gastrointestinaltrakt in 6,1 %, bei Applikation über den unteren Intestinaltrakt in 2,0 % der Fälle. Infektionen werden mit 2,5 % angegeben; ob dabei die Erreger aus dem FMT stammen, ist nicht belegt (15). In einem Fall wurde über eine Aspirationspneumonie nach endoskopiegestütztem FMT berichtet; der Patient verstarb 48 Stunden später an einer E.-coli-Sepsis (18). In einem weiteren Fall entwickelte ein Patient nach einem unkomplizierten FMT über eine perkutane endoskopisch gelegte Gastrostomie (PEG) ein toxisches Megakolon; der Patient verstarb 4 Tage nach einer Kolonresektion (19). In der Zusammenfassung sind infektiöse Komplikationen nach FMT auch bei Patienten mit schwerer Immundefizienz seltene Ereignisse.

Neben möglichen übertragbaren Infektionen wird immer wieder diskutiert, ob potenzielle Erkrankungen, an denen ein Spender im späteren Leben erkranken könnte und bei denen eine auslösende Bedeutung durch das Mikrobiom postuliert wird, ein aktuelles Risiko für den Empfänger des FMT beinhalten. So wird von einigen Arbeitsgruppen postuliert, dass das Mikrobiom beim kolorektalen Karzinom eine krankheitsauslösende oder krankheitsverstärkende Bedeutung hat (20). Theoretisch stellt sich die Frage, ob diese Disposition von einem jetzt noch gesunden Spender, der jedoch zum Beispiel in zehn Jahren an einem Karzinom erkranken wird, übertragen werden kann? Auch wenn diese Über-

TABELLE 3

**Vergleich zwischen endoskopischer Applikation und Gabe von verkapseltem Mikrobiom bei rekurrenter Clostridioides-difficile-Infektion**

endoskopische Applikation				Gabe von verkapseltem Mikrobiom			
Erstautor (Referenz)	n	Material	Erfolg (n [%])	Erstautor	n	Material	Erfolg (n [%])
Youngster 2014 (35)	10	frisch	8 (80 %)	Louie 2013 (36)	27	frisch	27 (100 %)
Cammarota 2015 (37)	20	frisch	18 (90 %)	Youngster 2014 (38)	20	tiefgefroren	14 (70 %)
Kelly 2016 (39)	22	frisch	20 (91 %)	Hirsch 2015 (40)	19	tiefgefroren	17 (89 %)* <sup>2</sup>
Jiang 2017 (26)	72	frisch, tiefgefroren, lyophilisiert	63 (87 %)	Hecker 2016 (e3)	20	lyophilisiert	18 (90 %)* <sup>2</sup>
Kao 2017 (28)	59	tiefgefroren	57 (97 %)	Youngster 2016 (25)	180	tiefgefroren	164 (91 %)* <sup>2</sup>
Peri 2019 (11)	73* <sup>1</sup>	frisch, tiefgefroren	63 (86 %)	Staley 2017 (e4)	49	lyophilisiert	43 (88 %)
				Kao 2017 (28)	53	tiefgefroren	51 (96 %)
				Peri 2019 (11)	33	frisch, tiefgefroren	25 (76 %)* <sup>1</sup>
<b>insgesamt</b>	<b>256</b>		<b>229 (89 %)</b>	<b>insgesamt</b>	<b>401</b>		<b>359 (90 %)</b>

\*<sup>1</sup> Therapieansprechen am Tag 90

\*<sup>2</sup> nach zweimaliger Behandlung

legungen grundsätzlich berechtigt sind, gibt es hierfür bisher keine ausreichenden Evidenzen. Zum einen müsste das übertragende Mikrobiom beim Empfänger über Jahre persistieren; dies ist aber nicht regelhaft der Fall. Zum anderen gibt es klinische Evidenzen, die gegen eine Übertragung einer Prädisposition sprechen. In einer Fallserie erhielten 31 Patienten mit rCDI das Mikrobiom von einem 28-jährigen gesunden Spender. Dieser erkrankte zwei Monate später mit blutigen Diarrhöen; es wurde ein Morbus Crohn mit Ileozökalbefall diagnostiziert. Wichtig ist, dass keiner der FMT-Patienten im weiteren Verlauf – bei natürlich nur sehr kurzer Nachbeobachtung (Median: 19,8 Monate) – eine CED entwickelte (21). Basierend auf einem Einzelfallbericht aus den USA (22) bestand lange die Vermutung, dass ein FMT das Gewicht des Empfängers beeinflussen könnte. Eine kürzlich veröffentlichte randomisierte Studie konnte diese Beobachtung allerdings nicht bestätigen (23).

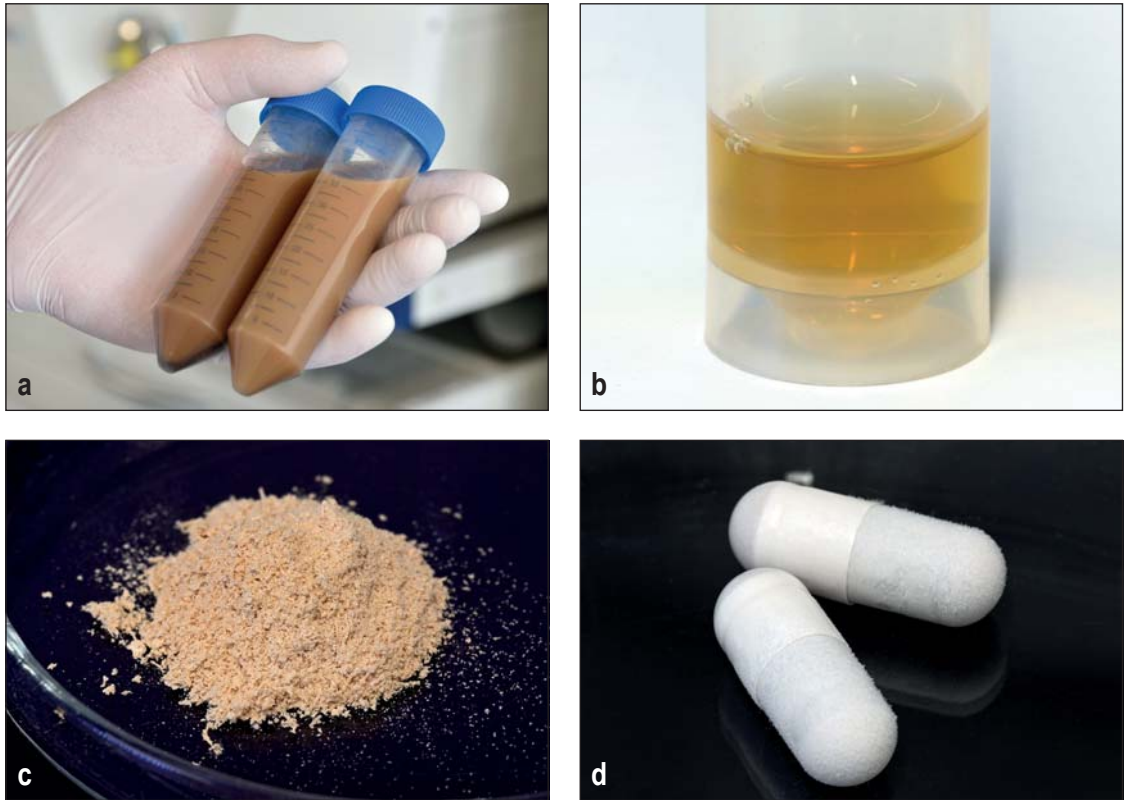
**Durchführung des fäkalen Mikrobiota-Transfers**

Grundsätzlich ist beim FMT zu unterscheiden zwischen Konzepten, in denen verflüssigter Spenderstuhl direkt appliziert wird, und Konzepten, in denen der Spenderstuhl aufgearbeitet wird. Von Bedeutung ist auch die Applikationsart. So kann das Mikrobiom direkt als ein Klyisma, hohen Einlauf, durch ein Endoskop (Jejunoskopie oder Koloskopie) beziehungsweise über eine nasojejunale Sonde direkt dem Patienten verabreicht werden. Alternativ bietet sich die Verkapselung des Mikrobioms unter Verwendung magensaftresistenter Kapseln an.

**„Fresh or Frozen“**

Die einfachste Methode zur Herstellung eines Spender-Mikrobioms ist die Verflüssigung von Spenderstuhl mit 0,9-%iger Natriumchlorid-Lösung und anschließender Filtration zur Elimination korpuskulärer Anteile. Diese Suspension kann direkt eingesetzt oder tiefgefroren (−20° C bis −80° C) bis zum Gebrauch gelagert werden. Der wesentliche Vorteil des tiefgefrorenen Mikrobioms ist die rasche Verfügbarkeit, wenn Bedarf besteht, ohne die Notwendigkeit, kurzfristig ein zeitintensives Spenderscreening mit anschließender Stuhlgewinnung zu initiieren. Die verflüssigte Stuhlspeise wurde für die Lagerung mit Glycerin (10 % Endkonzentration) versetzt, um die Viabilität der Mikrobiota zu erhalten (24). Die taxonomische Zusammensetzung, aber auch die Viabilität der Mikrobiota bleibt dabei auch nach sechs Monaten Lagerung bei −20° C bis −80° C unverändert (25, 26). Des Weiteren wurde über erfolgreiche rCDI-Behandlungen nach 9–12-monatiger Lagerung berichtet. Verschiedene retrospektive Analysen und randomisierte Studien (24–27) verglichen die Effektivität von frischem und tiefgefrorenem Mikrobiom, ohne dass signifikante Unterschiede in der Effektivität nachweisbar waren; die Lagerzeit hatte keinen negativen Einfluss auf die Effektivität. Im deutschen MicroTrans-Register (NCT02681068) zeigte sich am Tag 90 kein relevanter Unterschied bei den Heilungsraten zwischen der Verwendung von frischer oder tiefgefrorener Mikrobiom-Suspension (Tag-90-Heilungsraten 113/146 [77,4 %] versus 40/50 [80 %]; p = 0,844) (11). In der Zusammenfassung ist daher der organisatorische Auf-





Fotos: Universitätsklinikum Jena/Michael Szabó

**Abbildung:** a) verflüssigte Stuhlsuspension, die durch ein Endoskop appliziert wird; b) Hochdruckfiltrat aus Stuhlsuspension; c) Lyophilisat des Hochdruckfiltrats; d) verkapseltes Mikrobiom aus a)

wand bei der Verwendung von tiefgefrorenem Mikrobiom deutlich niedriger und aufgrund der Sicherheitsüberlegungen zu empfehlen.

**Kapseln oder Koloskopie**

Mit dem verkapselten Mikrobiom scheint eine wiederholte Gabe oder Langzeittherapie eher durchführbar, da wiederholte Endoskopien oder Sondenanlagen bei Patienten mit einer niedrigen Akzeptanz verbunden sind. Auch sind prozedurenbedingte Komplikationen zu beachten.

Leider liegen zum Vergleich der Effektivität zwischen verschiedenen Applikationsformen nur wenige randomisierte kontrollierte Studien vor (26, 28). Diese und zusätzlich einbezogene Kohortenstudien zeigen für den endoskopischen Ansatz eine Effektivität von 89%; die Behandlung der rekurrenten Clostridioides-difficile-Infektion mit Kapseln nach ein- oder mehrmaliger Applikation führte in rund 90% zum Behandlungserfolg (Tabelle 3). Über einen weiteren wichtigen Schritt hin zur Vereinfachung des fäkalen Mikrobiota-Transfers mit der Gabe von lyophilisiertem, verkapseltem Mikrobiom wurde 2015 berichtet (29). Hierfür wird verflüssigtes Mikrobiom gefriergetrocknet und das über dieses Verfahren gewonnene Pulver (Abbildung) in magensaftresistente Kapseln eingebracht. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass die Kapseln im Kühlschrank gelagert werden können und längere Behand-

lungsabschnitte – wenn nötig – ermöglichen. Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte die Gleichwertigkeit von verkapseltem lyophilisiertem Mikrobiom und von Mikrobiomeinläufen mit rCDI-Heilungsraten von 84% beziehungsweise 88% (26). Problematisch ist, dass sich das Lyophilisat nur sehr schlecht standardisieren lässt; die therapeutischen Komponenten bleiben unklar, und Qualitätskontrollen sind somit komplex. Diese sind aber für eine Zulassung als Arzneimittel Voraussetzung.

**Ausblick**

Aufgrund der vorliegenden Evidenz ist ein fäkaler Mikrobiota-Transfer zur Behandlung der rekurrenten Clostridioides-difficile-Infektion die Methode der ersten Wahl. Das aufwendige Spenderscreening und regulatorische Anforderungen limitieren jedoch die flächenhafte Anwendung. Um die möglichen Infektionsprobleme trotz intensiven und repetitiven Spenderscreenings zu limitieren und das theoretische Risiko einer Transmission der potenziellen mikrobiombedingten Suszeptibilität für spätere Erkrankungen zu minimieren, wurde durch verschiedene Arbeitsgruppen die vom Spender gewonnene Mikrobiom-Suspension mit Ethanol behandelt, um vegetative Bakterien zu entfernen. Die aus dieser Behandlung resultierenden Sporen wurden verkapselt und in einer Pilotstudie als Prüfpräparat SER-109 getestet. 26 von 30 Patienten erreichten nach zweitägiger Behandlung den End-

punkt nach acht Wochen mit Fehlen einer Clostridioides-difficile-positiven Diarrhö (30). Leider ließen sich diese Ergebnisse in einer Phase-II-Studie nicht bestätigen. Für eine dritte, hoffentlich klärende Studie mit modifiziertem Design werden aktuell Patienten rekrutiert.

In einem anderen Ansatz wurde der Effekt eines sterilen Hochdruckfiltrats aus dem Spendermikrobiom, das bakterielle Bestandteile, Proteine, antimikrobielle Substanzen, metabolische Produkte und Nucleinsäuren enthält, getestet (31). Bei allen fünf Patienten normalisierte sich die Stuhlfrequenz und die Symptome der rCDI sistierten. Analysen von Viruspartikeln im Filtrat wiesen auf deren Übertragung hin. Die Rolle von Bakteriophagen als Vermittler der Wirkung des FMT ist noch ungeklärt.

Diese vielversprechenden Befunde deuten an, dass für therapeutische Effekte, zumindest bei der rCDI, nicht das komplette Mikrobiom eines Spenders übertragen werden muss. Die molekulargenetischen und biochemischen Charakterisierungen der therapeutisch aktiven Elemente werden mit großer Sicherheit mittelfristig zur Etablierung „rekombinanter“ Mikrobiomderivate führen, die pharmazeutisch hergestellt werden können und Wirksamkeit sowie hohe Patientensicherheit aufweisen.

**Interessenkonflikt**

Prof. Stallmach erhielt Honorare für Beratertätigkeit und Vorträge von den Firmen Astellas, Ferring, MSD und dem Institut AllergoSan. Er koordiniert eine BMBF-geförderte Studie zum fäkalen Mikrobiomtransfer bei Colitis ulcerosa (Förderzeichen: DLR 01KG1814; clinicaltrial.gov: NCT03843388).

Dr. Grunert wurden Teilnahmegebühren und Reisekosten von der Firma Janssen-Cilag erstattet. Honorare für Vortragstätigkeit erhielt er von der Firma Pfizer.

Dr. Bieh wurden Teilnahmegebühren und Reisekosten erstattet von den Firmen Gilead Sciences und 3M.

Prof. Vehreschild erhielt Honorare für Beratertätigkeit von den Firmen 3M, Alb-Fils Kliniken, Arderypharm, Astellas Pharma, DaVolterra, MaaT Pharma, Merck/MSD, Ferring. Sie verantwortete Drittmittel für die Durchführung von Auftragsstudien von den Firmen 3M, Astellas Pharma, DaVolterra, Gilead Sciences, MaaT Pharma, Merck/MSD, Morphochem, Organobalance, Seres Therapeutics, Evonik und Glycom.

Arndt Steube und Prof. Hartmann erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Manuskriptdaten**

eingereicht: 19. 8. 2019, revidierte Fassung angenommen: 5. 11. 2019

**Literatur**

1. Hvas CL, Dahl Jorgensen SM, Jorgensen SP, et al.: Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2019; 156: 1324–32.
2. Lepage P, Hasler R, Sphelmann ME, et al.: Twin study indicates loss of interaction between microbiota and mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 141: 227–36.
3. Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al.: Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 156–64.
4. Staley C, Kaiser T, Vaughn BP, et al.: Durable long-term bacterial engraftment following encapsulated fecal microbiota transplantation to treat clostridium difficile infection. *MBio* 2019; 10: e01586–19.
5. Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, et al.: Specific bacteria and metabolites associated with response to fecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2019; 156: 1440–54.
6. Seekatz AM, Theriot CM, Rao K, et al.: Restoration of short chain fatty acid and bile acid metabolism following fecal microbiota transplantation in patients with recurrent Clostridium difficile infection. *Anaerobe* 2018; 53: 64–73.
7. Farowski F, Solbach P, Tsakmaklis A, et al.: Potential biomarkers to predict outcome of faecal microbiota transfer for recurrent Clostridioides difficile infection. *Dig Liver Dis* 2019; 51: 944–51.

**Kernaussagen**

- Randomisierte Studien zeigen, dass ein fäkaler Mikrobiota-Transfer (FMT) in Kombination mit einer Antibiotikatherapie bei der rekurrenten Clostridioides-difficile-Infektion die Therapie der ersten Wahl ist.
- Aufgrund der potenziellen Gefahren, die mit einem FMT verbunden sein können, ist ein verbindlicher Standard zum Spenderscreening einschließlich Quarantäne des Mikrobioms zur Vermeidung diagnostischer Lücken dringend nötig.
- Die Einnahme verkapselter Mikrobiota-Präparationen ist ähnlich wirksam wie die endoskopische Applikation, bietet aber den Vorteil der anwendungsfreundlicheren beziehungsweise längerfristigen Einnahme.
- Die Bestimmung therapeutisch-aktiver Bestandteile der fäkalen Mikrobiota wird zu rekombinant-hergestellten Präparaten führen; diese sind aber noch nicht verfügbar.

8. Zuo T, Wong SH, Lam K, et al.: Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in Clostridium difficile infection is associated with treatment outcome. *Gut* 2018; 67: 634–43.
9. Kump PK, Krause R, Steininger C, et al.: Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation „stool transplantation“: consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (OGGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine. *Z Gastroenterol* 2014; 52: 1485–92.
10. Hagel S, Fischer A, Ehlermann P, et al.: Fecal microbiota transplant in patients with recurrent Clostridium difficile infection—a retrospective multicenter observational study from the MicroTrans registry. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 583–9.
11. Peri R, Aguilar RC, Tuffers K, et al.: The impact of technical and clinical factors on fecal microbiota transfer outcomes for the treatment of recurrent Clostridioides difficile infections in Germany. *United Eur Gastroent* 2019; 7: 716–22.
12. Borody TJ, Campbell J: Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin N* 2012; 41: 781–803.
13. Preussel K, Offergeld R: Which infectious blood donors could be identified by the donor history questionnaire?—Comparison of blood donors infected with HIV or HCV with notified cases from general population in Germany. *Transfus Med Hemoth* 2018; 45: 108–14.
14. Kluger N, Misery L, Seite S, Taieb C: Body piercing: a national survey in France. *Dermatology* 2019; 235: 71–8.
15. Dailey FE, Turse EP, Daglilar E, Tahan V: The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 49: 29–33.
16. Baxter M, Colville A: Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *J Hosp Infect* 2016; 92: 117–27.
17. Shogbesan O, Poudel DR, Victor S, et al.: A systematic review of the efficacy and safety of fecal microbiota transplant for clostridium difficile infection in immunocompromised patients. *Can J Gastroenterol* 2018; 2018: 1394379.
18. Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R: Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 136–7.
19. Solari PR, Fairchild PG, Noa LJ, Wallace MR: Tempered enthusiasm for fecal transplant. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 319.
20. Yachida S, Mizutani S, Shiroma H, et al.: Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* 2019; 25: 968–76.
21. Fischer M, Bittar M, Papa E, Kassam Z, Smith M: Can you cause inflammatory bowel disease with fecal transplantation? A 31-patient case-series of fecal transplantation using stool from a donor who later developed Crohn's disease. *Gut Microbes* 2017; 8: 205–7.
22. Alang N, Kelly CR: Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open Forum Infect Di* 2015; doi: 10.1093/ofid/ofv004.
23. Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al.: Effects of fecal microbiota transplantation with oral capsules in obese patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.006 (epub ahead of print).
24. 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.

25. Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, et al.: Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent Clostridium difficile infection. BMC Med 2016; 14: 134.

26. Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, et al.: Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection—fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy. Aliment Pharm Ther 2017; 45: 899–908.

27. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al.: Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 142–9.

28. Kao D, Roach B, Silva M, et al.: Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent clostridium difficile infection: a randomized clinical trial. JAMA 2017; 318: 1985–93.

29. Tian H, Ding C, Gong J, Wei Y, McFarland LV, Li N: Freeze-dried, capsulized fecal microbiota transplantation for relapsing clostridium difficile infection. J Clin Gastroenterol 2015; 49: 537–8.

30. Khanna S, Pardi DS, Kelly CR, et al.: A novel microbiome therapeutic increases gut microbial diversity and prevents recurrent clostridium difficile infection. J Infect Dis 2016; 214: 173–81.

31. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, et al.: Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with clostridium difficile infection. Gastroenterology 2017; 152: 799–811.

32. Webb BJ, Brunner A, Ford CD, Gazdik MA, Petersen FB, Hoda D: Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. Transpl Infect Dis 2016; 18: 628–33.

33. Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, et al.: Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory Clostridium difficile infection. Aliment Pharm Ther 2017; 46: 479–93.

34. Cheng YW, Phelps E, Ganapini V, et al.: Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and severe Clostridium difficile infection in solid organ transplant recipients: a multicenter experience. Am J Transplant 2019; 19: 501–11.

35. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al.: Fecal microbiota transplant for relapsing Clostridium difficile infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. Clin Infect Dis 2014; 58: 1515–22.

36. Louie T, Cannon K, O'Grady H, Wu K: Fecal microbiome transplantation (FMT) via oral fecal microbial capsules for recurrent Clostridium difficile infection (rCDI). Conference: IDWeek 2013. Meeting of the Infectious Diseases Society of America 2013.

37. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al.: Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. Aliment Pharm Ther 2015; 41: 835–43.

38. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL: Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. JAMA 2014; 312: 1772–8.

39. Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al.: Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent clostridium difficile infection: a randomized trial. Ann Intern Med 2016; 165: 609–16.

40. Hirsch BE, Saraiya N, Poeth K, Schwartz RM, Epstein ME, Honig G: Effectiveness of fecal-derived microbiota transfer using orally administered capsules for recurrent Clostridium difficile infection. BMC Infect Dis 2015; 15: 191.

**Anschrift für die Verfasser**  
 Prof. Dr. med. Andreas Stallmach  
 Klinik für Innere Medizin IV  
 Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie  
 Am Klinikum 1  
 07743 Jena  
 andreas.stallmach@med.uni-jena.de

**Zitierweise**  
 Stallmach A, Steube A, Grunert P, Hartmann M, Biehl LM, Vehreschild MJGT: Fecal microbiota transfer—reliable indications, donor screening and modes of application. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 31–8. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0031

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

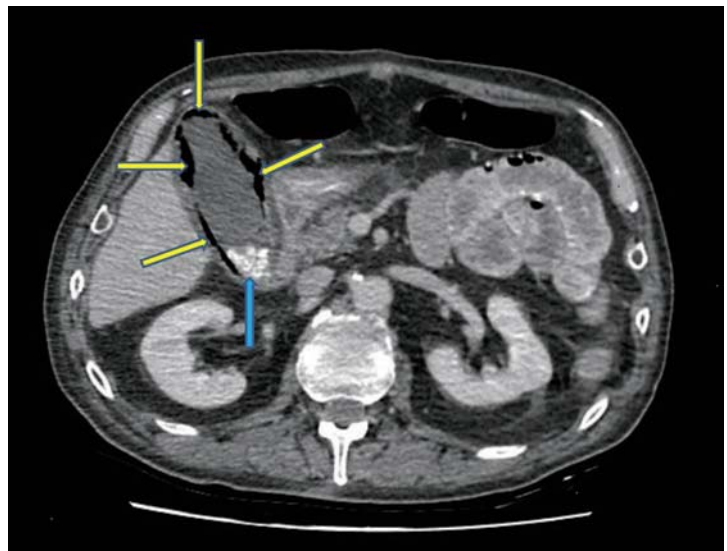
**Zusatzmaterial**  
 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit0320](http://www.aerzteblatt.de/lit0320) oder über QR-Code



## KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

### Gasbrand der Gallenblase

Der 84-jährige Patient stellte sich mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen und fulminanter Sepsis vor. In der Sonografie war die Gallenblasenwand nicht abgrenzbar. In der Computertomografie wurde eine emphysematöse Cholezystitis mit Pneumatosis der Gallenblasenwand (Abbildung, gelbe Pfeile) und Aerobilie der Gallenwege (nicht abgebildet) beschrieben (blauer Pfeil, Cholezystolithiasis). Neben der allgemeinen Sepsistherapie mit Flüssigkeitssubstitution und Antibiose mit Piperacillin/Tazobactam erfolgte die sofortige laparoskopische Cholezystektomie. Im Gallenblasenpunktat wurde massenhaft Clostridium perfringens nachgewiesen. Das toxische Krankheitsbild mit Pneumatosis der Gallenblasenwand durch Infektion mit Clostridium perfringens entspricht einem Gasbrand der Gallenblase. Diese lebensgefährliche Situation ist vom häufig anzutreffenden rein mikrobiologischen Nachweis von Clostridium perfringens in der Gallenblase ohne entsprechende Klinik abzugrenzen. Unter den genannten Maßnahmen kam es zu einer raschen Genesung.



Dr. med. Benjamin Sommer, Prof. Dr. med. Stefan Eggstein, HELIOS Klinik Titisee-Neustadt, Allgemein- und Viszeralchirurgie, benjamin.sommer@helios-gesundheit.de

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Zitierweise:** Sommer B, Eggstein S: Gas gangrene of the gallbladder. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 38. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0038

► Vergrößerte Abbildung und englische Übersetzung unter: [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)



Zusatzmaterial zu:

# Fäkaler Mikrobiota-Transfer

Gesicherte Indikationen, Spenderscreening und Applikationsformen

Andreas Stallmach, Arndt Steube, Philip Grunert, Michael Hartmann, Lena M. Biehl, Maria J. G. T. Vehreschild

Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 31–8. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0031

## eLiteratur

- e1. FDA: Fecal microbiota for transplantation: safety communication – risk of serious adverse reactions due to transmission of multi-drug resistant organisms. [www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-communication-risk-serious-adverse-reactions-due](http://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-communication-risk-serious-adverse-reactions-due) (last accessed on 4 November 2019).
- e2. BfArM: Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT, Stuhltransplantation): Risiko für die Übertragung von multiresistenten Erregern. [www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2019/RI-FMT.html](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2019/RI-FMT.html) (last accessed on 4 November 2019).
- e3. Hecker MT, Obrenovich ME, Cadnum JL, et al.: Fecal microbiota transplantation by freeze-dried oral capsules for recurrent clostridium difficile infection. *Open Forum Infect Di* 2016; 3: ofw091.
- e4. Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, et al.: Successful resolution of recurrent clostridium difficile infection using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota; pragmatic cohort study. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 940–7.