

Diplomarbeit

**Langzeitergebnisse der mit fäkaler Mikrobiota
Transplantation behandelten Patienten und
Patientinnen in Graz
Sicherheitsdaten**

eingereicht von

Jacqueline Frank

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ. – Prof. Dr. med. univ. Christoph Högenauer,
Univ. - Ass.in Dr.in med. univ. Patrizia Kump

Graz, am 24.08.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24.08.2016

Jacqueline Frank eh

Kurzfassung

Hintergrund: Die fäkale Mikrobiota Transplantation (FMT) ist Gegenstand vieler klinischer Studien als neues therapeutisches Konzept. Sie dient als Therapie von Erkrankungen, die durch eine veränderte Mikrobiota, auch Dysbiose genannt, ausgelöst werden. Der Einsatz wird aufgrund fehlender Sicherheitsdaten kontrovers diskutiert. Ziel dieser Diplomarbeit ist es Sicherheitsdaten zur Optimierung der FMT zu eruieren. Dafür wurden Kurzzeit- und Langzeitnebenwirkungen, bei allen in Graz mit FMT behandelten Patienten/ Patientinnen, ermittelt. Ein Schwerpunkt stellt die Immunsuppression (IS) und Multimorbidität dar.

Methoden: Im Zeitraum von 02/2011 bis 07/2014 wurden insgesamt 30 Patienten/ Patientinnen behandelt. Das Kollektiv bestand aus Patienten/ Patientinnen mit einer Colitis ulcerosa (n=21), *Clostridium difficile* Infektion (CDI) (n=7) und Kolitis anderer Genese (n=2). Sie wurden in unserer Abteilung mit koloskopisch applizierter FMT behandelt. n=16/21 der CU- Patienten/ Patientinnen erhielten eine mehrfache Applikation, dadurch ergaben sich 94 durchgeführte FMT an der medizinischen Universität Graz. Alle Patienten/ Patientinnen zeigten refraktäre Verläufe auf die medikamentöse Standard- Therapie. Die FMT wurde bei CU- Patienten/ Patientinnen als Add- on Therapie verabreicht. Etwa 72,8% aller Patienten/ Patientinnen erhielten mindestens ein Immunsuppressivum. Kurzzeitige Nebenwirkungen (bis Tag 14) und Laborparameter wurden erfasst. Langzeitnebenwirkungen bezüglich neu aufgetretener Erkrankungen oder persistierender Symptome wurden telefonisch ermittelt. Als Responder gelten alle CU- Patienten/ Patientinnen mit einer Mayo Score Reduktion von ≥ 3 Punkten. Als Remission gilt ein Mayo Score von insgesamt <2 Punkten. Bei den Patienten/ Patientinnen mit CDI oder Kolitis anderer Genese wurde das klinische Ansprechen als Response bewertet.

Resultate: Bei Patienten/ Patientinnen mit mehrfacher IS zeigte sich der mediane CRP Anstieg einen Tag nach FMT geringer, als im Kollektiv ohne IS. Dies lässt Rückschlüsse auf eine verminderte oder verzögerte systemische Immunreaktion bei diesen Personen zu. Zwei immunsupprimierte Personen zeigten einen selbstlimitierenden Temperaturanstieg bis zu 38,1°C im Zusammenhang mit der FMT Applikation. Bei intensivpflichtigen Patienten/ Patientinnen wurden keine schweren Nebenwirkungen verzeichnet. Circa 14,3 % (n=3/21) der CU- Patienten/ Patientinnen erreichten eine Remission. Dies waren ausschließlich Patienten/ Patientinnen mit mehrfacher Gabe der FMT und antibiotischer Vortherapie. Sechs der CDI Patienten/ Patientinnen (n=6/7) und eine Kolitis Patientin (n=1/2) erreichten klinische Remission. Geringe laborchemische Entzündungsaktivität vor der FMT stand mit einem positiven Ansprechen im Zusammenhang. Unter anderem aufgetretene Kurzzeitnebenwirkungen aller Patienten/ Patientinnen: Temperatur Anstieg bis 38,1 °C (n=5), Infektionen (n=2),

abdominale Schmerzen (n=6), Flatulenz (n=3). Langzeitnebenwirkungen: intermittierende Gluten- Sensitivität (n=1), post- infektiöses Reizdarmsyndrom (n=1). Zwei CU- Patienten mit chronisch aktivem Verlauf (FMT Teil- Responder) entwickelten 5 und 18 Monate nach FMT eine Kolonstenose mit folgender Kolektomie. Eine der Stenosen wurde histologisch als low- grade DALM beurteilt.

Fazit: Koloskopisch verabreichte FMT zeigt eine hohe Sicherheit auch bei immunsupprimierten und multimorbiden Patienten/ Patientinnen. Es wurden keine schweren Zwischenfälle beobachtet. Aufgetretene Temperaturerhöhungen unter IS waren selbstlimitierend. Aufgetretene Infektionen standen nicht im Zusammenhang mit der FMT. Bei CU- Patienten/ Patientinnen scheint die mehrfache FMT Applikation der einzelnen überlegen zu sein. Personen mit zu Beginn laborchemisch geringer Krankheitsaktivität sprachen besser auf die FMT an. Hb, CRP, Calprotectin und IL- 6 könnten in Zukunft und mit weiterführenden Studien als prädiktive Marker für den sinnvollen Einsatz der FMT herangezogen werden.

Abstract

Background: Alterations of the gut microbiome, termed dysbiosis, are postulated in the pathogenesis of recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI) as well as inflammatory bowel diseases as ulcerative colitis (UC). In these diseases fecal microbiota transplantation (FMT) is supposed to reestablish a normal microbiota. The aim of the present diploma thesis was to investigate short- and long-term side effects of all treated patients in Graz. Particularly with special focus on concurrent immunosuppressive treatment and multimorbidity of the patients.

Methods: Between 02/2011 and 07/2014 30 patients received FMT due to various indications such as UC (n=21), CDI (n=7) and cryptogenic or antibiotic associated colitis (n=2). FMT was applied colonoscopically. Some patients (n=16/21), mainly UC patients, received FMT up to five times. Therefore the total number of FMT procedures at the Medical University in Graz is about n=94 in this time period. All patients were nonresponsive to standard medical therapy. FMT was given as an add-on therapy. About 72,8% of all patients received at least one concurrent immunosuppressive drug due to their underlying disease. Short-term side effects (up to day 14) and laboratory parameters were compiled during the observation period of 90 days in UC patients and 3 days in the non UC patients. Long-term safety data referring to de novo occurred diseases or persisting symptoms after FMT were collected via questionnaire. Response was defined as a Mayo Score reduction about 3 or more points. Remission was defined as a Mayo Score of less than 2 points. Patients with CDI or another form of colitis had to show clinical response after FMT.

Results: Patients with multiple immunosuppressiv (IS) medication showed less increase of median CRP one day after FMT compared to those patients with non IS medication, caused by decreased or delayed systemic immunresponse. Two patients with IS medication showed self-limiting temperature increase (up to 38,1°C) relating to FMT. There were no severe side effects due to FMT or the form of application for patients with multimorbidity or patients who required intensiv care observed. 14,3% (n=3/21) of all UC patients received remission. All of these patients in remission were treated with multiple FMT and antibiotal pretreatment. Six (n=6/7) CDI patients and one (n=1/2) colitis patient received clinical remission. Furthermore patients with measured values on day 1 (CRP, Calprotectin, IL-6 and Hb), which were assessed to be normal, showed good response to FMT. Minor adverse events like temperature increase (n=5) up to 38,1°C, abdominal pain (n=6), infection (n=2) and flatulence (n=3) were described up to 14 days after FMT. During the long term observation period intermittently gluten sensitivity (n=1), joint pain (n=3) and post-infectious irritable bowel syndrome (n=1) occurred. One patient presented with a benign thyroid nodule, another one developed a multilevel thrombosis within 12 month

after FMT. Two UC patients, responders to FMT, developed a colonic stenosis (5 and 18 month after FMT) in chronic active disease with the consequence of colectomy, one of them appeared with an histological verified low grade DALM.

Conclusion: Colonoscopically applied FMT is well tolerated and shows high safety despite ongoing immunosuppressive therapy or multimorbidity. There were no immediate severe adverse events observed. Listed temperature increase in UC patients with IS medication were self- limiting. Listed infections were not associated with FMT. Multiple FMT application showed to be superior to single FMT. CU patients with signs of lower disease activity (Laboratory parameters almost normal) showed greater benefit after FMT. Therefore Hb, CRP, Calprotectin and IL- 6 might be useful predictive markers for well- considered FMT application.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich in der Zeit des Diplomarbeit Schreibens und während des Studiums unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Kump und Prof. Dr. Högenauer für die sehr gute Betreuung und die Möglichkeit Einblick in das spannende Thema des Mikrobioms zu erhalten. Der größte Dank gebührt Peter Wetter. Auf deinen Rat und deine Unterstützung kann ich mich immer verlassen. Ein „Danke“ wird dafür niemals ausreichen.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis	XI
Abkürzungsverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
1.1 Fäkale Mikrobiota Therapie	1
1.1.1 Allgemeines zur Fäkalen Mikrobiota Therapie	1
1.1.2 Die Durchführung der Fäkalen Mikrobiota Therapie in Graz	11
1.2 <i>Clostridium difficile</i> Infektion (CDI)	14
1.2.1 Allgemeines zur <i>Clostridium difficile</i> Infektion	14
1.2.2 Fäkale Mikrobiota Therapie bei <i>Clostridium difficile</i> Infektion	18
1.3 Colitis ulcerosa (CU)	20
1.3.1 Allgemeines zur Colitis ulcerosa	20
1.3.2 Fäkale Mikrobiota Therapie bei Colitis ulcerosa	30
2 Diplomarbeitssziele	32
2.1 Hypothese	32
2.2 Primäres Ziel	32
2.3 Sekundäres Ziel	32
3 Material und Methoden	34
3.1 Patienten-/ Patientinnen- Kollektiv	34
3.2 Daten der Patienten/ Patientinnen	36
3.3 Datenerhebung	36
3.4 Statistik und Datenverarbeitung	37
4 Ergebnisse	39
4.1 Demographische Daten des Gesamtkollektivs	39
4.2 Colitis ulcerosa Kollektiv	42
4.2.1 Weitere demographische Daten	42
4.2.2 Immunsuppressive Medikation	44
4.2.3 Ansprechen auf die Fäkale Mikrobiota Therapie	45
4.2.4 Ergebnisse des Follow- up aller Patienten/ Patientinnen mittels telefonischer Visite/ Akte	50
4.2.5 Laborauswertung	51
4.3 CDI Kollektiv	63

4.3.1	Weitere demographische Daten	63
4.3.2	Immunsuppressive Medikation	64
4.3.3	Antibiotische Therapie	65
4.3.4	Ansprechen auf die Fäkale Mikrobiom Therapie	66
4.3.5	Ergebnisse des Follow- up aller Patienten/ Patientinnen mittels telefonischer Visite/ Akte	67
4.3.6	Laborauswertung	67
4.4	Laborauswertung im Bezug auf die Immunsuppression bei allen Patienten/ Patientinnen	67
4.5	Sicherheitsaspekte	69
4.5.1	Kurzzeitnebenwirkungen	69
4.5.2	Langzeitnebenwirkungen	71
4.5.3	Nebenwirkungen im Zusammenhang mit laufender Immunsuppression	73
5	Diskussion	75
5.1	Sicherheitsdaten	75
5.1.1	Kurzzeitnebenwirkungen	75
5.1.2	Immunsuppression/ Multimorbidität	75
5.1.3	Langzeitnebenwirkungen	75
5.1.4	Sicherheit bei koloskopischer Applikation	76
5.1.5	Sicherheit der Fäkalen Mikrobiota Therapie im Vergleich zur Kolektomie	76
5.1.6	Laborparametrische Überprüfung einer erhöhten Darmpermeabilität	77
5.2	Wirksamkeit durch die koloskopische Applikation	77
5.3	Wirksamkeit der Fäkalen Mikrobiota Therapie bei verschiedenen Krankheits- bildern	77
5.3.1	Wirksamkeit bei <i>Clostridium difficile</i> Infektion	77
5.3.2	Wirksamkeit bei Kolitiden anderer Genese (nicht- infektiös)	78
5.3.3	Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa	78
5.3.4	Wirksamkeit bei einmaliger Fäkaler Mikrobiota Therapie	79
5.3.5	Wirksamkeit bei mehrfacher Fäkaler Mikrobiota Therapie	79
5.4	Immunsuppression und Wirksamkeit	80
5.5	Dauer der Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa- Patienten/ Patientinnen	80
5.6	Beurteilung der laborchemischen Parameter/ Surrogatmarker	80
5.7	Antibiotische Vortherapie	81
5.8	Limitationen der Diplomarbeit	82
5.9	Optimierung der Fäkalen Mikrobiota Therapie	82
	Literaturverzeichnis	84
	Anhang	93

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1:	SpenderInnen- Stuhl	12
Abb. 1.2:	Arbeitsplatz	13
Abb. 1.3:	Zerkleinerung und Filterung des SpenderInnen- Stuhls	13
Abb. 1.4:	SpenderInnen- Stuhl in Spritzen aufgezogen mit nachfolgender Applikation der FMT über das Koloskop	14
Abb. 1.5:	Pathogenese der CED	21
Abb. 4.1:	Häufigkeitsverteilung der Geschlechter in den jeweiligen Kollektiven . . .	40
Abb. 4.2:	Häufigkeitsverteilung der Geschlechter in den einzelnen CU- Subgruppen	41
Abb. 4.3:	Montreal Verteilung der CU- Patienten/ Patientinnen	43
Abb. 4.4:	Mayo Score Punkte der Teil- Responder in der Subgruppe 1	46
Abb. 4.5:	Mayo Score Punkte der Teil- Responder und Patienten/ Patientinnen in Remission der Subgruppe 2	47
Abb. 4.6:	Prednisolondosierungen innerhalb der Studiendauer bei Patienten/ Patien- tinnen mit Ansprechen auf die FMT	49
Abb. 4.7:	Prednisolon Medikation innerhalb der Studiendauer	49
Abb. 4.8:	Medikationsänderungen bei den 21 CU- Patienten/ Patientinnen im Follow-up	51
Abb. 4.9:	CRP Verlauf innerhalb der Studiendauer im CU- Subkollektiv 2 mit mehrfacher FMT	54
Abb. 4.10:	Medianer CRP innerhalb der Studiendauer im Bezug auf das FMT- Ansprechen	55
Abb. 4.11:	Medianer Hämoglobin Verlauf bei CU- Patienten/ Patientinnen nach Ansprechen.	56
Abb. 4.12:	Medianer IL-6 Verlauf bei CU- Patienten/ Patientinnen nach Ansprechen.	57
Abb. 4.13:	Calprotectin Werte innerhalb der Studiendauer (Grazer CU- Kollektiv) .	59
Abb. 4.14:	Medianer Calprotectin Verlauf bei CU- Patienten/ Patientinnen bezüglich des Ansprechens	60
Abb. 4.15:	Kalium Werte innerhalb der Studiendauer	61
Abb. 4.16:	Albumin- Werte innerhalb der Studiendauer im Bezug auf FMT- Ansprechen	62
Abb. 4.17:	CRP Verlauf innerhalb der Studiendauer bezüglich der fortlaufenden immunsuppressiven Therapie	69

Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1	Mayo Score	25
Tab. 1.2	Einteilung des Schweregrads einer CU nach Truelove und Witts	26
Tab. 1.3	Nebenwirkungen der Medikamente	28
Tab. 1.4	Nebenwirkungen der Immunsuppressiva	28
Tab. 3.1	Einteilung des CU- Personenkollektivs nach Subgruppen mit Darstellung der Anzahl der durchgeführten FMT	35
Tab. 3.2	Einteilung des CDI-/ Kolitis Personenkollektivs mit Darstellung der Anzahl der durchgeführten FMT	36
Tab. 4.1	Alter der Patienten/ Patientinnen zum Zeitpunkt der FMT	39
Tab. 4.2	Anzahl an relevanten Begleiterkrankungen	41
Tab. 4.3	Anzahl der laufenden immunsuppressiven Therapien	42
Tab. 4.4	Vorangegangene und laufende immunsuppressive Therapie bei Colitis ulcerosa	44
Tab. 4.5	Ansprechen auf die FMT	46
Tab. 4.6	Responsedauer bei CU- Patienten/ Patientinnen mit Ansprechen auf die FMT	48
Tab. 4.7	CRP Verlauf (in mg/l) während der Studiendauer im CU- Kollektiv mit einmaliger FMT	53
Tab. 4.8	CRP Verlauf (in mg/l) während der Studiendauer im CU- Kollektiv mit mehrfacher FMT	53
Tab. 4.9	Albumin- Werte (in g/dl) innerhalb der Studiendauer	62
Tab. 4.10	Ferritin- Werte (in ng/ml) innerhalb der Studiendauer	63
Tab. 4.11	Vorangegangene und laufende immunsuppressive Therapie bei CDI	64
Tab. 4.12	Kausalitätswahrscheinlichkeit der aufgetretenen Kurzzeitnebenwirkungen	70
Tab. 4.13	Kausalitätswahrscheinlichkeit der aufgetretenen Langzeitnebenwirkungen	72

Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum/ Antibiotika
5- ASA	5- Aminosalicylsäure
AZA	Azathioprin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
C- ALL	Form der akuten lymphatischen Leukämie
CDI	<i>Clostridium difficile</i> Infektion
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C- reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DALM	Dysplasia- associated lesions and masses
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EFU	End- of- follow- up
EIA	Enzymimmunoassay
ELISA	Enzym- linked Immunosorbent Assay
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
FMT	Fäkale Mikrobiota Therapie/ Fäkale Mikrobiom Transplantation
GDH	Glutamat- Dehydrogenase
GI	Gastrointestinal
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HWZ	Halbwertszeit
IBD	Inflammatory bowle disease (chronisch entzündliche Darmerkrankung)

IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
KG	Körpergewicht
MRT	MRT
MTX	Methotrexat
NaCl- Lösung	Natriumchlorid/ Kochsalz- Lösung
ÖGGH	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie
p- ANCA	Anti- Neutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärer Anfärbung
PEG	Polyethylenglycol
RDS	Reizdarmsyndrom
SHT	Schädel- Hirn- Trauma
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response- Syndrom
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
TLR	Toll- like receptor
TNF- Ak	Tumornekrosefaktor- Antikörper

1 Einleitung

1.1 Fäkale Mikrobiota Therapie

1.1.1 Allgemeines zur Fäkalen Mikrobiota Therapie

Definition der Fäkalen Mikrobiota Therapie

Die fäkale Mikrobiota Therapie (FMT) bezeichnet das Einbringen von Mikroorganismen eines/ einer gesunden Stuhlspenders/ -spenderin in den Gastrointestinaltrakt eines Patienten/ einer Patientin. Dabei werden hauptsächlich Bakterien, Bakteriophagen, Pilze, Archaeen und Viren übertragen. Dieses Therapiekonzept soll der Wiederherstellung eines normalen Darmmikrobioms bei Patienten/ Patientinnen mit einer Dysbiose- assoziierten Erkrankung dienen. [1]

Definition der Dysbiose

Der Begriff „Dysbiose“ bezeichnet eine Störung des Gleichgewichts der Darmmikrobiota. Unter normalen Bedingungen herrscht im menschlichen Darm eine Symbiose zwischen dem Wirt Mensch und dem intestinalen Mikrobiom. Der menschliche Organismus liefert beispielsweise den Bakterien Nährstoffe. Die Bakterien wiederum produzieren Vitamine und kurzkettige Fettsäuren, welche dem Menschen dann zur weiteren Verarbeitung zur Verfügung stehen. [2] Bei einer unnatürlichen Zusammensetzung der Bakterien kommt es zu einer Störung des Gleichgewichts und einem Zusammenbruch der Symbiose. [3] [4] Besonders eine Vermehrung potenzieller Pathobionten bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurde in der Literatur bereits beschrieben. Antiinflammatorische Kommensalen sind hingegen vermindert. [5] Die genauen Veränderungen des Mikrobioms werden in den Kapiteln 1.2.2 („Wirkmechanismus der FMT bei *Clostridium difficile* Infektion“ S. 19) und 1.3.2 („Mikrobiom/ Dysbiose bei Colitis ulcerosa“ S. 30) thematisiert.

Geschichte der Fäkalen Mikrobiota Therapie

Im Tierreich ist die Koprophagie, der Verzehr von Kot, weit geläufig. Diesem Verhalten wird die Förderung der Entwicklung des Gastrointestinaltraktes nachgesagt. Die Kolonisationsresistenz gegenüber pathogenen Bakterien und die Nährstoffverwertung sollen hierdurch gefördert werden. [6] Kolonisationsresistenz bezeichnet eine dichte Besiedelung des, in diesem Falle, Gastrointestinaltraktes mit Mikroorganismen der Standortflora. Diese

Besiedelung stellt ein Hindernis für potenzielle Infektionserreger dar. [7] Die Mikroorganismen der Standortmikrobiota besetzen dabei Anheftungsstellen des Epithels, sodass eine Fremdkeimbesiedelung verhindert wird. Eine fehlende oder geschädigte Standortmikrobiota setzt die Kolonisationsresistenz herab und so können beispielsweise Pathogene an Epithelzellen anheften. [8] Auch die Anwendung der fäkalen Mikrobiota Therapie (FMT) beim Menschen hat ihren Ursprung weit in der Vergangenheit. Bereits im 4. Jahrhundert wurde während der Dong-jin Dynastie erstmals von Ge Hong, einem Arzt der traditionellen chinesischen Medizin, die FMT beschrieben. Er verabreichte peroral eine Suspension menschlichen Fäzes an Patienten und Patientinnen, die an einer Lebensmittelvergiftung oder an einer schweren Diarrhoe erkrankt waren. Nach dieser Behandlung wurden positive Resultate dokumentiert. [9] Im 16. Jahrhundert wurde unter dem Namen „goldene Flüssigkeit“ die Fäkalsuspension bei schweren Diarrhoen, abdominellen Schmerzen und Erbrechen eingesetzt. Dies wurde von Li Shizhen in der Ming Dynastie beschrieben. [9] Ein deutscher Mediziner namens Franz Christian Paullini veröffentlichte 1696 das Buch „Haisame Dreck-Apotheke“, in dem der medizinische Gebrauch von menschlichem und tierischem Kot beschrieben ist. [6] Des Weiteren kennt man die FMT aus der Veterinärmedizin. [9] Dort behandelte im 17. Jahrhundert Fabricius Aquapendente Magenentzündungen bei Wiederkäuern. Dies wurde als Transfaunation bezeichnet. [10] Im Jahr 1958 wurden in den USA vier Fälle von pseudomembranöser Enterokolitis nach Einnahme von Antibiotika beschrieben. Diese Patienten/ Patientinnen wurden erfolgreich mit der FMT therapiert. [11] Durch die zunehmende Anzahl an rekurrenden bzw. refraktären *Clostridium difficile* Infektionen (CDI) sowie durch die steigende Anzahl an ambulant erworbenen (community-acquired) Infektionen, erhält die FMT seit circa 1983 mehr und mehr Aufmerksamkeit und Bedeutung. [3] [6] [12] Auch andere Erkrankungen, die mit einer Dysbiose (Veränderungen des Mikrobioms) des Darmmikrobioms in Assoziation stehen sollen, werden zunehmend in klinischen Studien mit der FMT therapiert. [3] [12] Zudem hat das Verständnis des Mikrobioms und dessen Rolle in Bezug auf Krankheit und Gesundheit in den letzten Jahren zugenommen. [3]

Das Mikrobiom

Die Ansiedelung bzw. Kolonisation der Bakterien im menschlichen Gastrointestinaltrakt beginnt bei der Geburt. [13] Das menschliche Mikrobiom des Darmes beinhaltet daraufhin circa 10^{14} Bakterien mit einer Vielfalt von 500 bis 1000 verschiedenen Spezies. 90% dieser Bakterien werden durch Bacteroidetes und Firmicutes bestimmt [14], wobei die genaue Zusammensetzung variieren kann. [13] Nur circa 30% der Mikrobiota können mit herkömmlichen Bakterienkulturen angezüchtet werden. [3] Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft sollen Faktoren wie das Immunsystem, Alter, die Genetik und Umweltfaktoren, wie beispielsweise die Ernährung und BMI, eine Rolle bei der Zusammensetzung spielen. [4] [13] [15] Ein feines

Zusammenspiel (Homöostase) zwischen Immunsystem und Mikrobiota sorgt im Idealfall für die Abwehr von Pathogenen sowie das Tolerieren von Kommensalen. [16] Die höchste Bakteriendichte ist im Kolon zu finden. [13] Die Rolle der Bakterien ist vielfältig und nicht gänzlich verstanden. Ihnen wird eine große Bedeutung zugeschrieben in der Absorption von Nährstoffen, Energiegewinnung [14], Kolonisation und Schutz der Mukosabariere und des Immunsystems. [15] In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass einige Mikroorganismen die Proliferation und Regeneration der intestinalen Epithelzellen beeinflussen. [17] Außerdem entsteht durch die Kommensalen des Mikrobioms eine Kolonisationsresistenz gegenüber pathogenen Keimen. [18] Die Dysbiose des GI- Traktes ist mit vielen Krankheiten assoziiert. [3] Beispiele hierfür sind: chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) (siehe Kapitel 1.3), CDI (siehe Kapitel 1.2), Dünndarmfehlbesiedelungen, Reizdarmsyndrom (oft post-infektiös) und das kolorektale Karzinom. In Biopsaten von kolorektalen Karzinomen konnten dabei erhöhte Bakterienkonzentrationen verzeichnet werden. [15]

Mikrobiom- Veränderungen bei Colitis ulcerosa (CU)

Bei Colitis ulcerosa (CU)- Patienten und Patientinnen konnte eine Reduktion der Bacteroidetes und Firmicutes festgestellt werden. Zusätzlich liegt meist eine vermehrte Anzahl an Proteobakterien und Actinobakterien vor. Dabei ist es zum derzeitigen Stand der Forschung noch nicht geklärt, ob diese Veränderungen des Mikrobioms zu einer Aktivierung des Immunsystems und damit zur CU führen, oder ob die Dysbiose Ausdruck der Krankheit ist. [5] Eine genauere Darstellung der Darmmikrobiota bei CU findet sich im Kapitel 1.3.2 („Mikrobiom/ Dysbiose bei Colitis ulcerosa“ S. 30).

Mikrobiom- Veränderungen bei *Clostridium difficile* Infektion (CDI)

Auch bei CDI- Patienten/ Patientinnen findet sich diese Dysbiose. Hier wurde das Darmmikrobiom meist durch eine vorangegangene antibiotische Therapie gestört, so dass die Kolonisationsresistenz verloren gegangen ist. Der immunologische Status mit fehlenden Antikörpern gegen die Clostridien- Toxine (siehe Kapitel 1.2.1, „Kolonisation“, S. 15) ist zusätzlich entscheidend für das Ausbilden einer schweren pseudomembranösen Kolitis. [18]

Ziele der Fäkalen Mikrobiota Therapie

Das Ziel der FMT ist die Wiederherstellung eines physiologischen Darmmikrobioms. Dabei soll sowohl die phylogenetische Diversität (Diversity) gesteigert werden als auch die Anzahl (Richness) der Bakterien. [12] Unter Diversität wird in der Biologie die Vielfalt von Lebensgemeinschaften verstanden. Diese kann sich zum einen auf eine Vielfalt von Arten in einem Lebensraum, zum andern auf die Verschiedenheit der Zusammensetzung der Arten in verschiedenen Lebensräumen, beziehen. Die bakterielle Diversität lässt sich besonders mittels 16S- rRNA Sequenzierung untersuchen. [19] Richness bezeichnet die Gesamtanzahl der jeweiligen Arten in einer Gemeinschaft. [20] In Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl Diversität als auch Anzahl der Bakterien bei Individuen mit einer Dysbiose stark vermindert bzw. verändert sind. [21] [22] Ein Trend zur Erhöhung der Bacteroidetes und Firmicutes und eine Verminderung der Proteobakterien nach einmaliger FMT konnte in einer Grazer Studie an CU- Patienten/ Patientinnen bereits gezeigt werden. Ziele wie Erhöhung der Vielfalt und Anzahl konnten dabei allerdings nur temporär erreicht werden. Eine dauerhafte Remission konnte in dieser klinischen Studie nicht erreicht werden. [5] In einer weiteren Studie, die Stuhlproben von CDI- Patienten/ Patientinnen vor und nach der FMT miteinander, und mit den Stuhlproben der SpenderInnen verglich, konnte ein signifikanter Anstieg der Diversität und Anzahl der Bakterien gezeigt werden. Dennoch waren die gemessenen Werte nach der FMT niedriger als bei den Stuhlspendern/ Stuhlspenderinnen. [22] In einer Studie, die zwei Kinder mit CDI genauer beschreibt, konnte eine Vermehrung der Diversität und eine Vermehrung der Bacteroidetes gezeigt werden. Dabei wurden Stuhlproben ein Jahr nach der FMT mit 16S- ribosomal RNA Sequenzierung untersucht und mit den Stuhlproben vor der FMT verglichen. [21]

Möglichkeiten der FMT- Applikation

Es gibt derzeit unterschiedliche Möglichkeiten der FMT- Applikation. Unterschiede gibt es dabei in der Art der Applikation sowie der Applikationsroute, der Herstellung der Stuhlsuspension, der Vorbereitung des Patienten/ der Patientin sowie der Menge des verabreichten SpenderInnen- Materials. Mittlerweile wird auch zunehmend an Alternativen zur Suspension geforscht.

Applikationsform und -route des SpenderInnen- Materials

Die Stuhlsuspension, die lebende fäkale Mikroorganismen enthält, kann grundsätzlich in den oberen oder in den unteren Gastrointestinaltrakt appliziert werden. In einigen Kliniken und Studien wird die FMT nasogastral oder nasoduodenal über eine Sonde in den oberen Gastrointestinaltrakt appliziert. [12] [23] In Graz wird die FMT koloskopisch in das Kolon

bzw. terminale Ileum eingebracht (siehe Kapitel 1.1.2). Im Konsensus Paper des ÖGGH wird aufgrund von möglicher Komplikationen die Applikation der FMT in den unteren Gastrointestinaltrakt empfohlen. [1] Es wurde ein Todesfall durch septischen Schock nach Einbringen des Stuhls über eine liegende gastrojejunal Sonde beschrieben. [24] Ursächlich war wahrscheinlich eine dislozierte Sonde. [1] Daher sollte bei einer Applikation in den oberen Gastrointestinaltrakt zumindest eine radiologische Lagekontrolle der Sonde durchgeführt werden. [1] [25] In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011 wurden die schlechtesten Ergebnisse der FMT der Applikation über das Gastroskop und der Applikation über die Nasojejunal- Sonde zugeordnet. [26] In einer weiteren Übersichtsarbeit von 2015 werden für CDI- Patienten/ Patientinnen folgende Werte zur Applikationsroute dargestellt: oberer GI- Trakt mit 84,2% Erfolgsrate, Kolon 89,4%, Retentionseinlauf 88,5%. [25] Trotz dieser ähnlichen Erfolgsraten wird besonders bei der CDI zu einer Applikation in das Kolon geraten. Dadurch sollen Nebenwirkungen und schwere Zwischenfälle minimiert werden. [27] Auch mehrfache Retentionseinläufe sind in einer Langzeit- Follow- up Studie als effektiv beschrieben worden. [28]

Vorbereitung der Patienten/ Patientinnen

Diskutiert wird der Einsatz von darmentleerenden Medikamenten zur Koloskopie- Vorbereitung. Diese Vorbereitung könnte die FMT- Applikationen in den unteren GI- Trakt positiv beeinflussen, da das Mikrobiom durch die saline Lavage bereits verändert wird. [3] [29] Die FMT könnte somit eventuell besser „anwachsen“. [3] Patienten/ Patientinnen mit einer *Clostridium difficile* Infektion erhalten vor FMT eine antibiotische Therapie beispielsweise mit Vancomycin über mindestens vier Tage. Das Antibiotikum sollte 36 Stunden vor FMT abgesetzt werden. [1]

Herstellung der Suspension

Ein weiterer Punkt, der sich in vielen Studien unterscheidet, ist die Wahl des Verdünnungsmediums. In einigen Studien wurde zur Verdünnung des SpenderInnen- Stuhls Wasser, in anderen 0,9% NaCl, benutzt. Suspensionen mit Wasser zeigten bei CDI- Patienten/ Patientinnen in 98,5% der Fälle Erfolg, im Vergleich zu 86% mit NaCl- Suspensionen. Allerdings wurden bei den Suspensionen mit Wasser häufiger Rückfälle beschrieben, als bei NaCl- Suspensionen (8% Rückfallquote bei Wasser, 3% Rückfallquote bei NaCl). [26]

Volumen

Auch das applizierte FMT- Volumen könnte die Ergebnisse beeinflussen. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Gough et al. konnte auch dieser Einflussfaktor hervorgehoben werden. Ein Volumen von mehr als 500 ml zeigte in 97% der Fälle Erfolg. Im Vergleich dazu erzielte ein Volumen von weniger als 200 ml nur bei 80% der Patienten/ Patientinnen erfolgreiche Ergebnisse. [26] Bei Applikation in den oberen Gastrointestinaltrakt ist von Mengen über 25- 50 ml aufgrund einer erhöhten Aspirationsgefahr abzuraten. [1]

Frische des SpenderInnen- Materials

Der SpenderInnen- Stuhl sollte möglichst frisch verabreicht werden. Eine Zeitspanne von sechs Stunden vom Gewinnen des Stuhls und der Verabreichung sollte dabei nicht überschritten werden. [1] [30] Mitterweile gibt es auch Versuche eingefrorene Stuhlpräparate zu verabreichen. Hier findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. In einer Studie von Satokari et al. wurde der Stuhl innerhalb von eineinhalb Stunden nach Defäkation bis -80 °C eingefroren. Das eingefrorene Material wurde dann 16 Wochen nach Einfrierung verabreicht. Zuvor wurde es über vier bis fünf Stunden entweder bei Raumtemperatur oder bei 37 °C im Wasserbad aufgetaut. [30] In einer anderen Studie wurde der Stuhl ebenfalls bei -80 °C gefroren. Die Verarbeitung wurde innerhalb von zwei Stunden nach Defäkation durchgeführt. Die Lagerung des Stuhls betrug einen Zeitraum von ein bis acht Wochen. [31]

Alternativen zur Stuhlsuspension

Die Firma OpenBiome in Massachusetts lagert derzeit tiefgefrorenes SpenderInnen- Material und akquiriert StuhlsenderInnen, um die Behandlung der Patienten/ Patientinnen in den USA zu vereinfachen. [12] Nicht nur tiefgefrorenes Material, sondern auch das Einbringen über Kapseln könnten die Durchführung vereinfachen. Patienten/ Patientinnen müssen bei den Kapseln keine Koloskopie in Kauf nehmen und sind zeitlich nicht an ihre SpenderInnen gebunden. In einer amerikanischen Studie wurde mittels tiefgefrorenen Kapselpräparaten der anonyme SpenderInnen- Stuhl oral von CDI- Patienten/ Patientinnen aufgenommen. Nach ein- bis zweimaliger Behandlung konnte eine Heilungsrate von 90% erzielt werden. [32]

Die FMT wird zunehmend auch in populärwissenschaftlichen Medien thematisiert. Im Internet findet man beispielsweise auch eine Videoanleitung bei YouTube, wie eine FMT zu Hause durchgeführt werden kann. [33] Eine weitere Internetseite (www.thepowerofpoop.com) stellt beispielsweise Erfahrungsberichte nach FMT und Anwendungsanleitungen bereit. [29] Dieser Trend der „Heimanwendung“ sollte allerdings aufgrund einer noch nicht ausreichenden Datenlage zum Thema Sicherheit kritisch betrachtet werden

und die FMT nur spezialisierten Zentren überlassen werden. [29] [34]

Indikationen der Fäkalen Mikrobiota Therapie

Zu den Indikationen der FMT zählen laut Konsensusstatement des ÖGGH 2014:

- rekurrende CDI
- fulminante CDI

Clostridium difficile ist ein sporenbildendes Bakterium. In den letzten Jahren hat sowohl die klinische Relevanz als auch die Häufigkeit an intestinalen Erkrankungen durch dieses Bakterium in den Industrienationen zunehmend an Bedeutung gewonnen. Besonders häufig treten diese Infektionen nosokomial nach einer antibiotischen Therapie auf. Durch das Ausbilden von Sporen ist eine antibiotische Therapie mit Metronidazol oder Vancomycin oftmals nicht ausreichend. [1] [18] Im folgenden Verlauf dieser Diplomarbeit wird noch im Detail auf die Besonderheiten der CDI eingegangen (siehe Kapitel 1.2). Trotz einer primären antibiotischen Therapie verlaufen circa 15- 25% der Clostridien Infektionen rekurrend. [18] Laut aktuellen Studien ist bei der rekurrenden CDI ab der dritten Erkrankung oder dem zweiten Rezidiv innerhalb von 30 Tagen die FMT der erneuten antibiotischen Therapie überlegen. [1] Nach derzeitigem Wissen ist die Therapie mit FMT in bis zu 94% der CDI Fälle erfolgreich. [25] Bei der fulminanten CDI musste in der Vergangenheit häufig eine totale Kolektomie durchgeführt werden. Aufgrund einer hohen Mortalitätsrate dieser (zwischen 20 und 70%), ist jedoch eine FMT als Ultima Ratio anzusehen, sofern eine medikamentöse Standard- Therapie nicht innerhalb von 48 Stunden Wirkung zeigt. Darmperforationen sollten vor Einsatz der FMT mit einem bildgebenden Verfahren ausgeschlossen werden. [1] Andere Einsatzgebiete der FMT sind bisher nur in klinischen Studien empfohlen. Dazu zählen z.B.:

- CU
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen bei rekurrender CDI
- metabolische Erkrankungen wie Adipositas oder Diabetes mellitus
- Morbus Crohn
- funktionelle Magen- Darm- Erkrankungen wie z. B. Reizdarmsyndrom
- Autoimmunerkrankungen

Besonders für den letzten Punkt gibt es bisher keine ausreichende Evidenz. [1] [3] Eine Studie konnte eine Verbesserung der Insulinsensibilität bei Typ 2 Diabetes mellitus Patienten

und Patientinnen nach FMT zeigen. [14] [25]

Herausforderungen der Fäkalen Mikrobiota Therapie

Die wohl größte Herausforderung der FMT ist die Überwindung der Hemmschwelle menschlichen Fäzes als Therapeutikum anzusehen. Viele Patienten/ Patientinnen und auch medizinisches Personal betrachten den Einsatz der FMT als „unästhetisch“. Aus diesem Grund wird häufig erst spät auf die FMT als Therapie zurückgegriffen. Eine Studie von Zipursky et al. konnte in einer Patienten/ Patientinnen- Befragung verdeutlichen, dass die FMT häufig als „widerlich“ bewertet wurde. Insgesamt bewerteten besonders Frauen die FMT als unansprechend. Jedoch zeigte diese Studie auch, dass die FMT trotz ihrer unästhetischen Natur nicht abgelehnt wurde. Die Mehrheit der Befragten würde die FMT der alleinigen antibiotischen Therapie bei CDI bevorzugen. Des Weiteren wurde die Wichtigkeit des behandelnden Mediziners/ der behandelnden Medizinerin deutlich. Auf seine/ ihre Empfehlung steigt laut Studie die Akzeptanz für diese Therapieform bei den Patienten/ Patientinnen. Die Studie zeigte weiter, dass auch die derzeitigen Applikationsarten der FMT für Patienten/ Patientinnen unansprechend sind. Farb- und geruchslose Tabletten oder Kapseln wären für die Mehrheit der Befragten eine ansprechendere Form der Verabreichung. [35] Eine weitere Herausforderung ist somit auch die Rekrutierung und das Screening der StuhlspendeInnen. [6] In den USA gibt es, wie bereits erwähnt, mittlerweile ein Institut, welches anonyme StuhlspendeInnen akquiriert und Proben einfriert. In Graz ist der SpendeInnen- Pool derzeit allerdings noch relativ gering und die meisten Patienten/ Patientinnen sind auf die Spende von Familienmitgliedern angewiesen. Zwar weisen, nach derzeitigem Stand der Wissenschaft, Verwandte Ähnlichkeiten im Mikrobiom auf und sind daher bei einer Dysbiose nach Antibiotikatherapie zu bevorzugen [1], jedoch gibt es bislang keine Evidenz, dass das Heranziehen von verwandten Spendern/ Spenderinnen für das Outcome besser ist. [6] [29] In der Theorie sind Personen desselben Haushaltes denselben Infektionserregern ausgesetzt. Mögliche Übertragungen von Infektionskrankheiten sollen somit, zumindest in der Theorie, vermindert sein. [1] [29] Bei Erkrankungen anderer Genese (immunologisch, metabolisch usw.) ist nach heutigem Stand ungewiss, ob der Einsatz von Fremdmikrobiom sinnvoller wäre. [1] Ein weiterer Aspekt für den Einsatz von Fremdmikrobiom ist die Verbesserung der Verfügbarkeit. EmpfängerInnen wären somit nicht auf die „Abrufbarkeit“ ihrer verwandten oder bekannten SpendeInnen angewiesen. [32] Die Problematik des SpendeInnen- Mangels ist auch in der Literatur beschrieben. [6] [32] Die Komplexität des Mikrobioms und dessen Auswirkungen auf den menschlichen Organismus sind so vielseitig, dass die genauen Auswirkungen einer FMT nach derzeitigem Stand noch nicht komplett abgeschätzt werden können. Gefürchtete Langzeiteffekte, wie das Auslösen einer neuen Erkrankung z.B. Diabetes Typ 2 oder eines Kolon- Karzinoms, sind rein theoretisch möglich. [6] Diese Befürchtungen verdeutlichen die Wichtigkeit eines sinnvollen

SpenderInnen- Screenings und SpenderInnen- Ausschlusses bei gewissen Vorerkrankungen sowie das Erstellen von großangelegten Langzeitstudien. [6] Ein allgemein gültiges Protokoll mit standardisiertem Vorgehen (Stuhlverarbeitung, Applikationsroute usw.) sollte erarbeitet werden, um für die Patienten/ Patientinnen den sichersten und effektivsten Nutzen der FMT zu gewährleisten.

Bisherige bekannte Komplikationen der Fäkalen Mikrobiota Therapie

Nach derzeitigen vorliegenden Daten scheint die FMT bei CDI sowohl für immunsupprimierte Patienten/ Patientinnen als auch für nicht immunsupprimierte sicher zu sein. [12] [36] Besonders im Hinblick auf Infektionen bei immunsupprimierten Patienten/ Patientinnen ist die Datenlage derzeit so, dass keine Übertragung von Infektionen sicher auf die FMT zurückgeführt werden konnte. [36] Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2014 zeigte, dass eine Applikation der FMT in den unteren GI-Trakt auch bei immunsupprimierten Patienten/ Patientinnen keine Infektionen begünstigt. Die aufgetretenen Ereignisse entsprachen den für Patienten/ Patientinnen ohne Immunsuppression. [36]

Auch Studien mit Kindern zeigten keine schweren Zwischenfälle, die auf die FMT zurückzuführen waren. Auch für dieses Kollektiv zeigte sich die FMT wirksam. [21]

Einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 von Rossen et al. ist zu entnehmen, dass bei 1029 Patienten/ Patientinnen mit FMT 35 Todesfälle aufgetreten sind. In 29 dieser Fälle war die Todesursache nicht mit der CDI Erkrankung oder der FMT in Verbindung zu bringen. [25] Ein Todesfall nach Aspiration bei Koloskopie war auf das Prozedere der Applikation mit dem Einsatz von Sedativa zurückzuführen. [25] [36] Der Patient verstarb dabei einen Tag nach FMT an respiratorischer Insuffizienz. [36] Zwei Fälle durch Erbrechen mit nachfolgender Aspirationspneumonie wurden nach Applikation in den oberen GI- Trakt beschrieben. [37] [38] In einem Fall wurde dem Patienten die FMT unter Sedierung in das Duodenum appliziert. Dabei wurde die FMT über das Endoskop verabreicht. Der Patient erbrach während der Applikation, woraufhin die Behandlung abgebrochen wurde. Im Verlauf entwickelte der Patient eine Pneumonie mit nachgewiesenen *E.coli* im Sputum. [37] Bei einem weiteren Patienten wurde die FMT über eine liegende nasojejunal Sonde appliziert. [38] Eine weitere aufgetretene Pneumonie nach FMT wurde von Aas et al. nicht als Komplikation der FMT bewertet. Dieser Patient verstarb nach einer FMT Applikation über eine nasogastrale Sonde an einer Pneumonie. Er war an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bereits vorerkrankt. [39] Vier Patienten/ Patientinnen verstarben an Komplikationen der CDI. Ein weiterer schwer erkrankter CDI- Patient verstarb an einer Peritonitis mit möglichem Zusammenhang zur FMT. [25] Verzeichnete Tode nach der FMT waren somit nicht direkt auf die FMT, sondern vielmehr auf den Eingriff der Koloskopie/ Gastroskopie

zurückzuführen oder als Resultat einer bereits schweren Grunderkrankung anzusehen. [40] Eine Zökumperforation während der Durchführung einer FMT wird in der Literatur angegeben. Diese musste im Folgenden mittels einer Kolektomie behandelt werden. [25] [41] Zu den weiteren schwerwiegenden Zwischenfällen zählt auch die Hospitalisation. Hier wurde eine symptomatische Choledocholithiasis bei duodenaler Applikation 56 Tage nach FMT verzeichnet. [23] [25] Die Symptomatik führte zur Hospitalisierung mit Durchführung einer ERCP mit Steinextraktion. [23] Umfassende Langzeitdaten bezüglich der FMT fehlen jedoch aufgrund mangelnder großangelegter prospektiven Studien. Bei den FMT Zwischenfällen muss unterschieden werden, ob es zu Komplikationen durch die FMT als solche gekommen ist oder durch die Form der Applikation (koloskopisch, nasogastral oder über einen Retentionseinlauf). [12] Die rektale Applikation sollte der Applikation über den oberen GI-Trakt bevorzugt werden, da schwere Zwischenfälle wie GI-Blutungen, Peritonitis und Enteritis bei Applikation in den oberen GI- Trakt beschrieben wurden. [40]

Geringgradige Nebenwirkungen unmittelbar nach FMT sind laut Literatur folgende zu nennen:

1. abdominelle Beschwerden
2. Blähungen
3. Diarrhoe und/oder Obstipation
4. Erbrechen
5. vorübergehender Temperaturanstieg. [12] [36]

Diese Nebenwirkungen wurden zum Teil auch bei oral aufgenommenen tiefgefrorenen Kapselpräparaten beschrieben. [32] Die Symptome waren selbstlimitierend und traten meist einige Stunden nach der Applikation auf. In allen Fällen war der beschriebene Temperaturanstieg ohne weitere klinische Symptome oder Zeichen einer Sepsis. Der Temperaturanstieg war binnen 3 Tagen selbstlimitierend. [25]

Zwischenfälle, welche eher auf die Art der FMT Applikation zurückzuführen waren sind dagegen:

1. Perforation und Blutungen (nach Endoskopie) [12]
2. Aspiration (durch Sedativum bei Koloskopie) [25] [36]
3. Aspiration nach Applikation in den oberen GI- Trakt [37] [38]

Beschriebene Infektionen nach verabreichter FMT sind kritisch zu betrachten. Der direkte Zusammenhang einer Infektion z.B. mit Noroviren ist häufig aufgrund eines negativen SpenderInnen- Screenings als unwahrscheinlich zu beurteilen. [12] [42] Ein Teil der hier beschriebenen Komplikationen und Nebenwirkungen finden sich in den Ergebnissen dieser Diplomarbeit wieder (siehe Kapitel 5.1).

1.1.2 Die Durchführung der Fäkalen Mikrobiota Therapie in Graz

Auswahlkriterien der StuhlsenderInnen in Graz

Als SpenderIn des Stuhls werden in Graz nur gesunde Individuen ohne Risikoverhalten (i.v. Drogenabusus, Fernreisen in Tropengebiete innerhalb der letzten 6 Monaten, Alkoholabusus, immunsuppressive Therapie , Tätowierung vor weniger als 3 Monaten, Schnitt-/Stichverletzung von medizinischem Personal, Lebendimpfung vor weniger als 4 Wochen, bekannte Besiedlung mit multiresistenten Keimen wie z.B. MRSA) zugelassen. Dies beinhaltet auch einen anamnestischen Ausschluss von chronischen Erkrankungen wie Autoimmunkrankheiten oder Neoplasien. Ebenfalls sollte der Spender/ die Spenderin keine Diarrhoen in den letzten 3 Monaten aufgewiesen haben sowie keine antibiotische Therapie in diesem Zeitraum benötigt haben. Ausgeprägtes Über- oder Untergewicht ist ebenfalls auszuschließen. Serologisch werden alle SpenderInnen auf Hepatitis B, C, CMV, HIV und Syphilis getestet. Der Stuhl wird im Vorfeld auf enteropathogene Keime (z.B. Campylobacter), Wurmeier und Parasiten untersucht. *C. difficile* wird mittels EIA ausgeschlossen. [1] Derzeit werden bei der CDI bevorzugt verwandte SpenderInnen [26] bzw. SpenderInnen aus demselben Haushalt herangezogen (siehe Kapite 1.1.1, „Herausforderungen der Fäkalen Mikrobiota Therapie“, S. 8). [1] [32]

Die Grazer Vorgehensweise zur FMT

Der SpenderInnen- Stuhl sollte möglichst frisch (nicht älter als sechs Stunden) verarbeitet werden. Bis zur Verarbeitung wird der Stuhl kühl, d.h. bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C, und luftdicht verschlossen in einem Behälter aufbewahrt. Somit soll eine mögliche Kontamination vermieden werden und obligat anaeroben Bakterien vor Sauerstoff geschützt werden. [1] Der Patient/ die Patientin kommt zur Koloskopie vorbereitet in das Klinikum. Die Vorbereitung umfasst dabei eine Entleerung des Darmes mittels osmotischem Laxantium (PEG- Lösung). Im Falle einer FMT bei CDI erfolgt eine antibiotische Vortherapie mit Vancomycin oder Fidaxomicin für mindestens vier Tage, wobei das Antibiotikum mindestens 36 Stunden vor der FMT abgesetzt werden sollte. CU- Patienten/ Patientinnen werden derzeit jeweils nach speziellen Studienprotokollen vorbereitet (siehe Kapitel 3.1).



Abb. 1.1: SpenderInnen- Stuhl

Handelt es sich bei dem Stuhlsender/ der Stuhlsenderin um eine verwandte oder angehörige Person, so bringt der Patient/ die Patientin den SpenderInnen-Stuhl am Tag der FMT in einem Behälter mit. Für das Arbeiten mit dem SpenderInnen- Stuhl gilt die Biohazard 2 Vorschriftenstufe. Dies beinhaltet ein Arbeiten mit Schutzbrille, Mundschutz, Handschuhen sowie einer wasserabweisenden Unterlage und Mantel.

Für die Verarbeitung und die Menge des Stuhls gibt es nach aktuellem Stand der Wissenschaft keine Standards. Der Stuhl wird in Graz mit steriler 0,9 % NaCl- Lösung verdünnt und mit einem handelsüblichen Mixer zerkleinert. Grobe Nahrungsbestandteile werden ausgefiltert. Der Stuhl sollte dabei dünn genug sein, um in eine Spritze aufgezogen und über den Arbeitskanal des Koloskops appliziert zu werden. Zu flüssig sollte er jedoch nicht sein, da für gute Ergebnisse eine gewisse Kontaktzeit mit der Darmmukosa gegeben sein sollte. Ist die gewünschte Konsistenz erreicht, werden circa 200- 300 ml Stuhl in 20 ml Spritzen aufgezogen.



Abb. 1.2: Arbeitsplatz

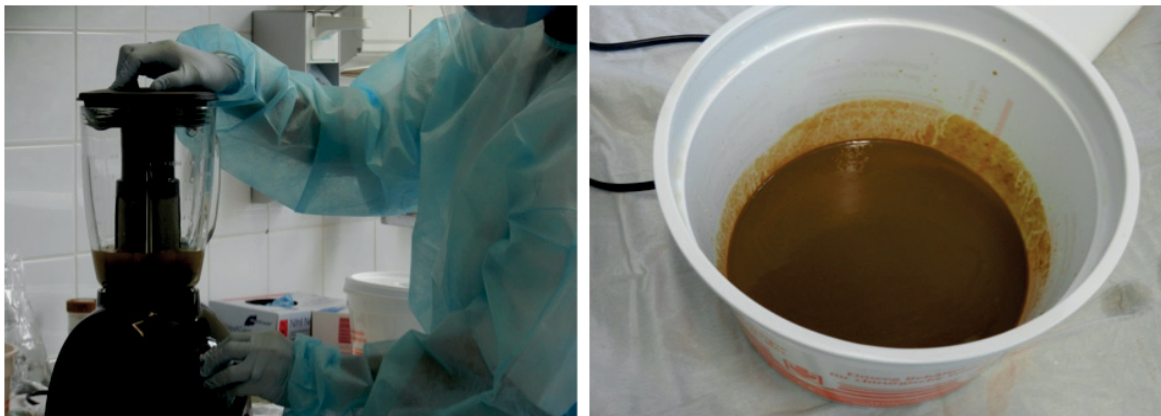


Abb. 1.3: Zerkleinerung und Filterung des SpenderInnen- Stuhls

Es wird jeweils eine Probe des SpenderInnen- Stuhls vor der Filtration und eine Probe nach Verdünnung und Filtration an die Mikrobiologie zur Untersuchung gesandt. Bei der Verarbeitung und Lagerung des Stuhls ist generell eine Verunreinigung zu vermeiden. Es sollte möglichst schnell und in geschlossenen Systemen gearbeitet werden. In der Zwischenzeit wird der Patient/ die Patientin für die Koloskopie vorbereitet. Bei der Koloskopie wird über den Arbeitskanal der verdünnte SpenderInnen- Stuhl eingebracht. Applikationsort ist dabei in Graz bevorzugt das terminale Ileum oder das rechte Kolon. [1]



Abb. 1.4: SpenderInnen- Stuhl in Spritzen aufgezogen mit nachfolgender Applikation der FMT über das Koloskop

1.2 *Clostridium difficile* Infektion (CDI)

1.2.1 Allgemeines zur *Clostridium difficile* Infektion

Clostridium difficile ist ein sporenbildendes, anaerobes Stäbchenbakterium. Durch seine hohe Umweltresistenz gegen Austrocknung, Hitze und viele Desinfektionsmittel ist es mittlerweile zu einem der wichtigsten nosokomialen Erreger in Europa geworden. Steigende Zahlen von Inzidenz und Mortalität bei CDI- Patienten/ Patientinnen verdeutlichen die Wichtigkeit einer adäquaten Prävention und Behandlung. [18] Zusätzlich zu den nosokomialen Infektionen steigen derzeit auch die ambulant erworbenen (sogenannte community- acquired) Infektionen bei jungen Erwachsenen, Schwangeren und gesunden Kindern, ohne offensichtliche Risikofaktoren. [6] [43] Häufig tritt eine Clostridien Infektion als Folge einer mangelnden Kolonisationsresistenz nach einer Antibiotikaeinnahme auf. [44] Die Übertragung erfolgt meist fäkal- oral über kontaminierte Hände und Oberflächen. [45] Zwei Toxine spielen bei der Entstehung des Krankheitsbildes der pseudomembranösen Kolitis eine entscheidende Rolle. Toxin A (Enterotoxin A) und Toxin B (Zytotoxin) werden meist gemeinsam von pathogenen Stämmen produziert. Diese Toxine schädigen die Enterozyten, wodurch es zu einer enormen Entzündung des Kolons kommen kann. [18]

Risikofaktoren für eine CDI

Eine Veränderung des Mikrobioms, beispielsweise durch Medikamente, erleichtert die Kolonisation mit *Clostridium difficile*. Darüber hinaus gibt es:

Patienten/ Patientinnen -bezogene Risikofaktoren:

1. Alter über 65 Jahre
2. lange Krankenhausaufenthalte
3. Operationen am GI- Trakt
4. chronisch entzündliche Darmerkrankungen
5. Immunsuppression durch Medikamente oder andere Erkrankungen (z.B. HIV).

Therapiebezogene Risikofaktoren:

1. Antibiotika
2. Zytostatika
3. Protonenpumpenhemmer
4. Transplantation von Organen oder Stammzellen. [18]

Eine Antibiotikatherapie kann die Kolonisationsresistenz über eine veränderte Anzahl und Zusammensetzung der Bakterien im Kolon negativ beeinflussen. [16] [44] Besonders Breitspektrumantibiotika verändern das Gleichgewicht des Mikrobioms und erleichtern so die Infektion mit *Clostridium difficile*. [26] CDI bedingte Diarrhoen treten dabei meist 4 bis 9 Tage nach Einnahmebeginn auf. Jedoch kann es auch noch zwei Monate nach Therapieende zu einer CDI Infektion kommen. Grundsätzlich kann jedes Antibiotikum eine CDI begünstigen, jedoch trifft dies besonders auf Clindamycin, Breitbandpenicilline, Gyrasehemmer der 3. Und 4. Generation und Cephalosporine zu. [18]

Kolonisation

Besonders auffällig ist eine hohe Prävalenz von asymptomatischen Kolonisationen bei Kindern und Neugeborenen (2- 75% je nach Altersgruppe). Die Kolonisation umfasst häufig auch pathogene Stämme [18] [44], wodurch Kleinkinder als potentielles Reservoir angesehen werden müssen. Man vermutet, dass *Clostridium difficile* bei kleinen Kindern als Kommensale auftritt. Kinder besitzen jedoch keine CD- Toxin A Rezeptoren auf den Enterozyten, wodurch eine Erkrankung ausbleibe. Außerdem wird ein IgG Antitoxin Schutz bei Neugeborenen als Toleranzfaktor diskutiert. [18]

Symptome

Die Symptome bei CDI reichen von asymptomatischen Verläufen (Clostridium Besiedelung ohne therapeutische Konsequenz) über milde Diarrhoen, bis hin zur fulminanten pseudomembranösen Kolitis. Das Leitsymptom ist die Diarrhoe. Bei schweren Verläufen kann sich die CDI auch als paralytischer Ileus präsentieren. Hierbei sind Erbrechen, Fieber, Bauchschmerzen und Stuhlverhalt im Vordergrund. Intensivpatienten/-patientinnen unter laufender Antibiotikatherapie mit neuauftretendem SIRS und Darmparalyse sollten an eine CDI denken lassen. Endoskopisch präsentiert sich die CDI als linksseitige Kolitis oder Pankolitis bzw. in schweren Fällen als pseudomembranöse Kolitis. Als Komplikation der CDI ist das toxische Megakolon gefürchtet. [18]

Diagnose

Eine Diagnostik auf Clostridienerreger oder ein Enterotoxinnachweis sollte nur bei Patienten/ Patientinnen mit klinischen Symptomen durchgeführt werden. Ein positiver Nachweis bei asymptomatischen Patienten/ Patientinnen ist bedeutungslos, da eine Besiedelung, ohne klinische Relevanz, vorliegen kann. [18]

Toxinnachweis:

Ein Nachweis der Toxine A und B im Stuhl mittels EIA (Enzymimmunoassay) wird häufig in der Routinediagnostik durchgeführt. Dieser Test liefert meist innerhalb weniger Stunden Ergebnisse. Es sollten immer beide Toxine getestet werden, da es Clostridien Stämme gibt, die nur Toxin B ausbilden. [18] [46] Ein Nachteil dieser Nachweismethode ist die geringe Sensitivität. [46] Damit wird die Fähigkeit der Nachweismethode bezeichnet ein positives Ergebnis richtig zu erkennen. [47] Bei einem negativen Ergebnis, jedoch weiterhin bestehender Symptomatik, sollte der Test daher wiederholt werden. [46] Zu beachten gilt, dass der Toxinnachweis ein bis zwei Wochen nach Symptomfreiheit noch positiv ausfallen kann. [18]

Nachweis des „Common- Antigens“: Glutamat- Dehydrogenase (GDH):

Das „Common Antigen“ kann mittels ELISA nachgewiesen werden. Dieses Antigen findet sich sowohl bei toxischen als auch bei nicht- toxischen Stämmen, wodurch eine weiterführende Diagnostik bei positivem GDH- Test notwendig wird. Der Test weist eine hohe Sensitivität auf, wodurch bei negativem Ergebnis eine Clostridien Infektion relativ zuverlässig ausgeschlossen werden kann. [18] [46]

Kultureller Nachweis:

Die Anzüchtung von *Clostridium difficile* aus Patienten/ Patientinnen Stuhl erfolgt mittels Selektivnährmedium (Cycloserin- Cefoxitin- Fruktose- Agar) und anaerober Inkubation und ist die empfindlichste Nachweismethode. Nach der Inkubation für 24 bis 48 Stunden entstehen gelbliche pleomorphe Kolonien auf der Agarplatte. Zum Ausschluss von nicht- toxischen Stämmen muss als zweite Stufe ein Toxinnachweis erfolgen. [18] [46]

Rekurrierende Verläufe

Ein rekurrerender Verlauf wird als Rezidiv binnen 30 Tagen bei ausreichend antibiotischer Primärtherapie definiert. Das Auftreten der rekurrerenden Verläufe liegt nach derzeitigem Wissen bei 15- 35% aller CDI. [18] Dabei kann es sowohl zu einer Reaktivierung kommen (meist innerhalb von 14 Tagen nach Therapieende) als auch zu einer Neuinfektion (meist erst nach 40 Tagen). Als Risikofaktoren für ein Rezidiv gelten: bereits ein Rezidiv erlitten, Alter über 65 Jahre, nosokomiale Erstinfektion, lange Krankenhausaufenthalte. Des Weiteren gelten eine Fortführung einer nicht spezifischen antibiotischen Therapie und der Einsatz von Protonenpumpenhemmern während einer CDI als Risikofaktor für einen rezidivierenden Verlauf. Eine anhaltende Dysbiose ohne ausreichende Kolonisationsresistenz wird ebenfalls als Risikofaktor angesehen. Jedoch gibt es auch *C. difficile* Stämme, die besonders virulent sind, wie beispielsweise der Ribotyp 027. [18]

Fulminante Verläufe

Nach aktuellem Stand der Wissenschaft gibt es derzeit keine allgemeingültige Definition eines fulminanten CDI Verlaufes. Im Allgemeinen müssen Patienten/ Patientinnen mit einem fulminanten Verlauf intensivmedizinisch behandelt werden. Häufig sind Symptome eines SIRS oder eines Organversagens gegeben. Diese Patienten/ Patientinnen zeigen oft keine Diarrhoen, der mikrobiologische Nachweis ist oft negativ. [1] Klinische Befunde oder Werte, die für einen fulminanten Verlauf sprechen sind:

1. Therapie mit Vasopressoren nötig
2. Leukozytose ($>20.000/\mu\text{l}$), davon $>30\%$ stabkernige Neutrophile
3. Herzfrequenz $>120/\text{min}$
4. Notwendigkeit einer mechanischen Ventilation
5. Oligo- oder Anurie trotz Volumentherapie

Bei fulminanten Verläufen ist eine totale Kolektomie häufig indiziert. [18]

Bisherige Therapie der CDI

Standardmäßig wird eine CDI antibiotisch mit Metronidazol, Vancomycin, Teicoplanin oder Fidaxomicin (mindestens 10 Tage per os) therapiert. In 20% der Fälle kommt es jedoch trotz primär erfolgreicher Therapie innerhalb von 30 Tagen zu einem Rezidiv (rekurrierende Verlaufsform). [18] Bei fulminanten Verlaufsformen ist die totale Kolektomie mit endständigem Ileostoma häufig Therapie der Wahl. Dabei liegt die Mortalität bei der totalen Kolektomie zwischen 10 und 80%. [17] [18]

Kosten

Aus einem Consensus- Statement der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (ÖGIT) ist zu entnehmen, dass die Einschätzung der Kosten der CDI für Österreich auf Grund diverser Einflussfaktoren schwierig ist. (46) Für Deutschland gibt es Erhebungen der Universität Greifswald, die pro CDI Fall von 5.262,96 Euro ausgehen. [48] Die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ermittelte in Zusammenarbeit mit 37 deutschen Krankenhäusern die Höhe der mittleren Fallkosten pro CDI Patient/ Patientin mit Enterokolitis auf 4.132 Euro. Eine Hochrechnung des statistischen Bundesamtes von 2011 ermittelte eine Zahl von 464 Millionen Euro an Mehrkosten für das Gesundheitssystem durch die Therapie von *Clostridium difficile* Erkrankungen. [49] In einer Publikation von Konijeti et al. wird die koloskopisch applizierte FMT als die kostengünstigste Therapie der CDI angegeben. Die Ergebnisse der Publikation wurden mittels eines Entscheidungsanalysemodells erhoben. Die initiale Behandlung der rekurrierenden CDI mit Fidaxomicin oder Metronidazol zeigte sich sowohl teurer als auch weniger effektiv im Vergleich zur FMT. In Kliniken, in denen eine FMT nicht durchgeführt werden konnte, zeigte sich der Einsatz von Vancomycin am kostengünstigsten. Kosten wie SpenderInnen- Screening und Screening des Patienten/ der Patientin, vier Tage antibiotische Vorbehandlung mit Vancomycin und die Applikation der FMT wurden in die Kosten der FMT mit einbezogen. [50]

1.2.2 Fäkale Mikrobiota Therapie bei *Clostridium difficile* Infektion

FMT bei rekurrierender *Clostridium difficile* Infektion

Eine antibiotische Therapie gegen *Clostridium difficile* behandelt nicht die zugrunde liegende Dysbiose, sondern führt zu weiteren Mikrobiomveränderungen und verstärkt die Dysbiose. Daher ist eine FMT bei rekurrierenden Verläufen mittlerweile eine empfohlene Alternative.

Hier wird versucht ein gesundes Mikrobiom wieder aufzubauen. [3] Eine randomisierte kontrollierte Studie von van Nood et al. konnte zeigen, dass durch die nasoduodenal applizierte FMT Heilungsraten zwischen 81% (bei einmaliger Applikation) und 94% (bei wiederholter Applikation) erzielt werden können. Eine zweiwöchige Vancomycin Gabe führte im Vergleich nur in 23 bis 31% der Fälle zur Ausheilung. [23] In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 konnte bei wiederholter FMT- Applikation bei CDI eine Erfolgsquote von 81% bis 94% aufgezeigt werden. [25]

Wirkmechanismus der FMT bei *Clostridium difficile* Infektion

Die genaue Wirkweise der FMT ist nach derzeitigem Stand der Wissenschaft nicht völlig geklärt. Wie zuvor im Kapitel 1.1.1 („Ziele der Fäkalen Mikrobiota Therapie, S.4) erwähnt konnte nach FMT eine Zunahme der Diversität und Anzahl an verschiedenen Bakterien im intestinalen Mikrobiom in Studien gezeigt werden. [22] Ein weiterer Wirkmechanismus könnte in der Besetzung ökologischer Nischen, beispielsweise bezüglich der Sialinsäure-Verwertung, sein. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass einige Kommensalen, wie Bacterioidetes, das Enzym Sialidase besitzen. Dadurch kann aus der Mukusschicht des Darmepithels Sialinsäure freigesetzt werden. [45] Die Sialinsäure dient den Darmbakterien als Quelle für Energie, Nitrogen und Carbon [51] und ist somit wichtig für das Wachstum der Darmbakterien. *Clostridium difficile* besitzt keine Sialidase. Wird durch Antibiotika die Zusammensetzung und Anzahl der Darmmikrobiota verändert, steht durch verringerte Konkurrenz mit Kommensalen vermehrt Sialinsäure für *Clostridium difficile* zur Verfügung. Denn die Sialidaseaktivität bleibt meist durch andere Bakterien ausreichend vorhanden. Somit kann es zu einem vermehrten Wachstum von *Clostridium difficile* kommen. Durch die FMT kann somit die Nische „aufgefüllt“ werden, die in einem veränderten Mikrobiom das *Clostridium difficile* in Anspruch nimmt. Andere Bakterien konsumieren die Sialinsäure und die Clostridien werden „ausgehungert“. [45] Im Mausmodell konnte bei Sialidasedefizienten Mäusen eine verminderte Clostridienausbreitung nachgewiesen werden. [51] Eine andere Studie konnte zeigen, dass Kolonbakterien im Metabolismus der Gallensäureproduktion beteiligt sind. Einzelne Gallensäurekomponenten wirken förderlich (primäre Gallensalze wie Taurocholat), andere inhibitorisch oder sogar toxisch (sekundäre Gallensalze wie Lithocholat, Desoxycholat) auf das Wachstum von *Clostridium difficile* bzw. das Ausreifen der Sporen. Ein durch Antibiotika verändertes Mikrobiom könnte somit einen veränderten Gallensäuremetabolismus verursachen, welcher förderlich auf das Wachstum von *Clostridium difficile* wirkt. Diese Hypothese konnte im Tiermodell nachgewiesen werden. In Stuhlproben von CDI- Patienten/ Patientinnen konnte des Weiteren eine Zunahme an primären Gallensalzen und eine verminderte Konzentrationen an sekundären Gallensalzen nachgewiesen werden. Nach FMT glichen sich die nachgewiesenen Gallensäureverteilung den Werten der Proben der StuhlspendeInnen an. [6]

1.3 Colitis ulcerosa (CU)

1.3.1 Allgemeines zur Colitis ulcerosa

Inzidenz und Prävalenz

Colitis ulcerosa (CU) zählt zusammen mit Morbus Crohn zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Im englischen Sprachraum als Inflammatory Bowel Disease (IBD) bezeichnet. Der Häufigkeitsgipfel für die Erkrankung an einer Colitis ulcerosa liegt zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr. [52] Die Inzidenz (Anzahl an Neuerkrankungen pro Zeiteinheit [53]) wird für Europa auf circa 6 Personen pro 100.000 Personen pro Jahr geschätzt, wobei ein Nord- Süd- Gefälle in der Literatur beschrieben wird. [54] [55] Die höchsten Inzidenzen sind für Skandinavien verzeichnet, wo sich die Anzahl an Neuerkrankungen nahezu stabilisiert hat. Im Gegensatz dazu steigt die Inzidenz im Süden Europas in den letzten Jahren. [54] [56] Zu diskutieren bleibt allerdings, ob die regionalen Unterschiede durch Unterschiede in verschiedenen Einflussfaktoren oder der Genetik begründet sind. Denn diese Unterschiede könnten auch in verschiedenen Untersuchungsmethoden, technischen Möglichkeiten und unterschiedlichem ärztlichen Bewusstsein der CED ihren Ursprung haben. [56] Die Prävalenz (Häufigkeit einer Erkrankung in einem bestimmten Zeitraum [53]) für Deutschland wird zur Zeit mit etwa 24,8 pro 100.000 Einwohner angegeben. [56] Nach Petritsch et al. liegt die durchschnittliche jährliche Inzidenz der CU für die Steiermark bei 4,8 pro 100.000 Einwohner. Es wurden dabei alle Daten mit der Diagnose CED (nach ICD9 und 10) der Krankenhäuser aus der Steiermark im Zeitraum von 1997 bis 2007 ausgewertet. Eine Unterteilung in die Krankheitsbilder Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurde durchgeführt. Die Inzidenz zeigt sich in städtischen Gebieten signifikant höher als in ländlichen Gebieten. [57] Männer und Frauen sind von der Krankheit etwa gleich häufig betroffen. [58]

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese der CU sind bis heute noch nicht genau geklärt. Nach heutigem Wissensstand vermutet man das Zusammenspiel fünf wesentlicher pathogenetischer Faktoren, die das Ausbilden einer CED begünstigen sollen. Dazu zählen genetische Faktoren, wie Umwelteinflüsse [59], das Darmmikrobiom, eine primäre Störung der angeborenen Immunabwehr verbunden mit einer defekten epithelialen Barriere. [58] [60] Besonders auf den Einfluss der Mikrobiota wird im Verlauf dieser Arbeit näher eingegangen.

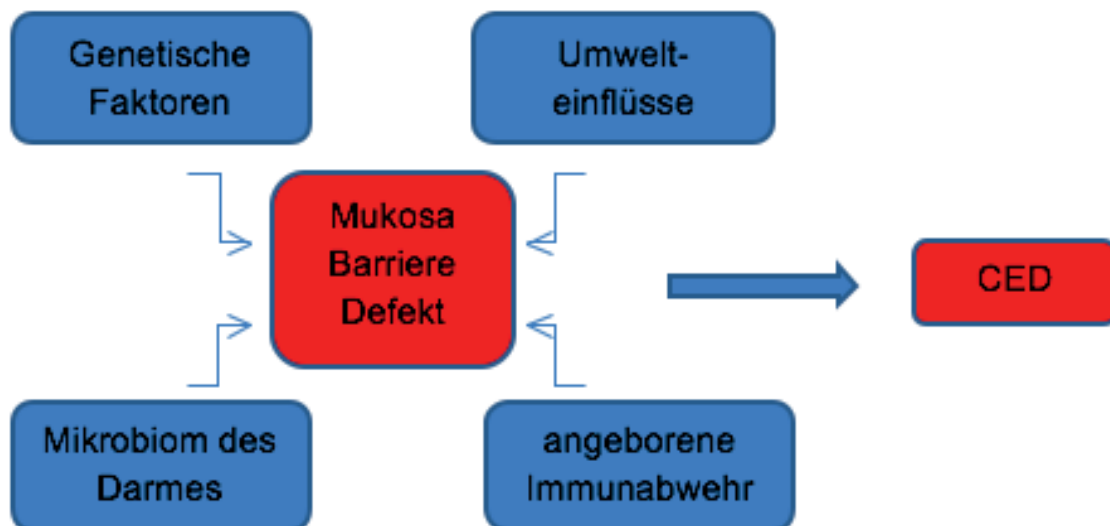


Abb. 1.5: Pathogenese der CED (in Anlehnung an [58])

Einflussfaktoren

In der Literatur sind diverse Einflussfaktoren für das Ausbilden einer Colitis ulcerosa beschrieben, die allerdings in der genauen Darstellung den Rahmen dieser Diplomarbeit überschreiten würden. Daher werden in diesem Kapitel nur einige Einflussfaktoren kurz erwähnt. Dazu zählen als CED fördernde Einflussfaktoren beispielsweise:

- Genetik: familiäre Häufungen [52] [61] und Genloci, welche mit epithelialer Barrierefunktionsstörungen assoziiert sind [62]
- Ernährung: hohe Zufuhr an Mono- und Disacchariden, ungesättigte Fettsäuren sowie Linolsäure [58] [59]
- Hygiene- Hypothese: mangelnde Reifung des mukosalen Immunsystems durch zu wenig Kontakt zu Umweltantigenen. Dadurch kann keine ausreichende Immuntoleranz entstehen und es kommt zu überschießenden Entzündungsreaktionen [61]
- Medikamente: NSAR Einnahme, (antianerob) Antibiotika- Einnahme in der frühen Kindheit [59]
- Infektionen: Beispielsweise mit *Campylobacter jejuni* oder Salmonellen [4]
- Immunsystem: ständige Aktivierung des Immunsystems durch eine veränderte Mikrobiota. Dies führt zu einer überschießenden chronischen Entzündung. [4] [63] Vermehrtes Auftreten von Toll- like- Rezeptoren (TLRs). [4] Besonders TLR4 auf epithelialen Zellen sind vermehrt. Sie dienen zur Bindung bakterieller Lipopolysaccharide [63]
- Erhöhte Darmepithel- Permeabilität [61]

- Veränderungen im Mikrobiom (siehe Kapitel 1.3.2)

In der Literatur sind folgende Punkte als protektiv beschrieben:

- Rauchen [54] [59]
- Stillen: häufig widersprüchliche Studien bezüglich protektivem Einfluss. [64] [65] Die Stilldauer könnte ein wesentlicher Aspekt sein. Eventuell wirkt das Stillen nur über eine gewisse Zeitspanne protektiv [59]

Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft sind viele dieser Einflussfaktoren nicht gänzlich erforscht und verstanden. Außerdem ist es aufgrund des z.B. breiten Ernährungsspektrums jedes Menschen und der damit verbundenen Limitationen durch eine retrospektive Studie, sehr schwierig in diesem Bereich aussagekräftige Studien durchzuführen.

Klinik und Verlauf der Colitis ulcerosa

Die CU hat ebenso wie Morbus Crohn einen schubweisen Verlauf mit unterschiedlich langen Phasen der Remission. [58] [66] Anders als bei Morbus Crohn ist die CU durch eine kontinuierliche Entzündungsausbreitung im Rektum bzw. Kolon gekennzeichnet. Die Entzündung beginnt im distalen Rektum, direkt oberhalb des Analringes, und breitet sich unterschiedlich weit nach proximal aus. Die Ausbreitung ist auf das Kolon beschränkt, eine sogenannte „Backwash Ileitis“ kann selten vorkommen. [58] [52] Die Entzündung ist dabei vorwiegend auf Mukosa und Submukosa beschränkt. Leitsymptome der CU sind die blutig schleimigen Diarrhoen, die von Tenesmen begleitet sind. [58] [52] Häufig ist die Erkrankung auch mit einem Gewichtsverlust assoziiert. [58] In circa 50- 80% der Fälle verläuft die CU chronisch- rezidivierend. Bei diesem Verlauf erleiden die Patienten/ Patientinnen abwechselnd zur kompletten Remission auch Phasen mit Krankheitsschüben. In 10% der Fälle liegt ein chronisch- kontinuierlicher Verlauf vor, bei dem keine Remission eintritt. In 5% der Fälle nimmt die CU einen fulminanten Verlauf. Dabei kommt es zu einem plötzlichen Krankheitsbeginn mit ausgeprägtem Beschwerdebild bzw. schweren Komplikationen. [58] [52] Die Letalität liegt hier bei bis zu 30%. [52]

Diagnose der Colitis ulcerosa

Wichtig für die Diagnosestellung sind das Zusammenspiel von einer charakteristischen Klinik (blutige Durchfälle, Tenesmen usw.), Laborparametern, endoskopischen, radiologischen und histopathologischen Befunden. [67] Eine genaue Anamnese, die physikalische Untersuchung, sowie eine Koloskopie mit Probenentnahme sind besonders wichtig. Zudem gibt es eine Vielzahl an apparativen diagnostischen Mitteln (Röntgen, MRT usw.), die Aufschluss liefern können. Gewählt werden sollte dabei die einfachste Methode, die zur Diagnose führen könnte, für den Patienten am wenigsten belastend und zusätzlich kostengünstig ist. [58]

Labor

Das Labor gibt oft Hinweis auf das Vorliegen einer systemischen Entzündung, die bei einer CED vorliegt. Allgemeine Entzündungsparameter wie CRP und BSG sind dabei oft erhöht. [67] [52] Auch eine Leukozytose, Thrombozytose und Interleukin Erhöhungen (IL-6) deuten auf eine Entzündung hin. Eine genaue Unterscheidung zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist allerdings labortechnisch aktuell nicht möglich. [58] Außerdem können im Labor Komplikationen der CU, wie z.B. starke Blutungen (Hb-Abfall) und Mangelernährung (Hypoalbuminämie, Magnesium-, Kaliummangel usw.) sichtbar werden. [58] [67] Die chronische Entzündung kann zudem zu einer Anämie führen. Erklärbar ist diese Anämie zum einen durch freigesetzte Zytokine, die während der Entzündung die Erythropoese stören, zum anderen kann oft weniger Eisen über die geschädigte Darmschleimhaut resorbiert werden. Die Anämie der chronischen Entzündung ist normochrom. Serumeisen und Transferrin sind erniedrigt, Ferritin als Akut- Phase- Protein erhöht. Trotz hohem Ferritin kann ein Eisenmangel also nicht ausgeschlossen werden. [52] Zu den fäkalen Markern einer Kolitis zählen Calprotectin und Lactoferrin, die eine Leukozytenmigration in den Stuhl anzeigen. Außerdem sollte immer eine infektiöse Genese der intestinalen Beschwerden ausgeschlossen werden. Dies geschieht am Besten mittels mikrobiologischer Untersuchungen oder serologischer Virusdiagnostik. [58]

Endoskopie und Histologie

Bei der Endoskopie des Kolons (komplette Ileokoloskopie) findet man in Phasen der aktiven Entzündung häufig eine aufgelockerte, hyperämische, ödematöse Schleimhaut, welche bei Kontakt mit dem Endoskop zu Blutungen neigt. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu einer Atrophie der Schleimhautfalten. Ulzerationen der oberflächlichen Schleimhautschichten sind endoskopisch ein typisches Bild einer CU. [52] [66] Diese Ulzerationen können die Schleimhaut unterminieren, wodurch das Bild einer pseudopolypösen Schleimhautfaltung entsteht. [66] Auch Fibrin- und Eiterauflagerungen sind in der Endoskopie häufig sichtbar. Die entzündlichen

Veränderungen beginnen oberhalb des Anus und breiten sich unterschiedlich weit nach oralwärts aus (siehe unten „Ausdehnung und Klassifikation“). [58] Zur histologischen Untersuchung sind Stufenbiopsien aus mindestens fünf verschiedenen Kolonabschnitten zu entnehmen. [52] Zu den histologischen Kriterien einer CU zählen: das Vorliegen einer Entzündung der Mukosa und Submukosa, mit einem Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten und Mastzellen. Tiefere Darmwandschichten sollten entzündungsfrei sein. Meist liegt eine gestörte Kryptenarchitektur vor, teilweise mit Kryptitis oder Kryptabszessen. [52] [66] In Phasen der Remission können häufig sowohl endoskopisch als auch histologisch unauffällige Befunde erhoben werden. Auffällig ist hier meist nur ein Verlust der Haustrierung oder eine glatte und blasse Schleimhaut. [66]

Weitere Bildgebung

In der Sonographie lassen sich oftmals diffuse Wandverdickungen des Kolons darstellen. [52] CT und MRT können bei bestimmten Fragestellungen indiziert sein. Sie liefern vor allem Auskunft bei der Frage nach Komplikationen (Abszesse, Perforation). [58]

In bis zu 10% der Fälle ist eine genaue Differenzierung zum Morbus Crohn nicht möglich und zeigt erst im Verlauf der Krankheit eine eindeutige Zuordnung. [52] In seltenen Fällen bleibt die eindeutige Zuordnung jedoch unmöglich. Man spricht dann von einer „Colitis indeterminata“. [67]

Ausdehnung bzw. Klassifikation der Colitis ulcerosa

Je nach Ausdehnung unterscheidet man eine Proktitis (E1), welche auf das Rektum beschränkt ist, eine Linksseitenkolitis (E2) mit Entzündung bis zur linken Flexur und eine ausgedehnte Kolitis (Pankolitis)(E3) über die linke Flexur hinaus. [67] [68] Letztere betrifft in 10- 20% der Fälle auch das terminale Ileum (Backwash Ileitis). [66] Die Klassifikation nach der Ausdehnung wird als Montreal Klassifikation (E1- E3) bezeichnet. [68] [69] Die Ausdehnung ist von Bedeutung für die mögliche Therapie. So können bei einer Proktitis beispielsweise Suppositorien eingesetzt werden, wohingegen bei einer ausgedehnten Kolitis eine orale Therapie eingeleitet werden sollte. Häufig erweist sich in diesen Fällen auch eine Kombination mit einer topischen Therapie als sinnvoll. Zudem ist die Beurteilung der Ausdehnung wichtig für die Empfehlung von Vorsorgekoloskopien. Eine langdauernde aktive Entzündung sowie eine Pankolitis, ist mit einem erhöhten Risiko von Kolonkarzinomen vergesellschaftet. [67] Ein Score für die Aktivitätsbeurteilung der CU ist der Mayo Score. Dieser Score beinhaltet Informationen über die Stuhlfrequenz pro Tag, Blutbeimengungen im Stuhl, endoskopische Aktivitätsbeurteilung und eine Beurteilung durch den behandelnden Arzt/ die behandelnde Ärztin. Hier können pro Information jeweils Punkte von 0- 3 vergeben

werden. Diese werden addiert, woraus sich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 12 Punkten ergibt. 0 Punkte würden dabei für eine völlige Remission sprechen. [70] Werte zwischen 2- 5 Punkten geben eine milde Erkrankung an. Mehr als 6 Punkte sprechen für eine moderate bis schwere Erkrankung. [58]

Tab. 1.1: Mayo Score (in Anlehnung an [58] und [70])

Kriterien	Punktevergabe			
	0 = normal	1 = 1-2	2 = 3-4	3 = >4
Stuhlfrequenz		Stühle/Tag mehr als normal	Stühle/Tag mehr als normal	Stühle/Tag mehr als normal
Rektaler Blutabgang	0 = keine Blutung	1 = sichtbares Blut bei < 50 % der Stühle	2 = sichtbares Blut bei > 50 % der Stühle	3 = Blutung auch ohne Stuhl
Endoskopischer Befund	0 = normal oder inaktiv	1 = milde Entzündung (Erythem, verminderte Gefäßzeich- nung, Vaskularisie- rung, leicht spröde Mukosa)	2 = moderate Entzündung (deutliches Erythem, aufgehobe- nes Gefäßmus- ter, Erosionen, Verletzlich- keit der Mukosa)	3 = Schwere Entzündung (Ulzera, spontane Blutungen)
Beurteilung des Arztes/ der Ärztin	0 = normal	1 = milde Erkrankung	2 = moderate Erkrankung	3 = schwere Erkrankung

Medikamentöse Standard- Therapie

Das Ziel der Therapie ist die Behandlung der Entzündung im Kolon. Je nach Schweregrad und Verlauf werden unterschiedliche Therapeutika eingesetzt. Man unterscheidet die Therapie der aktiven Entzündung (Zielsetzung ist dabei das Erreichen einer Remission) von der Therapie zur Erhaltung einer Remission (Verhinderung einer neuerlichen Krankheitsaktivität). [67] [52] Die Therapie der CU richtet sich sowohl nach der Lokalisation und Ausbreitung der Kolitis als auch nach Schweregrad der Entzündung. Eine Proktitis und Linksseitenkolitis kann meist topisch gut behandelt werden, wohingegen eine Pankolitis systemisch therapiert werden muss. Der Schweregrad der Entzündung wird nach Truelove und Witts in drei Grade eingeteilt. [52]

Tab. 1.2: Einteilung des Schweregrads einer CU nach Truelove und Witts (in Anlehnung an [67] [52])

Faktoren	Geringgradig	Mäßiggradig	Schwer/ Fulminant
Anzahl der Durchfälle	< 4/ Tag	4-6/ Tag	> 6/ Tag
Temperatur	< 37 °C	bis 38 °C	> 38 °C
Subjektives Krankheitsgefühl	Gering	Deutlich	Schwer, Tachykardie
Labor			Anämie mit einem Hb <75% der Norm

Die Therapie des akuten Schubes richtet sich nach der Schwere des Schubes (siehe Truelove Witts):

Geringgradige Aktivität

- Gabe von Mesalazin (5- ASA) oral und/ oder rektal

Mäßiggradige Aktivität

- Gabe von Mesalazin (5- ASA) oral und/ oder rektal
- Prednisolon 40 mg pro Tag über 6 Wochen, dann langsam ausschleichen
- Bei distalem Befall topische Anwendung von Budenosid

Schwere/ Fulminante Form

- Stationärer Aufenthalt empfohlen
- Kortikosteroide oral oder i.v.(1 mg/ kg KG pro Tag für mindestens 3 Wochen)
- Evtl. Ciclosporin A (2 mg/ kg KG pro Tag)
- Evtl. Infliximab (5 mg/ kg KG zu den Zeitpunkten 0, 2, 6, Wochen, dann in 8 wöchentlichen Abständen)
- Evtl. Ernährung über einen zentralvenösen Katheter
- Falls die konservative Therapie in 72h keinerlei Besserung der Symptome verursacht, sollte über die Notwendigkeit einer Kolektomie diskutiert werden. [67] [52]

Mit dem jeweiligen Einsatz von Mesalazin (5-ASA), Kortikosteroiden und Immunsuppressiva erhofft man sich eine schnelle Remissionsinduktion. Der nächste Schritt nach der Remissionsherstellung ist die Remissionserhaltung.

Hier kommen folgende Präparate langfristig zum Einsatz:

- 5-ASA: 1- 2 g pro Tag oral. Bei hauptsächlich distalem Befall zusätzlich topische Anwendung. Reduktion des Kolonkarzinom Risikos durch langfristige orale Anwendung.
- Azathioprin: nach fulminantem Schub, bei häufigen Rezidiven, bei Steroidabhängigkeit [52]

Zur Remissionserhaltung können auch Pre- oder Probiotika unterstützend gegeben werden. [71] Pre- und Probiota, die das physiologische Mikrobiom positiv beeinflussen sollen, zeigen beispielsweise zumindest bei der Pouchitis und bei der Erhaltungstherapie der CU oft einen erfolgreichen Einsatz. [62] Unter Prebiotika werden nicht verdauliche Oligosaccharide wie z.B. Inulin zusammengefasst. Diese werden im Kolon zu kurzkettigen Fettsäuren verstoffwechselt. Dadurch soll die epitheliale Barriere gestärkt werden. Außerdem soll das Wachstum von Laktobazillen und Bifidobakterien stimuliert werden. Eine antientzündliche Wirkung wird vermutet. Unter Probiotika versteht man eine Zusammensetzung von Mikroorganismen, welche oral aufgenommen werden, um die eigenen Mikrobiota positiv zu beeinflussen. [4] Präparate mit nachgewiesener Evidenz sind VSL#3 und E.coli Nissle 1917. [62] Auch hierdurch erhofft man sich eine antiinflammatorische Wirkung mit einer Veränderung des Mikrobioms und einer Erhöhung der Bakterienvielfalt. Die FMT, womit sich diese Arbeit im Wesentlichen beschäftigt, ist ein weiterer Versuch die Dysbiose positiv zu beeinflussen. Einige kleinere durchgeführte Studien bestätigen dies. [4]

Besonderheiten der Kortisontherapie

Bei der CU können drei verschiedene Verlaufsformen bei der Kortisontherapie unterschieden werden. Bei dem angestrebten Verlauf soll Kortison gut wirken und zu einer Remission führen. Als zweite Variante kann eine sogenannte steroidrefraktäre Kolitis auftreten, welche nicht auf die Kortikosteroide anspricht. Als dritte Verlaufsform gibt es die steroidabhängige Kolitis. Hier treten bei dem Versuch Kortison auszuschleichen Rezidive auf. Als Alternativtherapie sollte Azathioprin (2 mg/kg KG pro Tag) eingeleitet werden. [67] Bei 15- 30% der Patienten/ Patientinnen liegt ein steroidrefraktärer Verlauf vor. Diese Verlaufsform ist dadurch gekennzeichnet, dass nach 4 Wochen intensiver Steroidtherapie dennoch keine Remission eintritt. Man spricht auch von dieser Verlaufsform, wenn die benötigte Steroidtherapie über 3 Monate mit 10 mg pro Tag Prednisolonäquivalent geführt werden muss. Zusätzlich wird bei einem zu Beginn guten Ansprechen auf Prednisolon mit Krankheitsrezidiv, innerhalb von 3 Monaten unter Dosisreduktion, von dieser Verlaufsform gesprochen. [58]

Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie

Die häufigsten Nebenwirkungen bei der konservativen Therapie der CU sind im Folgenden tabellarisch zusammengefasst. Die Nebenwirkungen von Glukokortikoiden und Aminosalizylaten sind mittlerweile gut bekannt und es gibt ausreichend Langzeitstudien zu diesen Medikamenten. Durch den langen Einsatz in der Transplantationsmedizin sind auch Cyclosporin und Tacrolimus gut bekannt. Die neueren Biologika (TNF- Ak) dagegen haben nach aktuellem Forschungsstand noch keine ausreichende Langzeiteinschätzung erfahren. [58]

Tab. 1.3: Nebenwirkungen der Medikamente (in Anlehnung an [58] und [72])

Medikament	Nebenwirkungen
Glukokortikoide	Cushing Syndrom, Akne, Hypertonie, Osteoporose, Wachstumshemmung, Diabetes mellitus, Katarakt, Psychose, Infektionen —→ Langzeitgabe vermeiden!
5- Aminosalizylate	Exanthem, Diarrhoe, Pankreatitis, interstitielle Nephritis, Transaminasenanstieg
Sulfasalazin	Hämolytische Anämien, Bauchschmerzen und Erbrechen, Kopfschmerzen, Folsäuremangel

Tab. 1.4: Nebenwirkungen mit Immunsuppressiva (in Anlehnung an [58] und [72])

Immunsuppressive Medikamente	Nebenwirkungen
Azathioprin/ 6-Mercaptopurin	<u>GI- Trakt</u> : Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Pankreatitis <u>hämatologisch</u> : Blutbildveränderungen (Leukopenie, Agranulozytose) <u>allergisch</u> : Arthralgien <u>Infektion</u>
Methotrexat	<u>GI- Trakt</u> : Übelkeit und Durchfall <u>hämatologisch</u> : Blutbildveränderungen (Leukopenie) <u>teratogen</u> <u>eher selten</u> : Leberfibrose, interstitielle Lungenveränderungen
Cyclosporin/ Tacrolimus	Niereninsuffizienz, Hirsutismus, Tremor, Parästhesien, opportunistische Infektionen
TNF- Antikörper (Infliximab, Adalimumab usw.)	<u>allgemein</u> : Infusionsreaktion (Allergie) mit Hypotension, Luftnot, Brustschmerz <u>rheumatologisch</u> : Polyarthralgie, schwere Infektionen <u>selten</u> : Lymphom, medikamentöser SLE, Polyneuropathie

Diese Nebenwirkungen sollten dem behandelnden Arzt/ der behandelnden Ärztin bekannt sein. Außerdem bedingen sie eine adäquate Aufklärung des Patienten/ der Patientin und spezielle Kontrollen z.B. Blutbildkontrollen.

Prognose und operative Intervention

Bisher ist die Colitis ulcerosa nur über eine Proktokolektomie heilbar. Diese wird bei circa 25% der Patienten/ Patientinnen mit einer Pankolitis und einem therapierefraktären Verlauf durchgeführt. [52] Im Allgemeinen wird die 20- Jahres- Überlebensrate für Patienten/ Patientinnen mit einer Pankolitis mit >80% angegeben [52] [73], bei Patienten/ Patientinnen mit isolierter Proktosigmoiditis gleich im Bezug zur Normalbevölkerung. [52] Im Verlauf einer CU kommt es bei circa 50% der Patienten/ Patientinnen zu einem Einsatz von Steroiden, Thiopurinen oder Anti- TNF- Antikörpern. [67] Ohne eine medikamentöse Prophylaxe tritt bei circa 50% der Patienten/ Patientinnen innerhalb von 2 Jahren nach einem Schub ein neuerlicher Schub auf. [58] Der weitere Verlauf ist dabei abhängig von der bisherigen Aktivität. Je häufiger Schübe aufgetreten sind, desto höher ist das Risiko für erneute Schübe. [58] Bei zunehmender Krankheitsdauer lässt in der Regel die Anzahl und Intensität der Schübe nach. [58] [56] In einer durchgeführten Metaanalyse aus dem Jahr 2007 durch Jess et al. wird die allgemeine Mortalität bei CU- Patienten/ Patientinnen mit circa 17% angegeben. Hierbei sind als Haupttodesursache das kolorektale Karzinom (im Mittel bei 37%) und Komplikationen durch Operationen bzw. postoperative Komplikationen (im Mittel bei 44%) zu nennen. Die Gesamtmortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung für maligne Erkrankungen war jedoch nicht erhöht. [74] Das kolorektale Karzinom ist in circa 1/3 der Todesfälle bei CU als Todesursache verzeichnet. [75]

Kosten

Durch die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Allgemeinen fallen für das Gesundheitssystem jährlich enorme Kosten an. Dabei handelt es sich sowohl um direkte Kosten wie z.B. Medikamente als auch um indirekte Kosten wie z.B. Arbeitsausfälle. [67] [76] Der Anteil an indirekten Kosten macht bei der CU circa 54% aus. [56] „Hochgerechnet werden allein in Deutschland circa 1-2 Milliarden Euro pro Jahr für die Versorgung von Patienten/ Patientinnen mit Colitis ulcerosa aufgewandt.“ [67] 74% dieser Kosten fallen dabei allein auf Arzneimittel. [76] Standardmedikament der milden und mäßig aktiven Form der CU ist das Mesalazin (5-ASA). [52] In einer Publikation von Prenzler et al. konnte anhand der Verschreibungshäufigkeiten der Einsatz von 5- ASA Präparaten dargestellt werden. In 64% der analysierten CU- Fälle wurde es in oraler Form verschrieben, in etwa 27% in rektaler Form. Ein Viertel der Patienten/ Patientinnen wird mit Immunsuppressiva therapiert. Moderne Medikamente wie die TNF- alpha Inhibitoren werden nur in circa 2,5% der Fälle verschrieben,

machen jedoch 30% der Medikationskosten aus. Meist erweisen sich Kombinationstherapien als wirkungsvoller. [76] Mit Schwere der Krankheit steigen die Kosten. Dabei entstehen jährliche Kosten aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland in Höhe von 2.477,72 Euro pro CU- Patient. [76] Diese Daten stammen aus den Jahren 2006 und 2007. Eine leitliniengerechte Therapie kann die Kosten hinsichtlich Arbeitsausfällen und Krankenhausaufenthalten senken. [77]

1.3.2 Fäkale Mikrobiota Therapie bei Colitis ulcerosa

Mikrobiom/ Dysbiose bei Colitis ulcerosa

Wie in Kapitel 1.1.1 („Das Mikrobiom“, S. 2) bereits erwähnt, konnte bei CU- Patienten/ Patientinnen eine Dysbiose nachgewiesen werden. [5] Fraglich bleibt derzeit, ob die Dysbiose bei der CU zu einer veränderten Immunlage führt oder ob bei genetisch vorbelasteten Individuen die primär veränderte Immunlage die Dysbiose bedingt. [4] [62] Eine Besiedelung des inneren Kolon- Mukus mit Bakterien, wie es bei CU- Patienten/ Patientinnen der Fall ist, lässt eine Barrierestörung vermuten. Unter physiologischen Bedingungen ist diese innere Mukusschicht steril. Die Mukusschicht dient als Barriere zum Epithel, jedoch konnten während einer aktiven Entzündung besonders dünne Mukusschichten bei CU- Patienten/ Patientinnen bewiesen werden. Teilweise fehlte diese Mukusschicht sogar völlig. Dadurch kann Bakterien die Adhäsion und Invasion durch die Epithelschicht erleichtert werden. [13] Mukosa adherente Bakterien sind häufig vermehrt. [15] [62] Durch Biopsien der Mukosa konnte eine mukosale Invasion durch Darmbakterien bei den CED bewiesen werden. [15] Gesundheitsförderliche Kohlenhydrat- verstoffwechselnde Bakterien wie Bifidobakterien, Laktobazillen und *Feacalibacterium* sind vermindert. [15]

Feacalibacterium prausnitzii und weitere Bakterien wie *Clostridium leptum* produzieren außerdem kurzkettige Fettsäuren. Zu diesen kurzkettigen Fettsäuren zählt auch das Butyrat. Dieses ist essenziell als Energiequelle für Kolonepithelzellen sowie für die Unterdrückung von proinflammatorischen Zytokinen in der intestinalen Mukosa. [78] Bei Patienten/ Patientinnen mit einer aktiven chronisch entzündlichen Darmerkrankung zeigte sich ein deutlich reduziertes Vorkommen dieser Butyrat- produzierenden Bakterien. [79] Varela et al. konnten in einer Studie den positiven Zusammenhang zwischen einer hohen Anzahl an *F. prausnitzii* und der Dauer einer Remission bei CU- Patienten/ Patientinnen darstellen. [80] Auch Erkenntnisse aus Tierversuchen lassen vermuten, dass eine Dysbiose an der Entstehung einer Kolitis beteiligt ist. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass IL-10 defizienten Knock- out- Mäuse, die unter keimfreien Bedingungen aufwuchsen, keine Kolitis ausbildeten. Im Vergleich dazu bildeten Mäuse unter normalen Laborbedingungen und einer bakteriellen Darmbesiedelung

sehr wohl eine Kolitis aus. [58] [62] Des Weiteren konnte im Mausmodell ein Zusammenhang zwischen einigen Bakterienstämmen und der Aktivierung von regulatorischen T- Zellen gezeigt werden. [3] [81]

Ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung des Mikrobioms bei der CU- Pathogenese liefert der Antikörper p-ANCA. Dieser ist mit der CU- Erkrankung assoziiert und nicht nur gegen körpereigene Antigene gerichtet, sondern auch gegen bakterielle Epitope. [58] Ein weiteres Indiz für die Relevanz des Darmmikrobioms in der Entstehung der CED ist, dass Antibiotikaeinsätze die Aktivität der CED positiv beeinflussen können. [82] [83] Auch Pre- und Probiota zeigen teilweise Wirksamkeiten, worauf bereits kurz eingegangen wurde (siehe Kapitel 1.3, „Medikamentöse Standard- Therapie, S. 25). [83]

Studienlage zu Fäkaler Mikrobiom Therapie bei Colitis ulcerosa

Mit der Anwendung der FMT bei Colitis ulcerosa konnten teilweise Therapieerfolge verzeichnet werden. Aufgrund der limitierten Daten wird die FMT bei der CU bislang nur in klinischen Studien durchgeführt. Einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2015 ist zu entnehmen, dass Remissionsraten bei CU- Patienten/ Patientinnen (n= 106) von 0% bis 68% in verschiedenen Studien erzielt werden konnten. Klinische Verbesserung konnte in 20% bis 92% erreicht werden. [25] Die Spannweite des Therapieerfolges ist bei diesen Patienten/ Patientinnen sehr hoch. Ein einheitliches Studienprotokoll und das Wissen über eine eventuelle Vortherapie bzw. welche speziellen CU- Patienten/ Patientinnen tatsächlich durch diese Therapieform profitieren wäre wünschenswert. In Kapitel 5.3.3 werden die Daten dieser Diplomarbeit mit Publikationen zu diesem Thema genauer verglichen.

2 Diplomarbeitsziele

2.1 Hypothese

Veränderungen des Darmmikrobioms, auch Dysbiose genannt, stehen im Verdacht für die Ausbildung einer Colitis ulcerosa oder einer *Clostridium difficile* Infektion verantwortlich zu sein. Durch eine fäkale Mikrobiota Transplantation soll ein natürliches Darmmikrobiom in den Patienten/ die Patientin eingebracht werden. Eine FMT soll eine Remission bei Colitis ulcerosa Patienten/ Patientinnen und eine klinische Ausheilung der *Clostridium difficile* Infektion bewirken.

Die Datenlage zur Sicherheit der FMT ist sehr limitiert, insbesondere gibt es kaum Langzeitbeobachtungen dieser Patienten.

2.2 Primäres Ziel

Das Studienziel ist es Sicherheitsdaten nach Anwendung der FMT zu erheben. Dafür werden sowohl Kurzzeitnebenwirkungen (bis 14 Tage nach FMT), als auch Langzeitfolgen (bis zum Punkt des End- of- follow- up) ermittelt. Die Nebenwirkungen beziehen sich einerseits auf klinische Aspekte (Kurzzeitnebenwirkungen: Fieber, Schmerzen, Flatulenz, sonstige Erkrankungen. Langzeitfolgen: neuaufgetretene systemische Erkrankungen wie z.B. Autoimmunerkrankungen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Tumorerkrankung, Operationen, Tod), andererseits auf laborchemische Veränderungen während der Beobachtungsdauer. Laborchemisch erhobene Parameter wie CRP und IL-6 sollen eine systemische Infektion aufzeigen. Des Weiteren sollen diese und andere erhobene Parameter wie Kalium und Albumin (über deren Verlust) eine gesteigerte intestinale Permeabilität anzeigen. Besonders im Hinblick auf begleitende immunsuppressive Therapie oder Multimorbidität, wie sie bei der Vielzahl dieser Patienten/ Patientinnen gegeben war, sind die Sicherheitsaspekte von besonderem Interesse.

2.3 Sekundäres Ziel

Als sekundäres Studienziel soll der Nutzen einer fäkalen Mikrobiota Therapie bei Patienten/ Patientinnen mit einer CU, CDI oder Kolitis anderer Genese eruiert werden. Dabei soll eine einmalige FMT- Gabe mit einer mehrfachen FMT- Gabe bei den CU- Patienten/ Patientinnen im Hinblick auf Ansprechen und Wirkdauer verglichen werden. Dazu soll sowohl

das klinische Ansprechen der TeilnehmerInnen beurteilt werden, als auch eine allgemeine Beurteilung mittels Mayo Score. Die Notwendigkeit einer erneuten Kortisontherapie oder einer Kortisondosis- Erhöhung ist als Relapse zu beurteilen. Die Wirkung einer FMT auf CDI Patienten/ Patientinnen ist mit einem Sistieren der Symptome belegt, ebenso wie die Koliden anderer Genese.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten-/ Patientinnen- Kollektiv

Im Zeitraum vom 28.02.2011 bis 01.07.2014 wurden alle Personen, die eine oder mehrere Gaben einer fäkalen Mikrobiota Transplantation an der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin Graz erhalten haben, in die Datenauswertung mit aufgenommen. Bei der FMT handelt es sich um ein Pilotprojekt in Kooperation mit dem Krankenhaus Barmherzige Brüder St. Veit an der Glan. Daher stammen drei auszuwertenden Patienten-/ Patientinnen- Daten von dort. Insgesamt handelt es sich um ein Patienten-/ Patientinnen- Kollektiv von 30 Personen. Drei dieser Patienten/ Patientinnen nahmen an jeweils zwei Studienzyklen teil. Das bedeutet, sie erhielten bereits das zweite Mal eine mehrfache Gabe der FMT. Dies wurde durchgeführt, da sie bei der ersten FMT- Applikation ein gutes Ansprechen zeigten, jedoch aus unterschiedlichen Gründen (siehe Kapitel 4.1, „Personen mit wiederholtem FMT Zyklus“, S. 43) einen Rückfall erlitten. Die Gesamtzahl an FMT- Applikationen liegt in diesem Zeitraum bei $n=94$. Das Personenkollektiv wurde anhand der Krankheitsbilder aufgeteilt in ein CU- Kollektiv mit insgesamt 21 Patienten/ Patientinnen und ein CDI- Kollektiv, welches auch Koliden anderer Genese umfasst. Hier handelt es sich um insgesamt 9 Personen. Das CU- Kollektiv wurde aufgrund einer unterschiedlichen Studiendurchführung in 2 Subgruppen unterteilt. Subgruppe 1 beinhaltet CU- Patienten/ Patientinnen mit einmaliger FMT- Applikation, Subgruppe 2 beinhaltet CU- Patienten/ Patientinnen mit bis zu fünffacher FMT- Applikation. Bei allen CU- Patienten/ Patientinnen handelte es sich um Personen, bei denen mit einer medikamentösen Standard- Therapie keine längerdauernde Remission erzielt werden konnte. Bei den CU- Patienten/ Patientinnen wurde die FMT als Add- on Therapie, zu Ihrer laufenden Medikation, verabreicht. Die Patienten/ Patientinnen mit mehrfacher FMT- Gabe wurden antibiotisch vorthapiert ($n=15$). Das Schema beinhaltete eine 10- tägige Vorthapie mit Vancomycin 500 mg 4x1, Paromomycin (Humatin) 250 mg 3x1 und Nystatin (Mycostatin) 4x10 ml. Die Patienten/ Patientinnen mit einer CDI bzw. Kolidis anderer Genese zeigten im Vorfeld einen antibiotikaresistenten Verlauf mit häufigen Rezidiven. Diese wurden ebenfalls antibiotisch vorthapiert. Das Schema beinhaltete Vancomycin über 4 Tage, welches 36 Stunden vor FMT abgesetzt wurde.

Tab. 3.1: Einteilung des CU- Personenkollektivs nach Subgruppen mit Darstellung der Anzahl der durchgeführten FMT

FMT Gesamt- Kollektiv	
30 Patienten/ Patientinnen 94 FMT- Applikationen	
CU- Kollektiv	
21 Patienten/ Patientinnen 84 FMT- Applikationen	
Subgruppe 1 einmalige FMT	Subgruppe 2 mehrfache FMT
6 Patienten/ Patientinnen 6 FMT- Applikationen	15 Patienten/ Patientinnen 78 FMT- Applikationen

Colitis ulcerosa Gruppe – Subgruppe 1

Diese Subgruppe besteht aus sechs CU- Patienten/ Patientinnen (n=6/21), welche eine einmalige FMT- Gabe erhielten. Davon wurden drei Patienten/ Patientinnen in St. Veit behandelt. Die Studiendauer betrug 90 Tage. Am ersten Tag wurden die Patienten/ Patientinnen endoskopisch beurteilt, klinisch untersucht und erhielten eine Blutabnahme. Am darauffolgenden Tag wurde die FMT durchgeführt. Am dritten Tag wurde eine erneute endoskopische Untersuchung durchgeführt und die Patienten/ Patientinnen klinisch untersucht. In regelmäßigen Abständen fanden bis zum Tag 90 endoskopische Verlaufsuntersuchungen, Laborkontrollen und Einschätzungen mittels Mayo Score zur Aktivitätsbeurteilung statt (Tag 10, 30, 90). Eine Patientin musste aufgrund eines akuten CU- Schubes nach Tag 28 die Studienteilnahme abbrechen (ID 11).

Colitis ulcerosa Gruppe - Subgruppe 2

Diese Subgruppe beinhaltet 15 CU- Patienten/ Patientinnen (n=15/21), die eine mehrfache Gabe einer FMT erhielten. Zwölf dieser Patienten/ Patientinnen erhielten bis zu fünf FMT- Applikationen (n=12/15). Bei drei Patienten/ Patientinnen musste die Studiendauer frühzeitig abgebrochen werden. Bei zwei Patienten (n=2/15) musste die Studie nach drei FMT- Gaben während der 90 Tage aufgrund einer zunehmenden Krankheitsaktivität abgebrochen werden (ID 7, ID 8). Bei einem Patienten (n=1/15) wurde nach vier FMT- Gaben abgebrochen (ID 31). Von den zwölf Patienten/ Patientinnen mit regulärer Studiendauer wurde bei zwei Patienten/ Patientinnen nach einigen Wochen erneute eine Mehrfachgabe durchgeführt (n=2/12) (siehe Kapitel 4.1, „Personen mit wiederholtem FMT Zyklus“, S. 43). Bei einem dieser Patienten wurden fünf FMT- Applikationen, bei einem zweiten lediglich drei FMT- Applikationen durchgeführt. Insgesamt handelt es sich daher in dieser Subgruppe um 78 zu beurteilende FMT- Applikationen. Die FMT wurde jeweils in einem Abstand von zwei Wochen (Tag 2, 14, 28, 42, 56) durchgeführt. Dieses Kollektiv wurde 10 Tage antibiotisch vortherapiert. Die Patienten/ Patientinnen wurden am Tag vor der

ersten FMT endoskopisch untersucht und beurteilt (Tag 1). Außerdem wurde an allen Untersuchungstagen ein Labor abgenommen. Am Tag 2 wurde die FMT via Koloskopie verabreicht (Tag 2). Am dritten Tag wurde erneut eine Endoskopie zur Beurteilung des Erfolges bzw. möglicher Komplikationen durchgeführt. Während dieser drei Tage verblieb der Patient/ die Patientin in der Regel stationär (Tag 3). An Tag 14 stellten sich die Patienten/ Patientinnen erneut zur Sigmoidoskopie und geplanter FMT vor. Ebenso an Tag 28, 42 und 56. An Tag 90 erfolgte lediglich eine Endoskopie und eine Laborkontrolle zur Beurteilung des Therapieerfolges bzw. Einschätzung der aktuellen Krankheitsaktivität.

Tab. 3.2: Einteilung des CDI-/ Kollitis Personenkollektivs mit Darstellung der Anzahl der durchgeführten FMT

FMT Gesamt- Kollektiv	
30 Patienten/ Patientinnen 94 FMT- Applikationen	
CDI/ Kollitis Kollektiv	
9 Patienten/ Patientinnen 10 FMT- Applikationen	
CDI	Kollitis anderer Genese
7 Patienten/ Patientinnen 7 FMT- Applikationen	2 Patienten/ Patientinnen 3 FMT- Applikationen

3.2 Daten der Patienten/ Patientinnen

Die erhobenen Daten beziehen sich auf: Alter während der Studienteilnahme, Geschlecht, Grunderkrankung mit Ausdehnungsgrad nach Montreal, frühere medikamentöse Therapie, laufende medikamentöse Therapie, Kortisondosis während der Studiendauer, Mayo Score im Verlauf der Studiendauer, Anzahl und Datum der jeweiligen FMT, Nebenwirkungen während der Studiendauer, Mortalität, Abbruch der Studie, mögliche weiterführende Therapien wie z.B. Kolektomie sowie Laborwerte (Hämoglobin, CRP, IL-6, Calprotectin im Stuhl, Ferritin, Albumin und Kalium).

3.3 Datenerhebung

Retrospektive Datenauswertung

Ein Teil der Daten wurde retrospektiv erhoben. Die Daten stammen aus dem Zeitraum von Februar 2011 bis Juli 2014. Alle Personen, die in diesem Zeitraum an der klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin

Graz mit einer FMT behandelt wurden, wurden hier berücksichtigt. Einige Daten stammen von Patienten/ Patientinnen, die im Krankenhaus Barmherzige Brüder St. Veit an der Glan behandelt wurden (n=3). Diese Daten wurden an die Universitätsklinik Graz übermittelt. Alle relevanten Daten wurden aus den Akten der CED Ambulanz der Universitätsklinik Graz, des Medocs Systems als auch aus den Studienakten entnommen. Den Fällen der jeweiligen Patienten/ Patientinnen wurden Codes (ID 1- 33) zugeordnet, um eine Identifikation der Patienten/ Patientinnen zu verhindern.

Telefonische Visite mittels Fragebogen

Der Großteil der Daten bezüglich der möglichen Langzeitnebenwirkungen nach FMT und die Erfragung des Therapieerfolgs wurde mittels telefonischer Visite ermittelt. Vor Durchführung dieser Visite wurden die Patienten/ Patientinnen schriftlich über den Anruf informiert. Während des Telefonates wurden alle relevanten Daten in einen ausgearbeiteten Fragebogen eingetragen und mit Eintragungen in den Patienten-/ Patientinnen- Akten abgeglichen. Die Datenakquirierung umfasste den Zeitraum von Oktober 2014 bis Dezember 2014. Als End- of- Follow- up (EFU) wurde für alle Patienten/ Patientinnen der 15.10.2014 festgelegt. Insgesamt konnten von den 27 Grazer Patienten/ Patientinnen sechs Personen nicht telefonisch erreicht werden. Vier dieser Personen zählten zu dem CDI- Kollektiv. Die Patienten/ Patientinnen aus St. Veit konnten nicht telefonisch befragt werden.

3.4 Statistik und Datenverarbeitung

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics 22.

Datenverarbeitung

Alle erhobenen Daten wurden mittels Microsoft Office Excel 2010 tabellarisiert. Zur Veranschaulichung wurden im Folgenden Diagramme und Abbildungen mittels dieser Tabellen erstellt. Zur Erstellung der Diagramme und Tabellen wurde sowohl Microsoft Office Excel 2010 als auch SPSS Statistics 22 verwendet. Auffälligkeiten konnten somit besser erfasst und beschrieben werden. Die einzelnen Subgruppen des CU- Personenkollektivs konnten bezüglich Ansprechen und Remissionsdauer verglichen werden. Die Informationen der telefonischen Visite wurden ebenfalls tabellarisch erfasst. Da einige Patienten/ Patientinnen (n=9) nicht telefonisch erreicht werden konnten, konnten lediglich Informationen aus den Akten genutzt werden. Es fand im weiteren Verlauf keine Unterscheidung zwischen telefonischer Visite und

Akteninformation statt.

Datenzugriff

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (Antragsnummer 23- 357ex10/11). Die Daten aus St. Veit wurden von dort anonym nach Graz übermittelt und dem Studienordner beigefügt.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten des Gesamtkollektivs

Die demographischen Daten der insgesamt 30 Patienten/ Patientinnen werden hier beschrieben und zum Teil tabellarisch oder graphisch aufgeführt. Dabei wurden sie nach Krankheitsbildern (Colitis ulcerosa, CDI oder Kolitis anderer Genese) sowie nach Anzahl der durchgeführten fäkalen Mikrobiota Transplantationen in ihre Subgruppen unterteilt. Die genauere Darstellung erfolgt in den jeweiligen Unterkapiteln.

Altersverteilung

Anhand der folgenden Tabelle 4.1 ist die Altersverteilung in den jeweiligen untersuchten Kollektiven dargestellt. Deutlich wird hierbei die große Spannweite des Patienten-/ Patientinnen-Alters. Der jüngste mit FMT behandelte Patient war 16 Jahre alt, die älteste Patientin war 72 Jahre alt.

Insgesamt handelt es sich in dieser Auswertung um n=30 Patienten-/ Patientinnen.

Tab. 4.1: Alter der Patienten/ Patientinnen zum Zeitpunkt der FMT

	Alter (Jahre)				
	AB Kolitis	CDI	CU		kryptogene Kolitis
	einmalige FMT	einmalige FMT	einmalige FMT	mehrmalige FMT	einmalige FMT
Median (Range)	16 (16)	38 (21 - 70)	37 (17 - 52)	38 (16 - 72)	46 (46)
Anzahl der Patienten/ Patientinnen	1	7	6	15	1

Verteilung der Geschlechter

Insgesamt nahmen etwas mehr Männer (53,3%) als Frauen (46,7%) an der Studie teil. In der Colitis ulcerosa Gruppe, welche insgesamt das größte Kollektiv bildete, lag der Männeranteil bei 66,7%. In der CDI Gruppe bzw. der Gruppe mit Koliden anderer Genese überwog der Frauenanteil mit 77,7%.

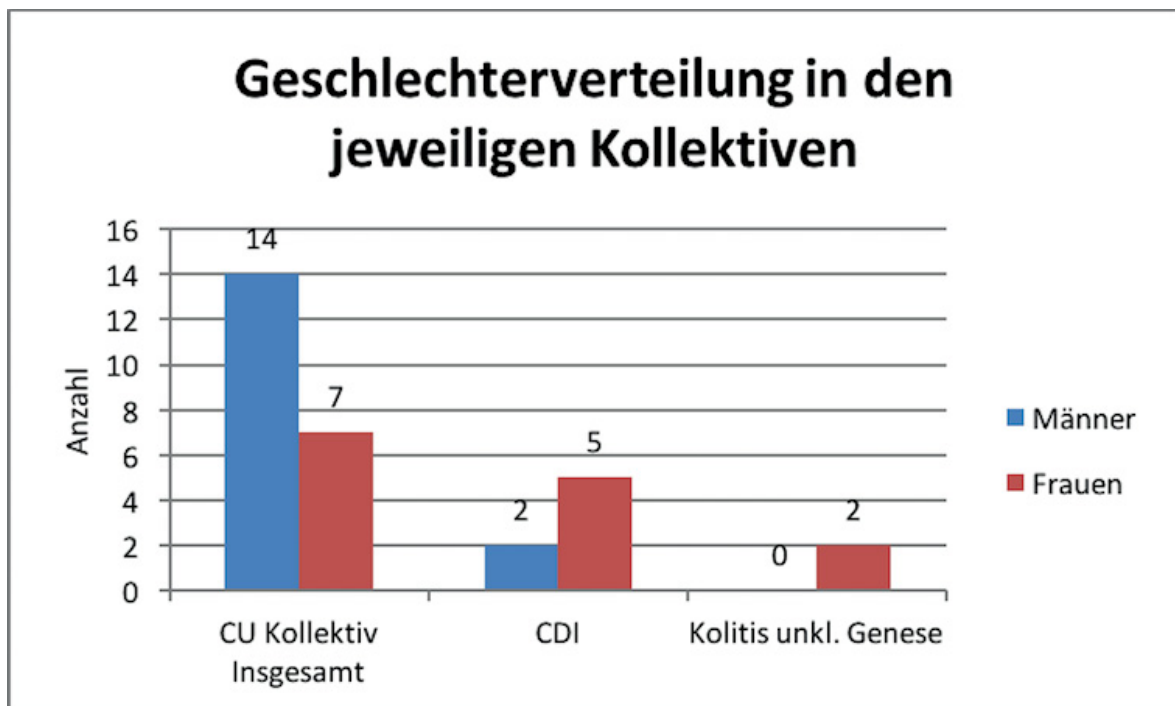


Abb. 4.1: Häufigkeitsverteilung der Geschlechter in den jeweiligen Kollektiven

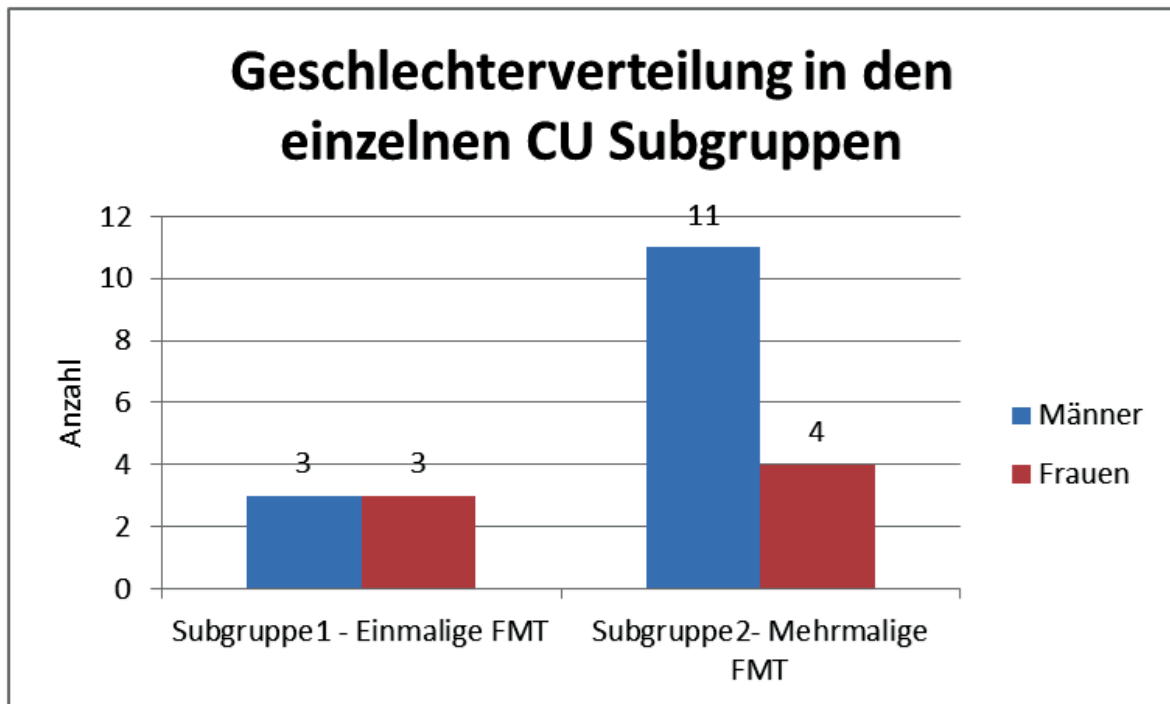


Abb. 4.2: Häufigkeitsverteilung der Geschlechter in den einzelnen CU- Subgruppen

Begleiterkrankungen

Neun Patienten/ Patientinnen (n=9/30) hatten neben ihrer Darmerkrankung noch zusätzliche Begleiterkrankungen, die eine Immunsuppression oder intensivmedizinische Behandlungen bedingten. Einige Patienten/ Patientinnen waren als multimorbide einzuordnen. Die genaue Aufgliederung der Erkrankungen ist für die jeweiligen Krankheitskollektive aufgeführt und im Einzelnen dargestellt (siehe Kapitel 4.2.1 und 4.3.1).

Tab. 4.2: Anzahl an relevanten Begleiterkrankungen

	AB Kolitis	CDI	CU	kryptogene Kolitis
Anzahl der Patienten/ Patientinnen mit relevanten Begleiterkrankungen	1	4	3	1

Nebendiagnosen wie Depression oder Histaminintoleranz, die weder eine Intensivmedizinische Therapie noch eine Immunsuppression bedingten, wurden vernachlässigt.

Immunsuppressive Medikation im Gesamtkollektiv

Insgesamt wird deutlich, dass etwa 72,8% der Patienten/ Patientinnen während der Studiedauer mit mindestens einem immunsuppressiven Medikament behandelt wurden.

Tab. 4.3: Anzahl der laufenden immunsuppressiven Therapien

	Grunderkrankung der Patienten/ Patientinnen					
	Gesamtsumme (n=33)	Anteil (%)	AB Kolitis (n=1)	CDI (n=7)	CU (n=23)	kryptogene Kolitis (n=2)
keine Medikamente	9	27,3	1	3	4	1
ein Medikament	15	45,5	0	0	14	1
zwei Medikamente	9	27,3	0	3	6	0

Eine genaue Darstellung der Medikation findet sich in den jeweiligen Unterkapiteln der einzelnen Grunderkrankungen (siehe Kapitel 4.2.2 und 4.3.2).

4.2 Colitis ulcerosa Kollektiv

4.2.1 Weitere demographische Daten

Montreal Einteilung

Die Ausbreitung der Inflammation bei den Colitis ulcerosa Patienten/ Patientinnen wurde mittels der Montreal Klassifikation angegeben. Ersichtlich ist hier, dass hauptsächlich Patienten/ Patientinnen mit fortgeschrittener Inflammation in die Studie aufgenommen wurden. Die Daten beziehen sich auf die insgesamt n=21 CU- Patienten/ Patientinnen beider CU- Subgruppen. Mindestens 76 % dieser TeilnehmerInnen werden der Klasse E3 oder E2 der Montreal Klassifikation zugeordnet.

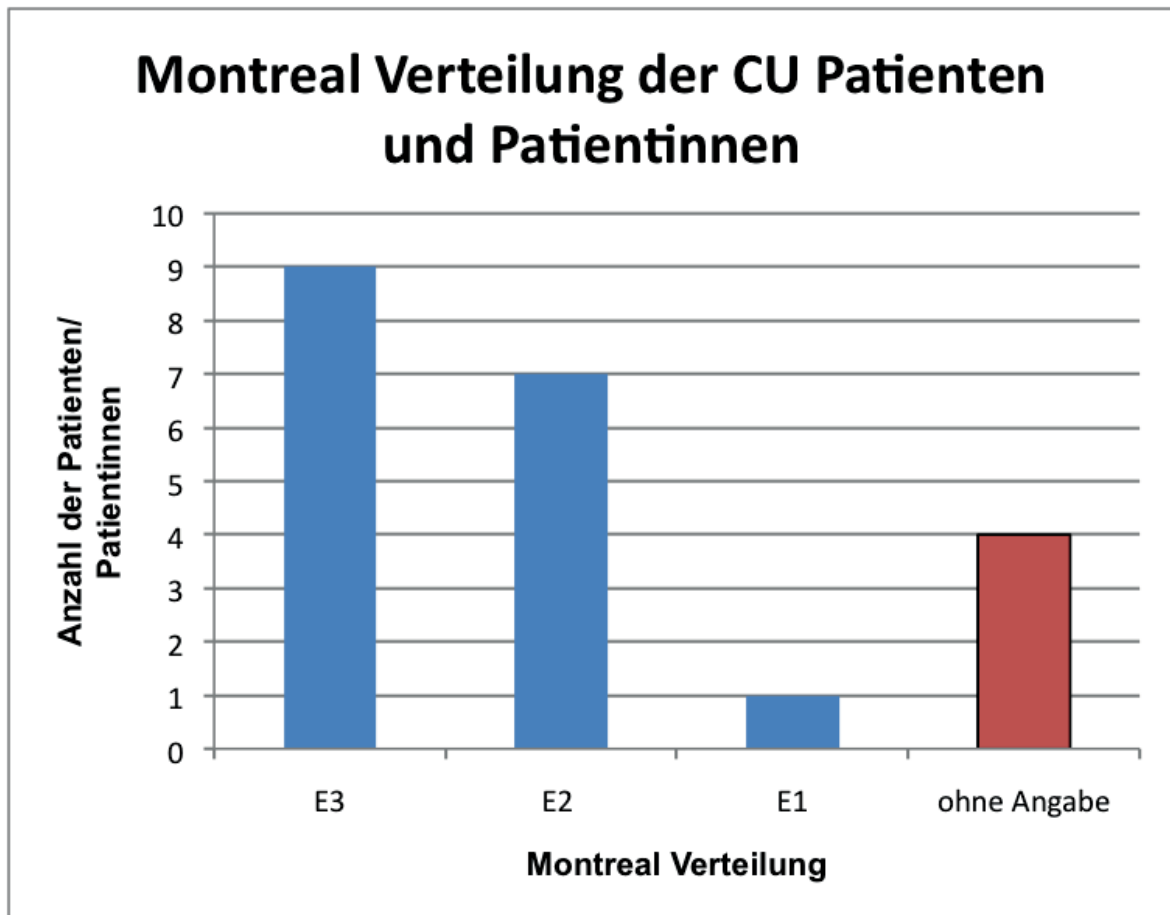


Abb. 4.3: Montreal Verteilung der CU- Patienten/ Patientinnen

Begleiterkrankungen der Colitis ulcerosa Patienten/ Patientinnen

Drei der Colitis ulcerosa Patienten ($n= 3/21$) wiesen neben ihrer Darmerkrankung noch weitere chronische Erkrankungen auf.

- chronische Niereninsuffizienz bei tubulo- interstitieller Nephritis
- Polyarthrose, sekundäre Osteoporose, Hypothyreose
- Hepatopathie, Asthma bronchiale, Z.n. chronischem Alkohol Abusus

Personen mit wiederholtem FMT- Zyklus

Insgesamt drei der 30 Patienten/ Patientinnen durchliefen einen doppelten FMT Zyklus ($n= 3/30$). Daher kommt es zu einer Patienten-/ Patientinnen- Fallzahl von $n=33$ (ID 1-33 siehe Kapitel 3.1). Zwei dieser Patienten/ Patientinnen zählten zu dem CU- Patienten-/ Patientinnen- Kollektiv mit mehrfacher FMT- Gabe. Sie zeigten initial ein Ansprechen auf die FMT- Gabe. Daher wurde bei ihnen nach einem Relapse ein erneuter FMT Zyklus

durchgeführt. Als mögliche Ursachen für die jeweiligen Relapse sind in diesen Fällen folgende Punkte zu nennen:

1. Ein Patient (ID 2/3) unterbrach 2 Monate nach der FMT selbstständig seine weiterführende Therapie mit Ebetrexat (Add- on Therapie zur FMT und weiterführend nach FMT). Insgesamt 246 Tage nach der letzten FMT des ersten Zyklus wurde dann eine erneute Kortison- Therapie erforderlich
2. Ein Patient (ID 5/6) wurde nach einer Borrelien Infektion mit Doxybene therapiert. 168 Tage nach der letzten FMT des ersten Zyklus erlitt er einen Relapse

4.2.2 Immunsuppressive Medikation

In der folgenden Tabelle ist die Medikation des Colitis ulcerosa Kollektivs dargestellt. Dabei sind sowohl vorangegangene als auch fortlaufende immunsuppressive Medikamente aufgeführt.

Tab. 4.4: Vorangegangene und laufende immunsuppressive Therapie bei Colitis ulcerosa

	Gesamtsumme der Patienten/ Patientinnen (n=33)	CU (n=23)
Kortison Vortherapie	18	18
Kortison Laufend	20	17
5- ASA Vortherapie	14	14
5- ASA Laufend	18	18
AZA Vortherapie	18	18
AZA Laufend	6	5
MTX Vortherapie	3	3
MTX Laufend	2	2
Ciclosporin Vortherapie	3	1
Ciclosporin Laufend	1	0
TNF Ak Vortherapie	15	15
TNF Ak Laufend	2	2
FMT Vortherapie	3	2
mTOR(Everolimus) Laufend	1	0
Plasmapherese Laufend	1	0

Die Tabelle 4.4 bezieht sich auf die Gesamt- Fallzahl von n=33 Patienten/ Patientinnen. Bei den zwei CU- Patienten/ Patientinnen (n=2/21) mit wiederholtem FMT Zyklus sind Medikamentenänderungen aufgetreten, daher hatte das Einbringen der zwei zusätzlichen Fälle eine höhere Aussagekraft.

4.2.3 Ansprechen auf die Fäkale Mikrobiota Therapie

Definition Responder

Unter dem Begriff Responder werden in dieser Arbeit alle Patienten/ Patientinnen mit teilweisem Ansprechen (Teil- Responder) und mit Erreichen einer Remission zusammengefasst. Als Teil- Responder gilt jeder Patient/ jede Patientin mit klinischem Ansprechen auf die FMT mit einer Reduktion des Mayo Scores ≥ 3 Punkte innerhalb der 90 Tage Studiendauer. Als Remission wird eine Mayo Score Gesamt- Punktezahl < 2 bewertet.

Mayo Score Auswertung und Studienabbrüche

Bei insgesamt 9 von 21 Patienten/ Patientinnen des Gesamten CU- Kollektivs sank der Mayo Score um mindestens 3 Punkte innerhalb der 90 Tage ab. Dies entspricht circa 43% aller behandelten CU- Patienten/ Patientinnen. Sie wurden als Responder angesehen. Die Gesamtanzahl der Non Responder für alle CU- Patienten liegt bei 12 Personen. Dies bedeutet, dass 57% der CU- Patienten als Non Responder einzustufen waren.

Subgruppe 1

Von neun Patienten/ Patientinnen mit einem Ansprechen nach FMT stammten zwei Personen aus der Subgruppe 1 mit einmaliger FMT- Applikation. Keiner dieser Patienten zeigte eine komplette Remission. Vier Patienten/ Patientinnen wurden als Non Responder gewertet (n=4/6). Bei einer Patientin (ID 11) aus Subgruppe 1 (n=1/6) musste der Beobachtungszeitraum von 90 Tagen abgebrochen werden.

Subgruppe 2

Von neun Patienten/ Patientinnen mit einem Ansprechen stammten sieben Personen aus der Subgruppe 2 mit mehrfacher FMT- Applikation. Davon sank bei n=3 der Mayo Score auf 0 Punkte ab (siehe Abbildung 4.5). Dies entspricht einer vollständigen Remission. Bei weiteren n=8 Patienten/ Patientinnen verbesserte sich der Mayo Score nur geringfügig (< 3 Punkte). Sie erreichten nicht die gewünschte Verbesserung des Scores und somit galten circa 38% der behandelten CU- Patienten/ Patientinnen der Subgruppe 2 (n=8/21) als Non Responder. Bei n=5 Patienten/ Patientinnen kam es zu einer Verschlechterung bzw. Progredienz der CU- Erkrankung, bei n=3 musste daher der Zyklus der mehrfachen FMT- Gaben abgebrochen werden (ID 7, ID 8, ID 31). Zwei dieser Patientinnen erhielten drei FMT- Gaben, ein Patient vier FMT- Gaben.

Bei 47% der Patienten/ Patientinnen der Subgruppe 2 (n=7/15) mit mehrfacher FMT konnte im Bezug auf die Gesamtzahl dieses Kollektivs zumindest ein Teil- Response nachgewiesen

werden. Im Gegensatz dazu zeigte die Subgruppe 1 mit einmaliger FMT lediglich bei 33% der Patienten/ Patientinnen (n=2/6) eine Verbesserung des Mayo Scores um mehr als 3 Punkte. Insgesamt vier Patienten/ Patientinnen zeigten im Verlauf eine Progredienz der Erkrankung, sodass die Studiendauer von 90 Tagen frühzeitig unterbrochen werden musste.

Tab. 4.5: Ansprechen auf die FMT

	einmalige FMT (Subgruppe 1)	Anteil (%)	mehrfache FMT (Subgruppe 2)	Anteil (%)
Gesamtzahl der Patienten/ Patientinnen	6	29	15	71
Remission	0	0	3	14
Teil- Responder	2	10	4	19
Non Responder	4	19	8	38
Abbrecher (aus dem Kollektiv der Non Responder)	1	5	3	14

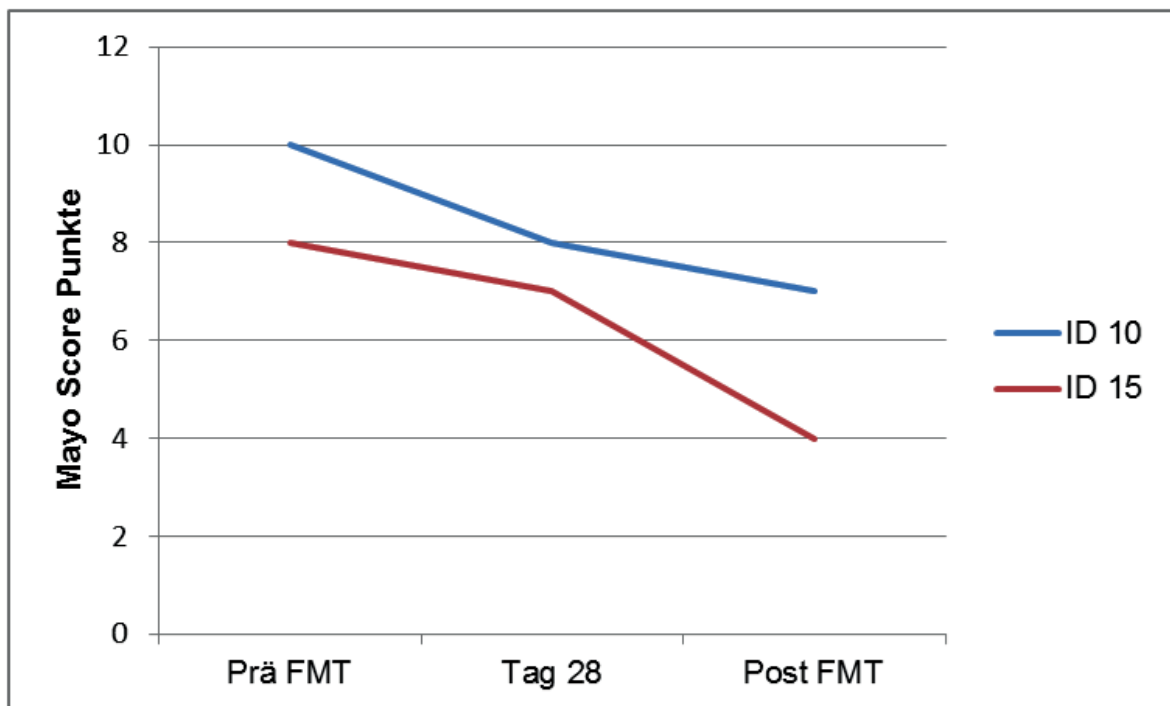


Abb. 4.4: Mayo Score Punkte der Teil- Responder in der Subgruppe 1 innerhalb der Studiendauer.¹

¹„Post FMT“ entspricht Tag 90 der Studie

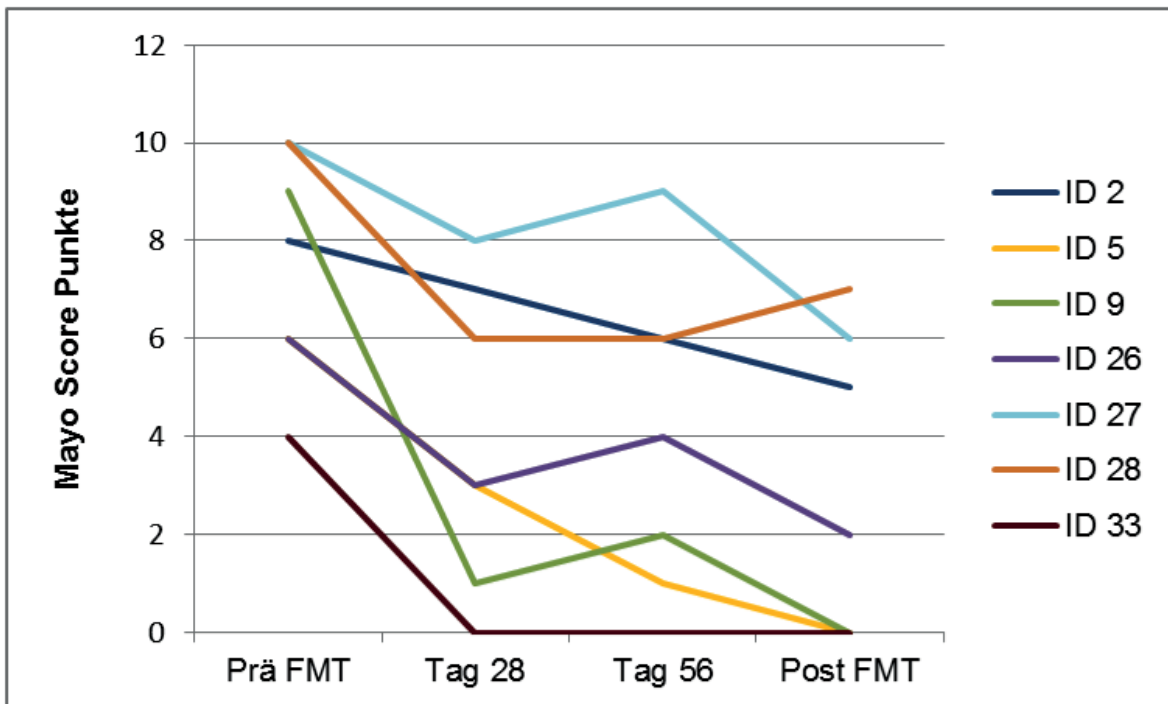


Abb. 4.5: Mayo Score Punkte der Teil- Responder und Patienten/ Patientinnen in Remission der Subgruppe 2 innerhalb der Studiendauer²

Patienten/ Patientinnen in Remission

Bei 14,3% der CU- Patienten/ Patientinnen (n=3/21) konnte eine endoskopische Remission erreicht werden. Bei diesen Patienten/ Patientinnen handelt es sich ausschließlich um Personen der Subgruppe 2 mit mehrfacher FMT und antibiotischer Vortherapie. In diesem Kollektiv beträgt die Remissionsrate somit 20% (n=3/15).

Dauer des FMT Benefits für die Colitis ulcerosa Patienten/ Patientinnen

Der Endpunkt des Follow- up wurde als 15.10.2014 festgelegt. Die erste FMT- Applikation, die in dieser Diplomarbeit mit ausgewertet wurde, wurde bei einer Patientin mit Antibiotika assoziierter Kolitis durchgeführt. Diese Applikation fand am 28.02.2011 statt. Insgesamt handelt es sich also um einen Follow- up Zeitraum von 1325 Tagen. Die erste FMT- Applikation bei einem CU- Patienten fand am 14.07.2011 statt (1189 Tage Follow- up). Ein Patient (ID 33) mit endoskopischer Remission zeigte bis zum Endpunkt des Follow- up (15.10.2014) keine erneute Krankheitsaktivität. Dies entspricht 506 Tagen Remission nach Gabe der letzten FMT. Die zweite Patientin (ID 9) befand sich 234 Tage in Remission, erlitt dann einen neuerlichen Schub. Der dritte Patient (ID 5) befand sich 168 Tage in Remission und erlitt nach einer Doxycyclin Therapie eine neuerliche klinische Verschlechterung. Dieser Patient durchlief im Folgenden die mehrfachen Gaben der FMT ein zweites Mal (ID 5/6).

²„Post FMT“ entspricht Tag 90 der Studie

Nach dem zweiten Zyklus, mit drei FMT- Gaben, zeigte er wieder eine Remission bis zum Endpunkt des Follow up. Dies entspricht weiteren 317 Tagen Remission nach der ersten FMT des zweiten Zyklus. Die angeführte Tabelle 4.6 stellt die Auswertung der Responsedauer für die Grazer CU- Patienten/ Patientinnen mit Ansprechen und Remission auf die durchgeführte FMT (auch doppelte Fälle) dar. Mit den doppelten Fällen liegt eine Fallzahl von n=11 Patienten-/ Patientinnen vor. Bei einer Patientin aus St. Veit mit Ansprechen auf die FMT konnte im Verlauf die Responsedauer durch fehlende Unterlagen nicht bestimmt werden. Die hier ausgewerteten Daten beziehen sich somit auf die Fallzahl von n=10 Patienten-/Patientinnen.

Tab. 4.6: Responsedauer bei CU- Patienten/ Patientinnen mit Ansprechen auf die FMT³

	Responsedauer nach der ersten FMT (in Tagen)	Responsedauer nach der letzten FMT (in Tagen)
Minimum	111	49
Perzentil 25	210	157
Mittelwert	278	225
Perzentil 75	338	280
Median	264	223
Maximum	568	506

Prednisolon Medikation im Studienverlauf

Zeigten die CU- Patienten/ Patientinnen klinisch und endoskopisch ein Ansprechen auf die FMT konnte die fortlaufende Steroidtherapie mit Prednisolon langsam reduziert werden. Die angeführte Abbildung 4.6 verdeutlicht den Prednisolon Verlauf während der Studiendauer für alle CU- Patienten/ Patientinnen (n= 23). Dies gilt für 21 Patienten/ Patientinnen inklusive der zwei doppelten Fälle des wiederholten FMT- Zyklus. In n=9/23 Fällen wurden die Patienten/ Patientinnen als Responder eingestuft (Mayo Score Veränderung um mehr als 3 Punkte nach 90 Tagen). Drei der Responder Patienten/ Patientinnen (ID 5/6, ID 10, ID 15) erhielten keine fortlaufende Kortisontherapie und sind daher nicht mit abgebildet. Zwei weitere Patienten (ID 3, ID 33) konnten die Kortisontherapie im Verlauf nach der FMT einstellen.

³Patientenanzahl: 10, FMT- Applikationen: 44

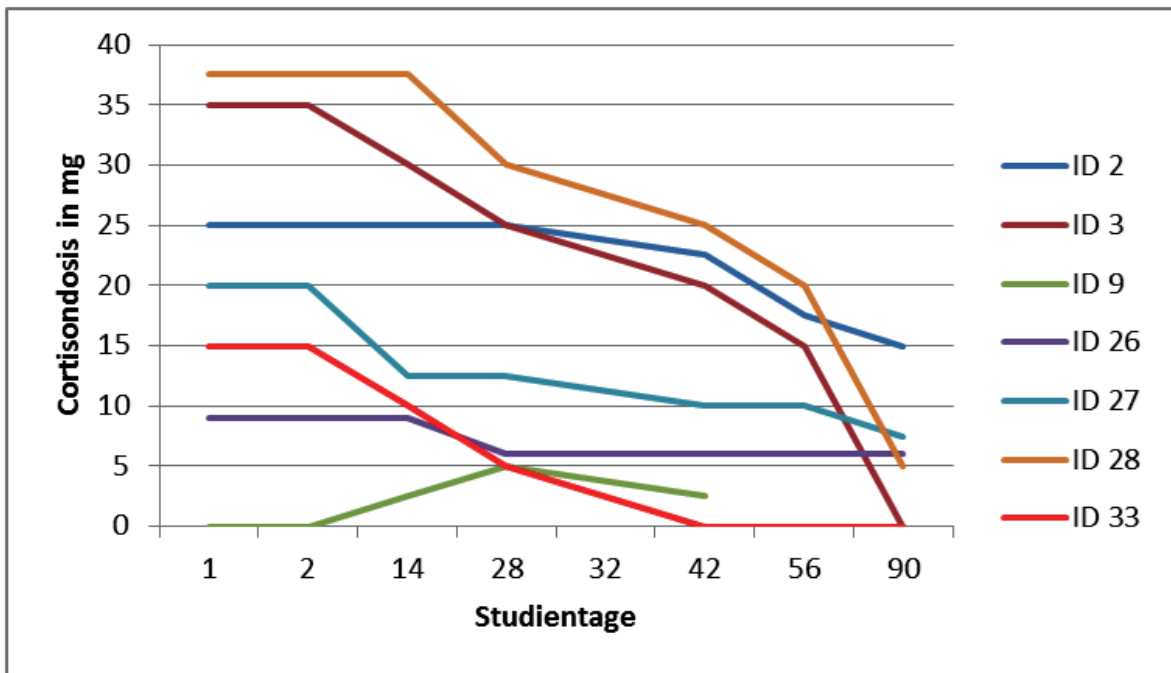


Abb. 4.6: Prednisolondosierungen innerhalb der Studiendauer bei Patienten/ Patientinnen mit Ansprechen auf die FMT

Einige CU- Patienten/ Patientinnen sprachen zwar innerhalb der 90 Tage klinisch auf die FMT an, konnten allerdings keine Verbesserung um mindestens 3 Punkte im Mayo Score erzielen. Auch bei diesen Patienten/ Patientinnen versuchte man teilweise eine Prednisolon Reduktion. In $n=6/23$ Fällen kam es im Verlauf zu einer zunehmenden klinischen Verschlechterung, woraufhin das Prednisolon wieder erhöht werden musste. Insgesamt stellte sich die Kortison Medikation folgendermaßen dar:

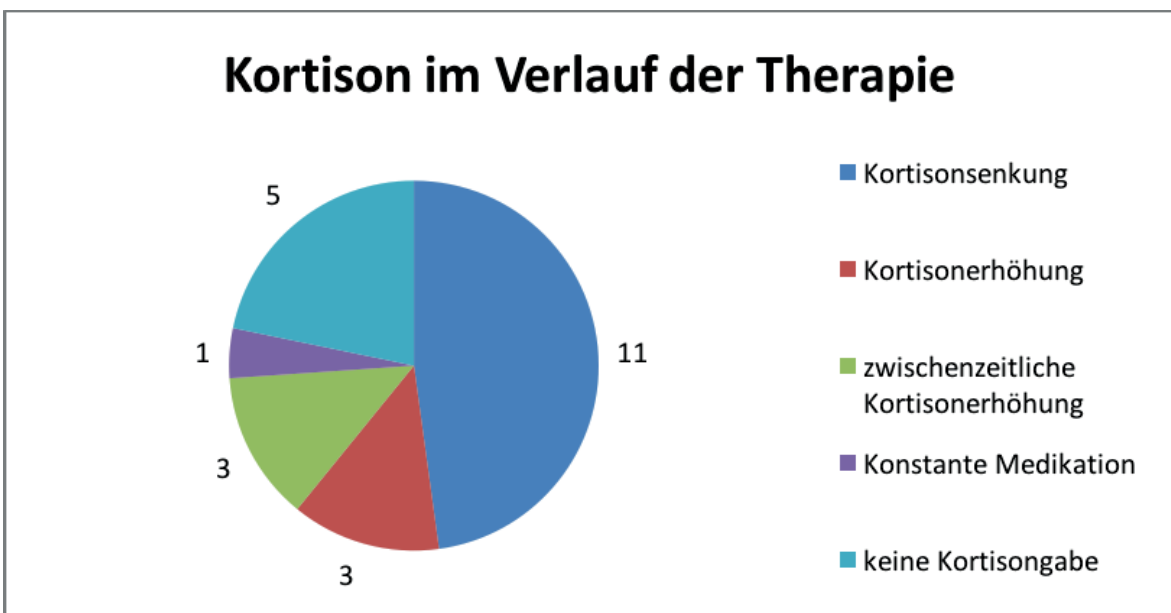


Abb. 4.7: Prednisolon Medikation innerhalb der Studiendauer

4.2.4 Ergebnisse des Follow- up aller Patienten/ Patientinnen mittels telefonischer Visite/ Akte

Notwendige Kolektomien

Vier Patienten/ Patientinnen (n= 4/21) mussten im Verlauf aufgrund einer bestehenden Aktivität der Erkrankung kolektomiert werden (ID 10, ID 11, ID 13, ID 28). Drei dieser vier Patienten/ Patientinnen erhielten eine einmalige FMT- Applikation (Subgruppe 1). Zwei dieser Patienten/ Patientinnen zeigten kein Ansprechen auf die FMT nach 90 Tagen (Non Responder). Ein Patient zeigte ein primäres Ansprechen mit einer Verbesserung des Mayo Scores um 3 Punkte. Der Patient zeigte eine klinische Symptomverbesserung, die 211 Tage, bis zum Absetzen seiner Add- on TNF- Antikörper Therapie, anhielt (ID 10). Der vierte Patient gehörte der Subgruppe 2 mit mehrfacher FMT- Applikation an. Dieser zeigte ein klinisches Ansprechen für 111 Tage nach erster FMT. Die Add- on Prednisolon Gabe konnte nicht reduziert werden. Der Patient entwickelte im Folgenden einen chronisch aktiven Verlauf (ID 28). Bei n=2 dieser Patienten/ Patientinnen musste die Kolektomie aufgrund einer Kolonstenose durchgeführt werden (ID 10, ID 28). Beide Patienten waren Teil- Responder. Bei zwei weiteren Patienten/ Patientinnen war zum Zeitpunkt der telefonischen Visite eine Kolektomie als weitere Therapie in Planung (ID 8, ID 27). Davon war ein Patient als Non Responder, der andere als Teil- Responder zu bewerten. Mit diesen geplanten Kolektomien ergebe sich eine Gesamtzahl von n=6. Insgesamt zählten also drei Patienten/ Patientinnen zu den Non Respondern, drei Patienten zu den Teil Respondern. Im Bezug auf die Teil- Responder bedeutet dies eine Kolektomierate von 33% bezogen auf die Gesamtanzahl der Responder (n= 3/9) und eine Kolektomierate von 25% bei den Non Respondern (n= 3/12).

Medikationsänderungen im Colitis ulcerosa- Kollektiv

Sechs Patienten/ Patientinnen (n=6/21) des CU- Gesamtkollektivs mussten aufgrund einer Krankheitsprogredienz auf ein anderes Immunsuppressivum umgestellt werden. Bei zwei weiteren Patienten/ Patientinnen (n=2/21) versuchte man eine Antibiotika Kombinationstherapie (ID 7, ID 28). Es wurde Vancomycin und Metronidazol (ID 7) eingesetzt. Bei einem Patienten (ID 28), der bereits ein gutes klinisches Ansprechen auf die antibiotische Vortherapie der FMT zeigte, wurde Vancomycin und Paromomycin eingesetzt.

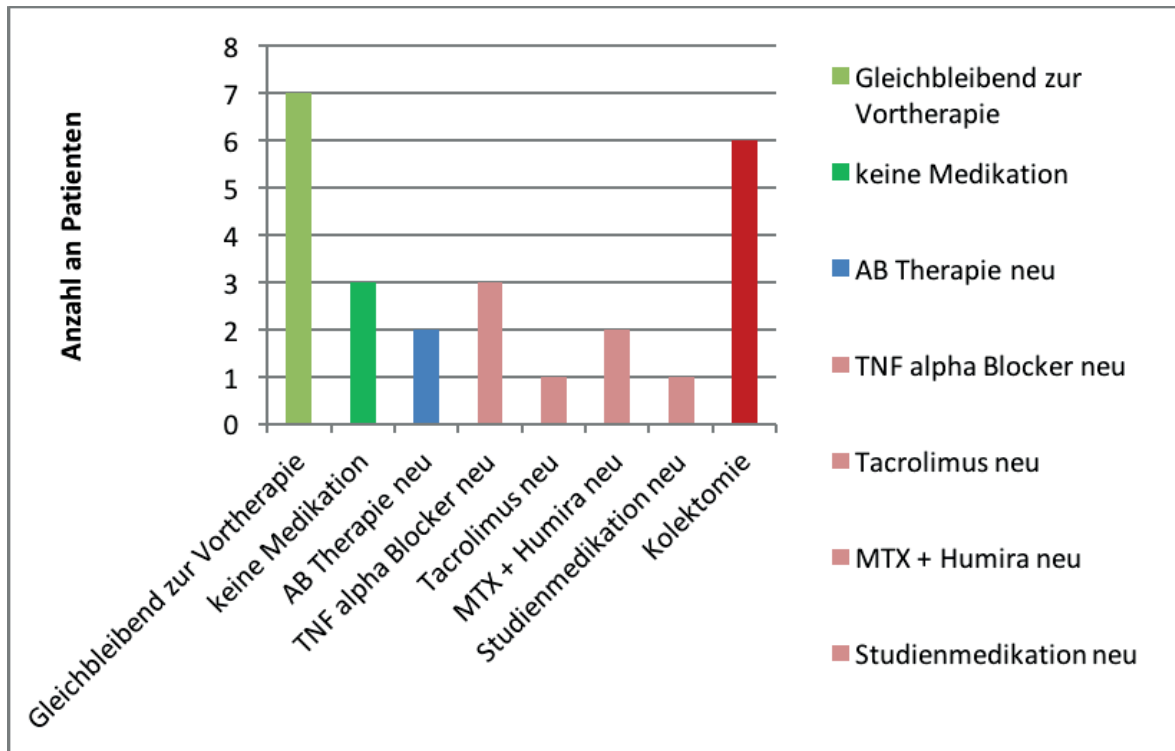


Abb. 4.8: Medikationsänderungen bei den 21 CU- Patienten/ Patientinnen im Follow-up

Todesfälle

Im Kollektiv der CU- Patienten/ Patientinnen traten im Beobachtungszeitraum von 90 Tagen keine Todesfälle auf. Auch im Zeitraum des Follow- up wurden keine Todesfälle bekannt.

4.2.5 Laborauswertung

Datenerhebung und -verarbeitung der Laborauswertung

Von allen Patienten/ Patientinnen wurden Laborwerte erhoben. Dabei handelt es sich um die Serum Parameter CRP, IL-6, Ferritin, Albumin, Kalium. Zusätzlich wurde Hämoglobin aus EDTA- Vollblut und Calprotectin aus dem Stuhl analysiert. Für die Patienten/ Patientinnen aus dem CU- Kollektiv mit Mehrfach FMT (CU- Subgruppe 2) galten dieselben Tage der Blutabnahme, wie für die endoskopische Verlaufsbeurteilung (Tag 1, 2, 3, 14, 28, 42, 56 und 90). Die Patienten/ Patientinnen mit einmaliger FMT (CU- Subgruppe 1) unterlagen einem anderen Schema (Tag 1, 2, 3, 10, 30, 90). Da es bei einzelnen Patienten/ Patientinnen zu abweichenden FMT Terminen kam, wurden die zu beurteilenden Labordaten zur besseren Vergleichbarkeit in Zeiträume eingeteilt. Der Zeitraum um Tag 28 erstreckte sich von Tag 18 bis Tag 36. Der Zeitraum um Tag 42 umfasste Tag 42 bis Tag 49. Alle angegebenen Referenzbereiche der Laborparameter wurden von dem klinischen Institut für medizinische und

chemische Labordiagnostik des LKH Graz übernommen und beziehen sich auf Referenzwerte für Erwachsene. CRP, IL-6 und Calprotectin dienen der Beurteilung einer aktiven Entzündung. Dabei dient CRP zur Detektion einer bakteriellen oder abakteriellen Entzündung. Besonders durch bakterielle Entzündungen können teilweise hohe Werte verzeichnet werden. Das Protein ist besonders schnell reagibel. Ein Anstieg tritt circa vier bis sechs Stunden nach einer Entzündungsreaktion auf. [84] Ein IL-6 Anstieg geht dem eines CRP Anstieges bei akuter systemischer Inflammation voraus. Allerdings besitzt dieser Parameter auch eine kürzere Halbwertszeit als das CRP. IL-6 dient daher der Frühdiagnostik einer systemischen Inflammation oder Sepsis. [84] Die Höhe des fäkalen Calprotectin- Wertes dient als Marker für die Aktivität einer Darmentzündung sowohl bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als auch bei Darminfekten. [85]

CRP Verlauf

Allgemeines

Der Referenzbereich für CRP liegt bei <5 mg/l. Unter einem Wert von 0,6 mg/l konnte auf Grund der laborchemischen Bestimmungsmethode keine genaue Werteermittlung erfolgen. Die statistische Auswertung wurde in diesen Fällen mit 0,6 mg/l als niedrigstem Wert durchgeführt. Bei $n=8/23$ Patienten-/ Patientinnen- Fällen, lag bereits an Tag 1 eine CRP Erhöhung vor. Fünf davon ($n= 5/8$) waren später als Non Responder zu beurteilen. In der Tabelle 4.8 wird ersichtlich, dass der Median der CRP Werte in der CU- Subgruppe 2 an Tag 3, also einen Tag nach erster verabreichter FMT, am höchsten ist. Im Verlauf der 90 Tage ist dieser temporäre mediane CRP Anstieg rückläufig.

CRP Verlauf CU- Subgruppe 1

Im folgenden Kapitel wurde der CRP Verlauf bis Tag 90 für die CU- Subgruppe 1 mit einmaliger FMT statistisch ausgewertet. In der angeführten Tabelle 4.7 sind alle Patienten-/ Patientinnen- Daten ($n=5$) dieser Subgruppe, mit Ausnahme der Daten von ID 13, enthalten. ID 13 wurde von der Statistik ausgeschlossen, da diese Patientin bereits vor der FMT- Applikation auf 40 °C aufgefiebert hat. Dadurch bedingt war ein CRP Maximum an Tag 2 (76,5 mg/l) und Tag 3 (128,3 mg/l) zu verzeichnen. $n= 4/6$ Patienten/ Patientinnen dieses Kollektivs zeigten kein langfristiges Ansprechen auf die FMT (kein Ansprechen nach 90 Tagen). Daher sind die höheren CRP Werte an Tag 90 am ehesten auf eine weiter bestehende Krankheitsaktivität zurück zu führen und nicht als Komplikation der FMT (siehe Kapitel 5.3.3) zu werten. Lediglich zwei Patienten/ Patientinnen (ID 10, ID 15) konnten als Teil- Responder eingestuft werden. Sie hatten an Tag 90 einen Rückgang des Mayo Scores um 3 und 4 Punkte (Ausgangswert Tag1: 10 Punkte und 8 Punkte, Tag 90: 7 Punkte und 4

Punkte).

Tab. 4.7: CRP Verlauf (in mg/l) während der Studiendauer im CU- Kollektiv mit einmaliger FMT.⁴

	Tag 1	Tag 3	Tag 10	Tag 30	Tag 90
Minimum	3,6	4,1	0,8	4,8	0,6
Median	5,3	9,9	9,7	18,4	6,9
Maximum	13,1	31,5	30,4	35,3	43,4

CRP Verlauf CU- Subgruppe 2

Im folgenden Kapitel wurde der CRP Verlauf bis Tag 90 für die CU- Subgruppe 2 mit mehrfach verabreichter FMT statistisch ausgewertet. In der angeführten Tabelle 4.8 sind alle Daten der Patienten/ Patientinnen dieser Subgruppe, also auch zwei Patienten/ Patientinnen, die ein wiederholtes Mal eine mehrfache FMT- Applikation erhalten haben, mit eingeschlossen. Es ergibt sich hiermit eine Fallzahl von n=17.

Tab. 4.8: CRP Verlauf (in mg/l) während der Studiendauer im CU- Kollektiv mit mehrfacher FMT⁵

	Tag 1	Tag 3	Tag 14	Tag 28	Tag 42	Tag 56	Tag 90
Minimum	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Median	2,4	4,4	2,2	1,5	1,3	2,3	1,4
Maximum	24,0	15,4	52,1	62,9	28,7	23,3	49,9

Diese Tabelle verdeutlicht den temporären CRP Anstieg an Tag 3, welcher im Verlauf der 90 Tage wieder abnimmt.

Das folgende Boxplot Diagramm Abb.4.9 veranschaulicht diesen Sachverhalt graphisch. Des Weiteren werden einzelne Ausreißer der Statistik hervorgehoben. Alle Ausreißerwerte wurden ausschließlich bei Non Respondern erhoben. Die hohen CRP Werte sind daher am ehesten auf ein Nicht- Ansprechen auf die Therapie zurückzuführen. Der höchste Wert an Tag 28 wurde bei einer Patientin (ID 8) verzeichnet, welche die Studie auf Grund einer zunehmenden Krankheitsaktivität abbrechen musste.

⁴Ausgenommen ID 13. Summe der Patienten/ Patientinnen: 5. Anzahl der fehlenden Laborwerte an Tag 90: 1.

⁵Summe der Patienten/ Patientinnen: 17. Anzahl der fehlenden Laborwerte an Tag 1: 3, Tag 3: 3, Tag 14: 0, Tag 28: 1, Tag 42: 2, Tag 56: 3, Tag 90: 6.

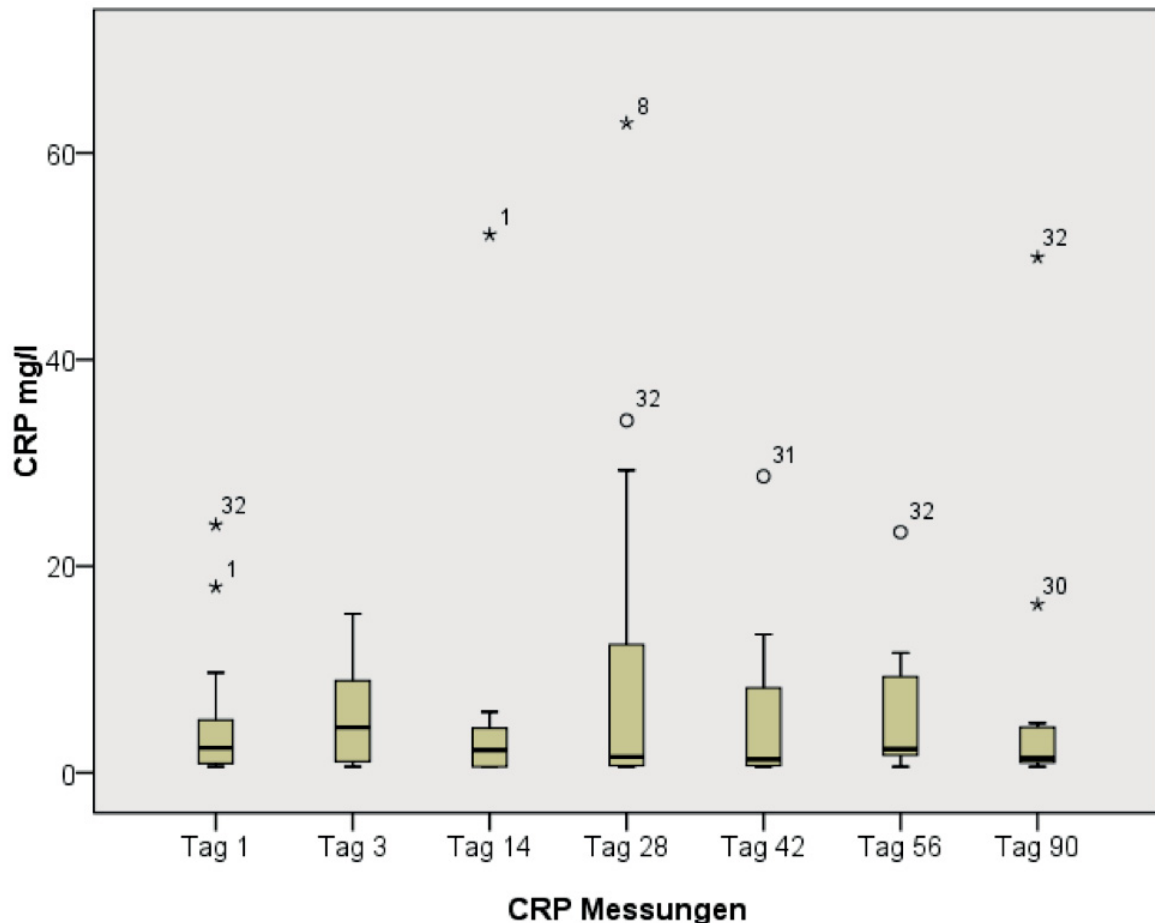


Abb. 4.9: CRP Verlauf innerhalb der Studiendauer im CU- Subkollektiv 2 mit mehrfacher FMT

CRP Verlauf im Vergleich Responder/ Non Responder

Betrachtet man die Patienten/ Patientinnen auf ihr Ansprechen auf die FMT wie in Abbildung 4.10 dargestellt, so wird umso deutlicher, dass der CRP Anstieg sich in den jeweiligen Gruppen unterscheidet. In der Auswertung sind alle CU- Fälle enthalten (inklusive doppelter Fälle). Im Kollektiv der Patienten/ Patientinnen mit Remission und den Patienten/ Patientinnen mit teilweisem Ansprechen liegen die höchsten medianen CRP Werte an Tag 3 (TeilnehmerInnen in Remission Median an Tag 3 = 2,4 mg/l, Teil- Responder Median an Tag 3 = 9,65 mg/ l). Patienten/ Patientinnen, die als Non Responder eingestuft wurden, zeigten im Gegensatz einen langfristigen CRP Anstieg, der am ehesten auf eine Aktivitätszunahme der Grunderkrankung zurückzuführen ist (Median an Tag 1 = 4,5 mg/l , Median an Tag 90 = 16,3mg/l). Nach der einmaligen FMT- Gabe zeigen die Non Responder ebenso wie die anderen Patienten/ Patientinnen zumindest bis Tag 30 einen relativ stabilen CRP Verlauf. Dieser setzt sich bei den Patienten/ Patientinnen in Remission und bei Patienten/ Patientinnen mit teilweisem Ansprechen bis Tag 90 fort. Dieser Verlauf könnte durch die mehrfache Gabe und einer Stabilisierung des Mikrobioms erklärt werden (siehe Kapitel

5.3.5). Auffällig ist außerdem, dass der mediane CRP Wert der Patienten/ Patientinnen mit Remission (Median an Tag 1 = 1,4 mg/l) schon zu Beginn deutlich unter dem Wert der Non Responder (4,5 mg/l) liegt.

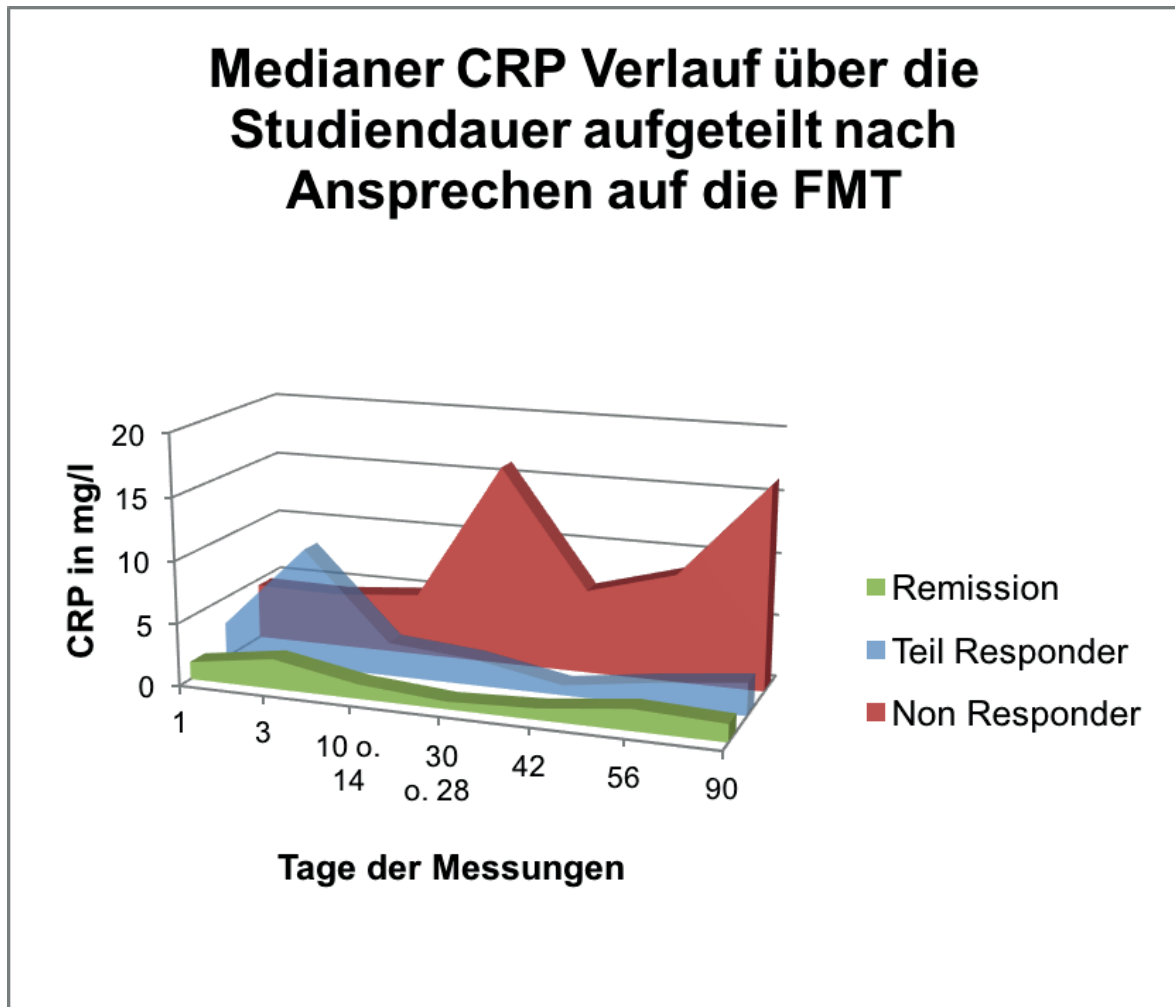


Abb. 4.10: Medianer CRP innerhalb der Studiendauer im Bezug auf das FMT- Ansprechen

Hämoglobin Verlauf

Der Referenzbereich für Hämoglobin liegt bei Männern zwischen 13- 17,5 g/dl, bei Frauen zwischen 12- 15,3 g/dl. Die folgende Grafik bezieht sich nur auf die CU- Fälle und beinhaltet nicht die doppelten Fälle (n=21). Keiner der Patienten/ Patientinnen, der bereits an Tag 1 eine Anämie aufwies, zeigte im Verlauf eine Normalisierung des Hb- Wertes. Sieben Patienten/ Patientinnen (n=7/21) zeigten einen Abfall des Hb- Wertes von einem im Referenzbereich liegenden zu einem pathologischen Wert. Davon waren (n=6/7) Patienten/ Patientinnen als Non Responder einzustufen. Anhand der Abbildung 4.11 wird ersichtlich, dass die Patienten/ Patientinnen mit völligem (Remission) oder teilweisem Ansprechen auf die FMT schon zu Beginn im Mittel höhere Hb- Werte aufwiesen, als die Patienten/ Patientinnen, welche im Verlauf nicht auf die FMT ansprachen. Im Kollektiv der Non Responder kam es am Ende der 90 Tage sogar zu einem weiteren Abfall der medianen Hb- Werte. Die Fallzahl n=4 bei Patienten in Remission ergibt sich durch einen Patienten mit doppelten FMT Zyklus, der nach beiden Zyklen eine Remission erreichte.

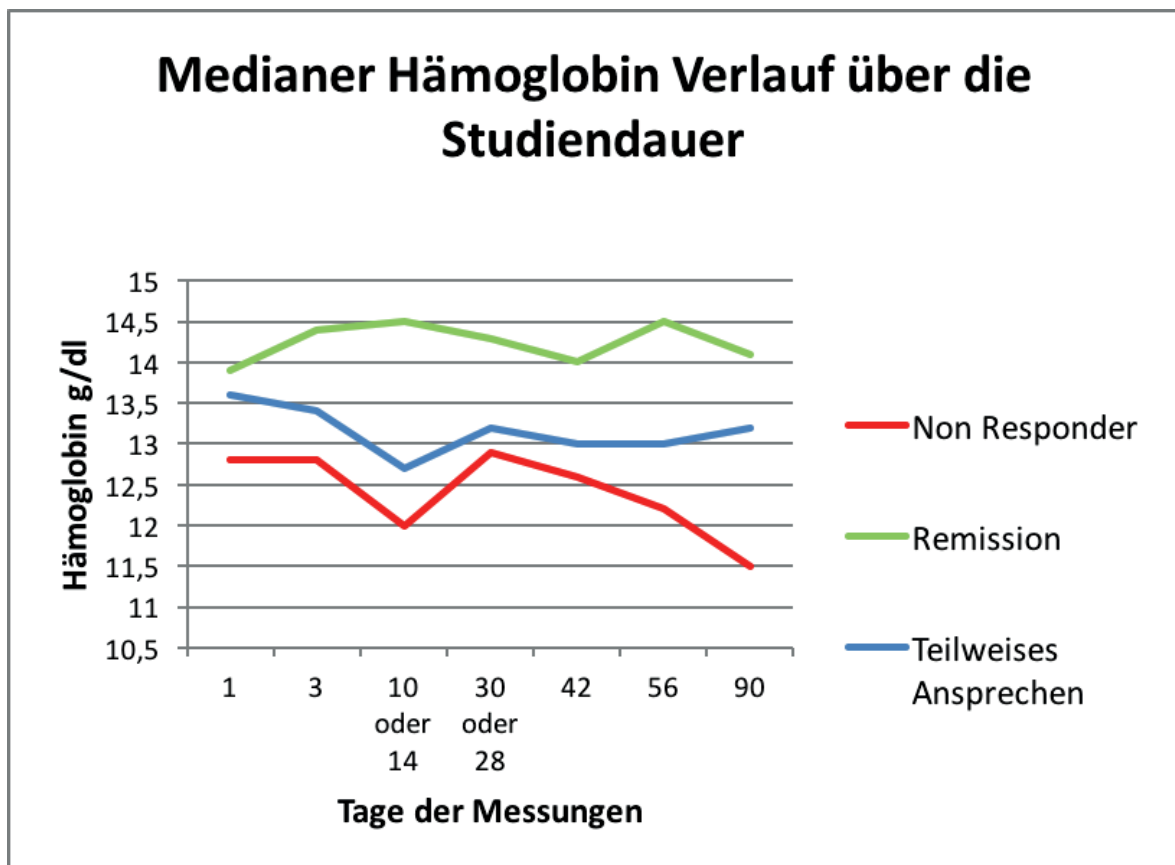


Abb. 4.11: Medianer Hämoglobin Verlauf bei CU- Patienten/ Patientinnen nach Ansprechen.

IL-6 Verlauf

Der Referenzbereich von IL-6 wird mit $<7,0$ pg/ml angegeben. Bei zwei Patienten/ Patientinnen ($n=2/23$) bestand bereits an Tag 1 ein IL-6 Wert größer als 7,0 pg/ml (ID 12, ID 30). Der maximale IL-6 Wert wurde bei Patient ID 12 an Tag 3 mit 34,51 pg/ml verzeichnet, sank dann bis Tag 90 auf normwertige 1,83 pg/ml ab. Es handelte sich um einen Non Responder Patienten. Bei Patient ID 30 wurde der maximale Wert an Tag 28 bei 19,9 pg/mgl gemessen. Auch dieser Patient zeigte nach 90 Tagen Studiendauer einen normwertigen IL-6 Wert von 6,5 pg/ml. Auch dieser Patient war ein Non Responder. Insgesamt konnten bei $n=6/13$ Patienten/ Patientinnen, deren Werte an Tag 3 gemessen wurden, erhöhte IL-6 Werte beobachtet werden. An keinem anderen Tag der Studie kam es zu einer höheren Anzahl an pathologischen IL-6 Werten. Auch bei diesem Laborparameter wird durch die Abbildung 4.12 ersichtlich, dass die Non Responder im Mittel schon an Tag 1 schlechtere IL-6 Ausgangswerte hatten, als Patienten/ Patientinnen mit teilweiseem Ansprechen oder TeilnehmerInnen, welche eine Remission zeigen (siehe Kapitel 5.6). Die Abbildung beinhaltet alle CU- Patienten/ Patientinnen ($n=21$), ohne die Personen mit wiederholtem FMT- Zyklus.

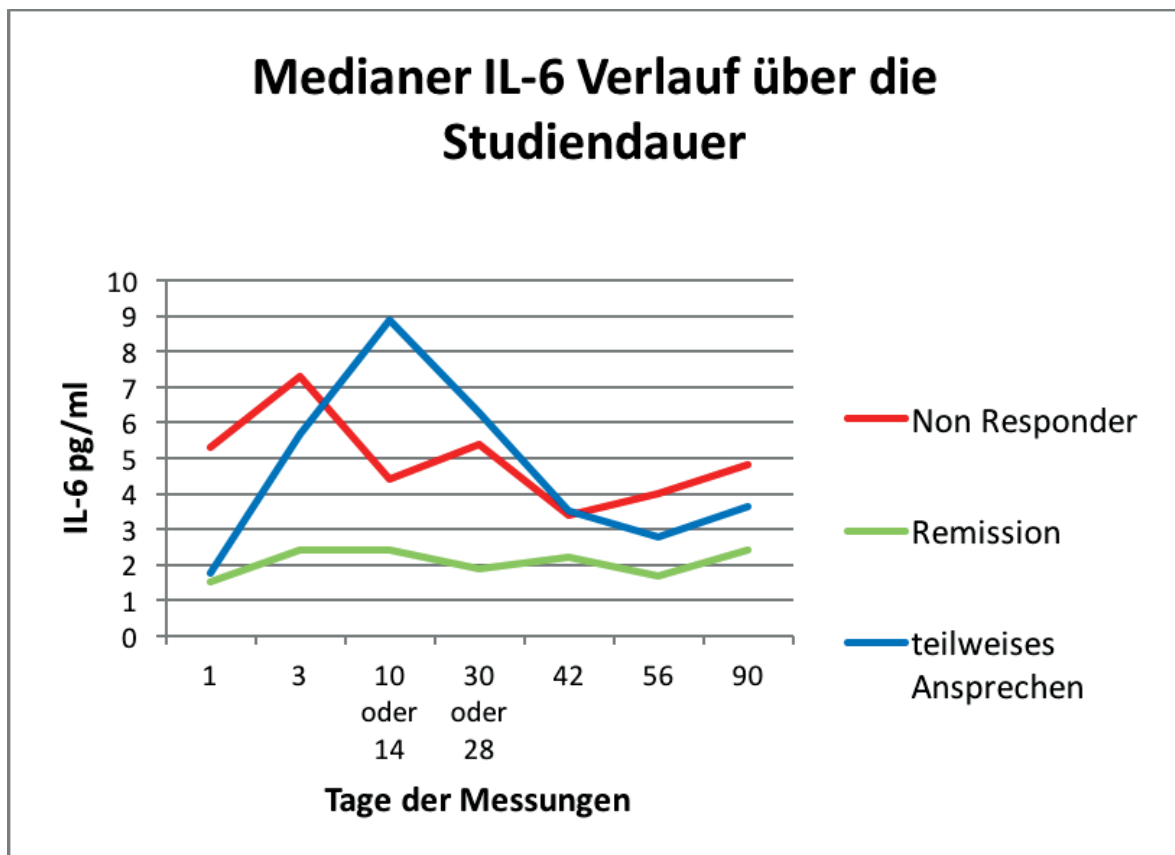


Abb. 4.12: Medianer IL-6 Verlauf bei CU- Patienten/ Patientinnen nach Ansprechen.

Calprotectin Verlauf

Der Referenzbereich für Calprotectin wird in einem Bereich von 0-50 $\mu\text{g/g}$ Stuhl angegeben. Das genutzte Nachweisverfahren liefert keine exakten Ergebnisse $< 100 \mu\text{g/g}$ Stuhl und ab Maximalwerten von 1800 $\mu\text{g/g}$ Stuhl erfolgt keine weitere Differenzierung. Bei der statistischen Auswertung wurde daher der minimale Calprotectin Wert mit 100 $\mu\text{g/g}$ Stuhl angegeben. Das dargestellte Boxplot Diagramm 4.13 bezieht sich nur auf das Grazer Patienten-/ Patientinnen- Kollektiv (Fallzahl $n=20$). Die Patienten/ Patientinnen aus St. Veit unterlagen einer anderen laborchemischen Messmethode (andere Referenzwerte) und waren daher nicht sinnvoll mit den Daten der Grazer TeilnehmerInnen zu vergleichen. Tag 1 und 2 wurden in dieser Darstellung mittels Mittelwert zusammengefasst, da bei einem Teil der Patienten/ Patientinnen Werte an Tag 1, bei einem anderen Teil Werte an Tag 2 erhoben wurden. Von sieben Patienten/ Patientinnen wurden die Werte an Tag 1 erhoben, von neun an Tag 2. Bei zwei Patienten/ Patientinnen wurden keine Daten erhoben ($n=2/20$). Lediglich von zwei Patienten/ Patientinnen ($n= 2/20$) lagen an beiden Tagen Werte vor, daher wurde für diese Werte der Mittelwert bestimmt. Auch bei diesem Entzündungsmarker wird der deutliche Anstieg des Medians an Tag 3 deutlich. Die im Schnitt höheren Calprotectin Werte an Tag 90 im Vergleich zu Tag 1 sind durch das Nicht- Ansprechen einiger Patienten/ Patientinnen auf die FMT begründbar (siehe Abbildung 4.14).

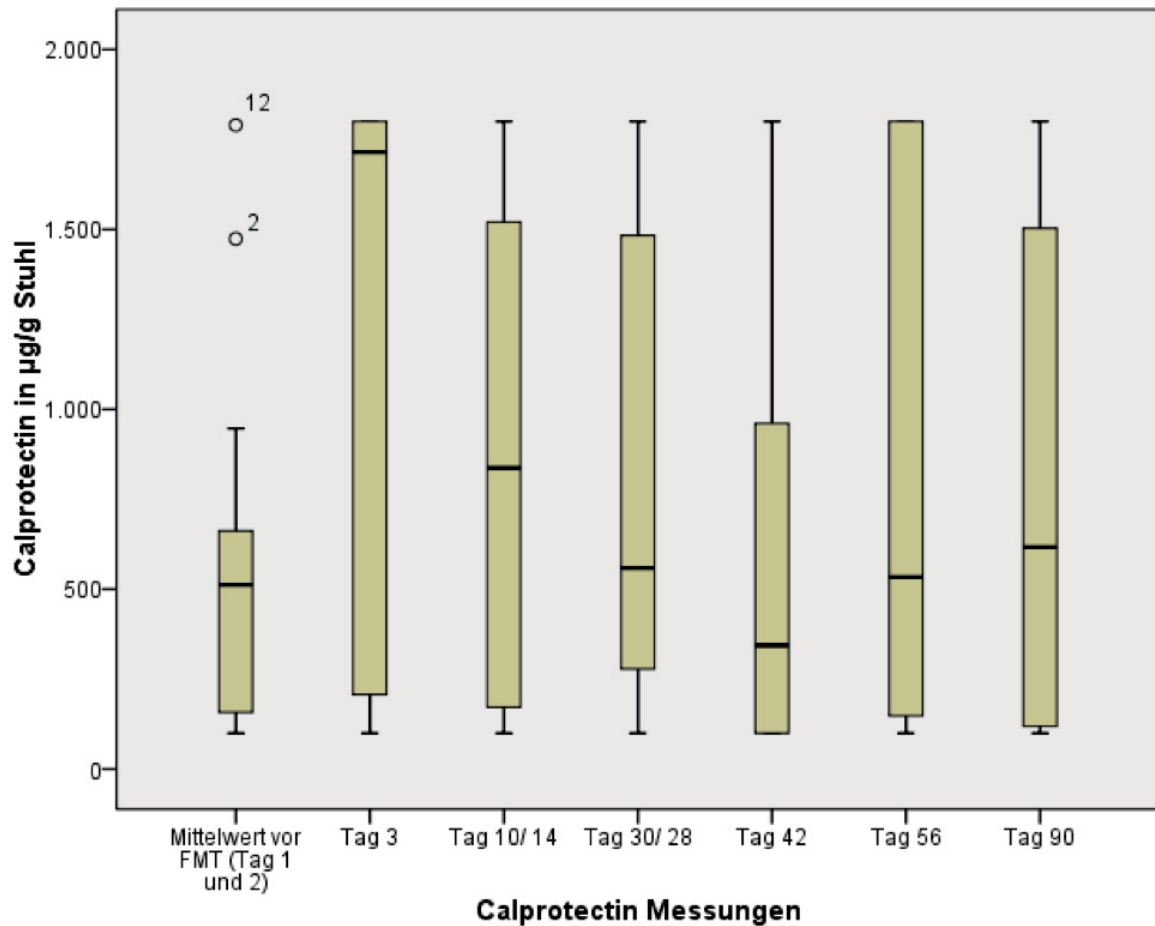


Abb. 4.13: Calprotectin Werte innerhalb der Studiendauer (Grazer CU- Kollektiv)

In der folgenden Abbildung wurden die medianen Calprotectin Werte über die Studiendauer erfasst. Die Patienten/ Patientinnen aus St. Veit wurden dabei nicht berücksichtigt, ebenso wie die Patienten mit wiederholtem FMT Zyklus. Werden die Patienten/ Patientinnen nach ihrem Ansprechen auf die FMT eingeteilt, wird wieder deutlich, dass der mediane Calprotectin Wert im Kollektiv der Non Responder bereits zu Beginn (Tag 1 und 2) höher ist (613 µg/g Stuhl) als im Kollektiv der Remissionspatienten/-patientinnen (129 µg/g Stuhl). Tag 1 und Tag 2 wurden auch in dieser Abbildung, wie bereits oben erwähnt, zusammengefasst. Bei allen drei Ansprechformen wurde ein Anstieg des Calprotectin Wertes an Tag 3 festgestellt (siehe Kapitel 5.6). Die Fallzahl $n=4$ bei Patienten in Remission ergibt sich durch einen Patienten mit doppeltem FMT Zyklus, der nach beiden Zyklen eine Remission erreichte. Auf die Darstellung des 3. Studientages wurde verzichtet, da dies zu Fehlinterpretationen führen könnte. Es ist zu diskutieren, ob die Bewertung des Calprotectins an Tag 3 generell sinnvoll ist (siehe Kapitel 5.6). Im Verlauf kommt es sowohl in der Gruppe der Non Responder als auch bei den Patienten/ Patientinnen mit teilweiseem Ansprechen zunächst zu einem Anstieg, dann zu einem Absinken der Werte. Allerdings steigt bei den Non Respondern ab Tag 28 bzw. 30 der Wert erneut enorm an.

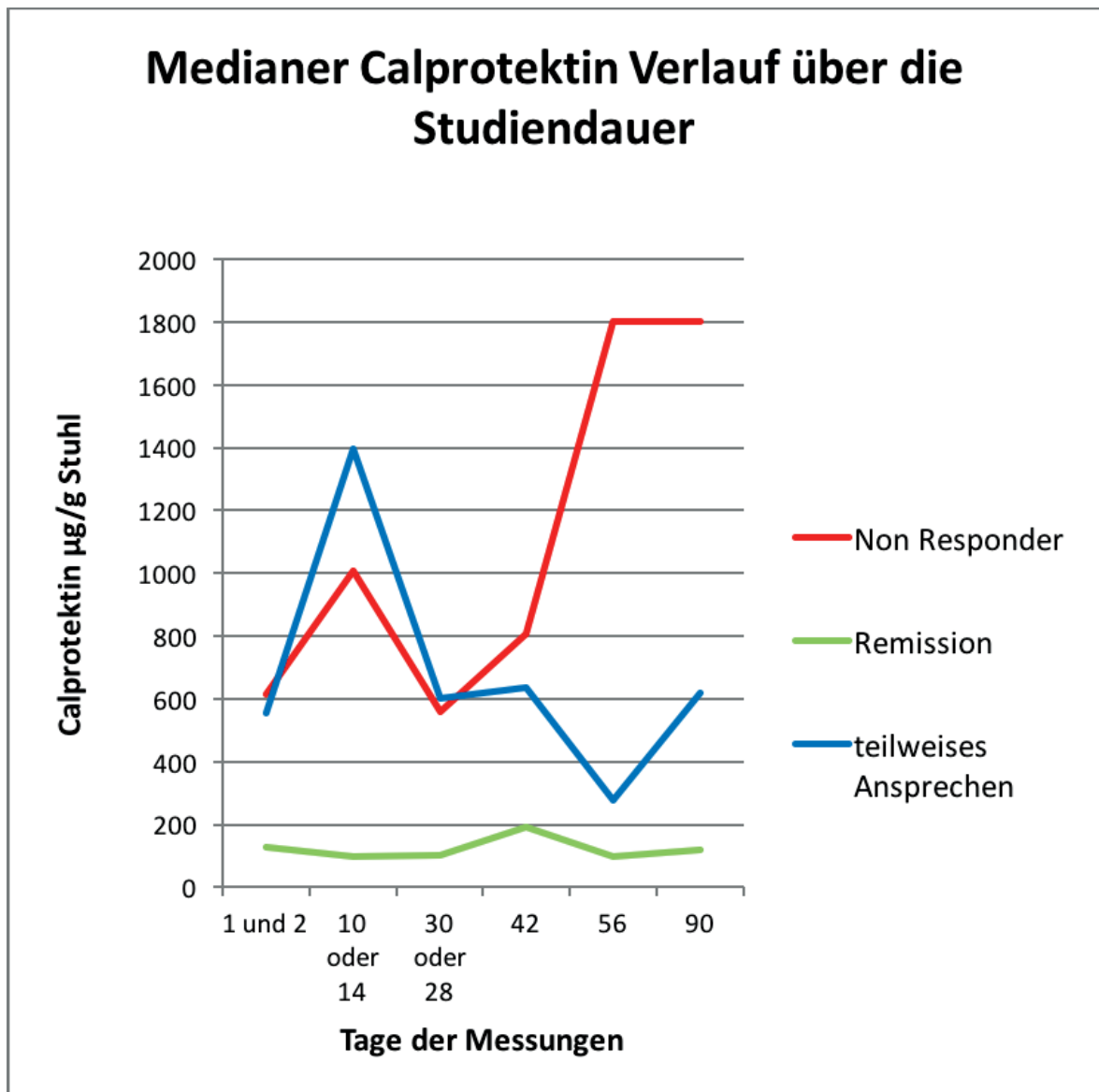


Abb. 4.14: Medianer Calprotectin Verlauf bei CU- Patienten/ Patientinnen bezüglich des Ansprechens

Kalium Verlauf

Der Referenzbereich für Kalium wird in einem Bereich von 3,5- 5,0 mmol/l angegeben. Bei n=3/21 CU- Patienten/ Patientinnen konnte an Tag 1 bzw. Tag 2 ein erniedrigter Kaliumwert gemessen werden. Bei drei (ID 8, ID 31, ID 33) Patienten/ Patientinnen mit Hypokaliämie zeigte sich im Verlauf der 90 Tage Studiendauer eine Normalisierung der Kaliumwerte. Insgesamt sind, wie erwartet, keine großen Auffälligkeiten im Kaliumspiegel aufgetreten. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass durch die FMT eine Mukosapermeabilität mit Kaliumverlust auftritt. Die Darstellung der Kaliumwerte beinhaltet alle gemessenen Werte der Fallzahl n=23 (Patienten/ Patientinnen mit wiederholtem FMT Zyklus).

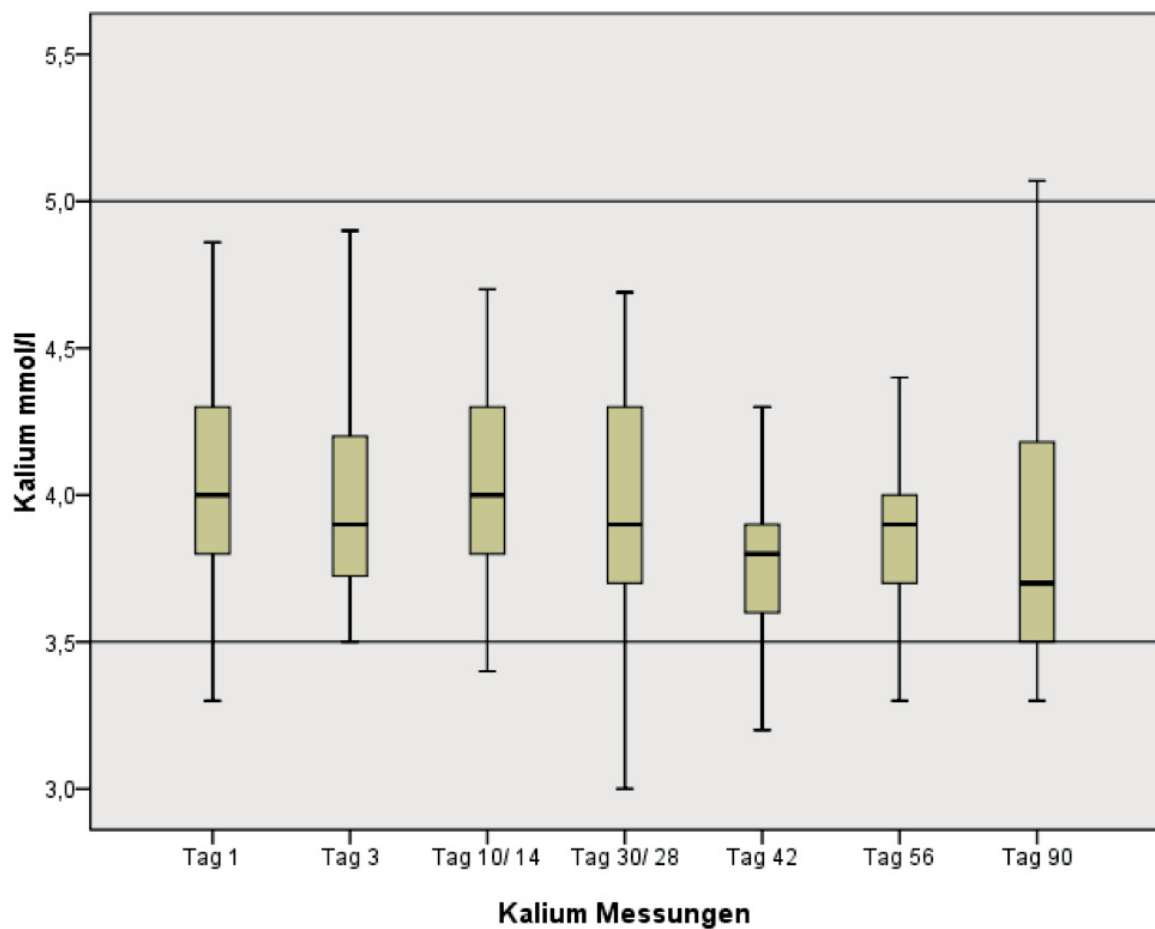


Abb. 4.15: Kalium Werte innerhalb der Studiendauer

Albumin Verlauf

Der Referenzbereich für Albumin wird in einem Bereich von 3,5- 5,3 g/dl angegeben. Bei vier der CU- Patienten/ Patientinnen der Subgruppe 2 (n=4/15) konnte an Tag 1 eine Hypoalbuminämie festgestellt werden. Bei zwei dieser Patienten (ID 1, ID 12) normalisierten sich diese Werte im Verlauf der Studiendauer. Des Weiteren ist ein Anstieg der Minimalwerte von 2,40 g/dl an Tag 1 auf 3,37 g/dl an Tag 90 zu verzeichnen. Auch die Maximalwerte steigen im Verlauf von 4,90 g/dl auf 5,10 g/dl an. Dieser Trend könnte hinweisgebend sein auf eine Verbesserung der Diarrhoen mit geringerem intestinalen Eiweißverlust. Besonders bei Patienten/ Patientinnen mit klinischer Verbesserung der Symptome ist eine leichte Erhöhung der Albuminwerte zu erkennen (siehe Abbildung 4.16).

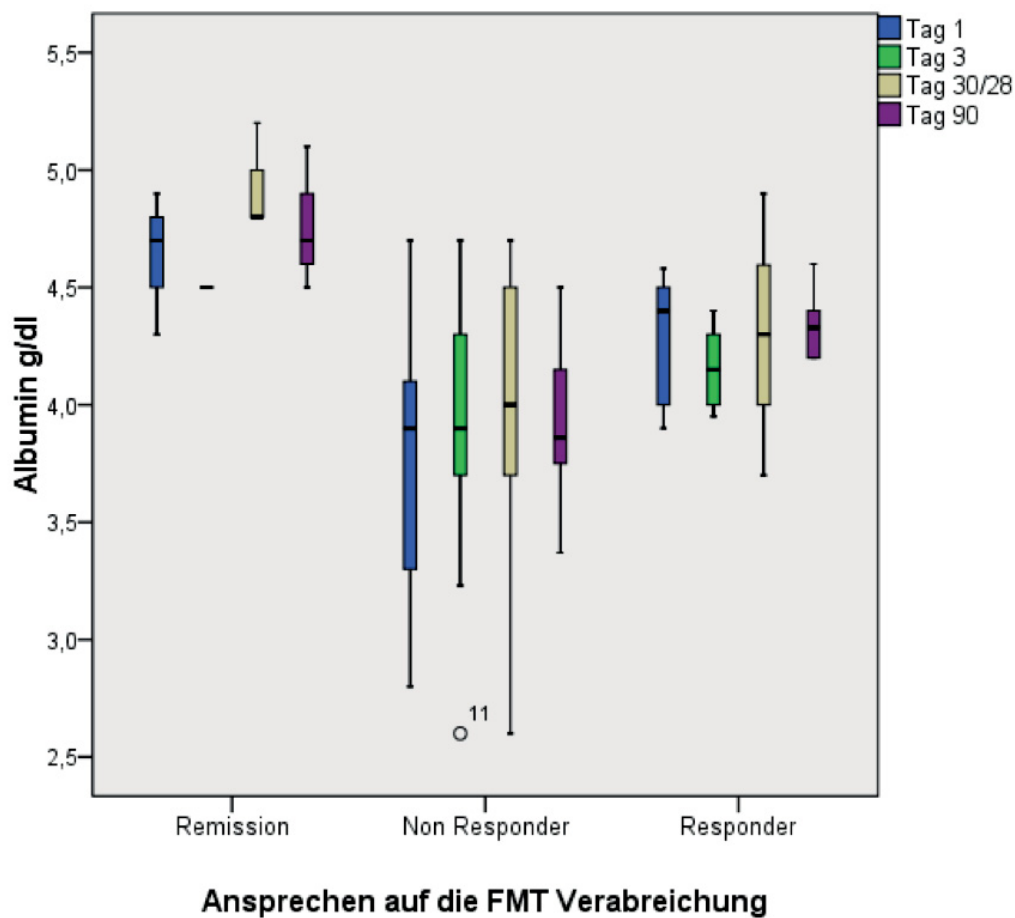


Abb. 4.16: Albumin- Werte innerhalb der Studiendauer im Bezug auf FMT- Ansprechen

Tab. 4.9: Albumin- Werte innerhalb der Studiendauer⁶

	Tag 1	Tag 3	Tag 10/ 14	Tag 30/ 28	Tag 42	Tag 56	Tag 90
Minimum	2,80	2,60	3,00	2,60	3,80	3,80	3,37
Median	4,10	4,10	4,30	4,20	4,45	4,30	4,20
Maximum	4,90	4,70	5,00	5,20	4,90	5,10	5,10

Ferritin Verlauf

Der Referenzbereich für Ferritin wird in einem Bereich von 30- 150 ng/ml angegeben. Die statistische Auswertung zeigte keinen sinnvollen Zusammenhang zwischen der FMT-Applikation und einer Auswirkung auf die Ferritin Werte.

Tab. 4.10: Ferritin- Werte (in ng/ml) im Verlauf innerhalb der Studiendauer⁷

	Tag 1	Tag 3	Tag 10/ 14	Tag 30/ 28	Tag 42	Tag 56	Tag 90
Minimum	7,0	14,0	6,0	8,0	8,0	5,0	5,0
Median	27,0	41,5	36,5	29,0	20,0	21,0	29,0
Maximum	89,0	144,0	165,0	219,0	886,0	315,0	228,0

4.3 CDI Kollektiv

4.3.1 Weitere demographische Daten

Begleiterkrankungen der CDI Patienten/ Patientinnen und der Patienten/ Patientinnen mit Kolitis anderer Genese

- Ischämische Kardiomyopathie mit Herztransplantation (CDI Patientin). Die Patientin erhielt zwei Immunsuppressiva (Azathioprin und Ciclosporin)
- Z.n. C-ALL post allogener Stammzelltransplantation, Z.n. akutem Nierenversagen (Patientin mit einer kryptogenen Kolitis). Die Patientin erhielt kein immunsuppressives Medikament bei der ersten FMT- Applikation. Bei der zweiten Applikation wurde zusätzlich Kortison verabreicht
- Status post Lebertransplantation, Diabetes mellitus, Cholangitis (CDI Patientin). Die Patientin erhielt Everolimus und Kortison

Intensivpflichtigkeit durch:

- Cystische Fibrose mit fulminanter CDI Infektion
- Akute demyelinisierende Enzephalopathie unklarer Genese (am ehesten Guillain- Barrè- Syndrom) mit rezidivierender CDI Infektion. Dieser Patient erhielt eine Plasmapherese sowie die Gabe von Kortison. Er wurde bereits zum Zeitpunkt der FMT mechanisch beatmet

⁶Summe der Patienten/ Patientinnen: 23 (inklusive Doppelter FMT- Zyklen). Anzahl der fehlenden Laborwerte an Tag 1: 5, Tag 3: 6, Tag 10/14: 1, Tag 30/28: 1, Tag 42: 9, Tag 56: 10, Tag 90: 8

⁷Summe der Patienten/ Patientinnen: 23 (inklusive Doppelter FMT- Zyklen). Anzahl der fehlenden Laborwerte an Tag 1: 11, Tag 3: 11, Tag 10/14: 3, Tag 30/28: 4, Tag 42: 9, Tag 56: 9, Tag 90: 10

- Status post Schädel- Hirn- Trauma und Thorax- Trauma nach Verkehrsunfall. Im Verlauf mit Ausbildung einer fulminanten Antibiotika assoziierten Kolitis

Personen mit wiederholtem FMT- Zyklus

Insgesamt drei der 30 Patienten/ Patientinnen durchliefen einen doppelten FMT Zyklus (n= 3/30). Daher kommt es zu einer Patienten-/ Patientinnen- Fallzahl von n=33 (ID 1-33 siehe Kapitel 3.1). Dazu zählte eine Patientin (ID18/19) mit kryptogener Kolitis. Diese zeigte zunächst eine klinische Besserung der Diarrhoen nach einmaliger FMT. An Tag 28 wurde jedoch keine Veränderung im Vergleich zu den Ausgangssymptomen beschrieben. Daher wurde eine erneute einmalige FMT- Applikation durchgeführt. Diese Patientin wurde im weiteren Verlauf als Non Responder eingestuft.

4.3.2 Immunsuppressive Medikation

In der folgenden Tabelle ist die Medikation der jeweiligen Kollektive im Einzelnen dargestellt. Dabei sind sowohl vorangegangene als auch fortlaufende immunsuppressive Medikamente aufgeführt.

Tab. 4.11: Vorangegangene und laufende immunsuppressive Therapie bei CDI

	Grunderkrankung mit Patienten-/ Patientinnen- Fallzahl			
	Gesamt- summe (n=33)	AB Kolitis (n=1)	CDI (n=7)	krypto- gene Kolitis (n=2)
Kortison Vortherapie	18	0	0	0
Kortison Laufend	20	0	2	1
5- ASA Vortherapie	14	0	0	0
5- ASA Laufend	18	0	0	0
AZA Vortherapie	18	0	0	0
AZA Laufend	6	0	1	0
MTX Vortherapie	3	0	0	0
MTX Laufend	2	0	0	0
Ciclosporin Vortherapie	3	0	0	2
Ciclosporin Laufend	1	0	1	0
TNF Ak Vortherapie	15	0	0	0
TNF Ak Laufend	2	0	0	0
FMT Vortherapie	3	0	0	1
mTOR(Everolimus) Laufend	1	0	1	0
Plasmapherese Laufend	1	0	1	0

Die Tabelle 4.11 bezieht sich auf die Fallzahl von $n=33$ Patienten/ Patientinnen. Bei den drei Patienten/ Patientinnen ($n=3/30$) mit wiederholtem FMT Zyklus sind Medikamentenänderungen aufgetreten, daher hatte das Einbringen der drei zusätzlichen Fälle eine höhere Aussagekraft.

4.3.3 Antibiotische Therapie

Antibiotische Vortherapie der CDI Patienten/ Patientinnen zur Behandlung der CDI und Häufigkeit der Rezidive

Alle CDI Patienten/ Patientinnen ($n=7$) wurden im Vorfeld mit Vancomycin therapiert. Diese Gabe ist als Vortherapie vor jeder FMT zu nennen. Sechs Patienten/ Patientinnen erhielten im Vorfeld zur CDI Therapie Metronidazol ($n=6/7$). Ein Patient ($n=1/7$) erhielt Tinidazol. Fidaxomicin wurde in drei ($n=3/7$) Fällen verabreicht, sowie Rifaximin in vier ($n=4/7$) Fällen. In fünf ($n=5/7$) Fällen wurden mindestens zwei Rezidive beschrieben. Bei einer Patientin konnte keine genaue Rezidivhäufigkeit in Erfahrung gebracht werden. Sie erlitt in einem Zeitraum über drei Jahre (2009-2012) zumindest mehrere Rezidive. Ansonsten wurde bei einer Patientin das Maximum von fünf Rezidiven beschrieben. Ein Patient ($n=1/7$) wurde bei einer fulminanten CDI mit FMT therapiert, er erlitt im Vorfeld kein Rezidiv.

Antibiotische Behandlung der Patientinnen mit Kolitis anderer Genese

Eine Patientin mit kryptogener Kolitis erhielt nach einer Stammzelltransplantation folgende antibiotische Therapie zur allgemeinen Infektionsprophylaxe:

- Cotrimoxazol

43 Tage nach Stammzelltransplantation entwickelte die Patientin unter Cyclosporin A Diarrhoen. Die Therapie umfasste:

- Metronidazol
- Rifaximin
- Dauertherapie mit Ciprofloxacin, Rifampicin und Doxycyclin

Eine Patientin mit Antibiotika assoziierter Kolitis erhielt zuerst auf Grund ihrer schweren Verletzungen (SHT) folgende Antibiotika:

- Fosfomycin
- Meropenem

- Cefotaxim
- Erythromycin
- Levofloxacin

Darunter entwickelte die Patientin fulminante Diarrhoen. Später im Verlauf zur Therapie ihrer Kolitis wurden folgende Antibiotika eingesetzt:

- Metronidazol
- Vancomycin

Durch diese Therapie konnte die fulminante Kolitis jedoch nicht gestoppt werden und förderte im Verlauf wahrscheinlich die intestinale Dysbiose. Daraufhin wurde erfolgreich eine FMT durchgeführt.

4.3.4 Ansprechen auf die Fäkale Mikrobiom Therapie

Ansprechen auf die FMT bei Patienten/ Patientinnen mit einer *Clostridium difficile* Infektion

Bei den insgesamt sieben Patienten/ Patientinnen mit positivem *Clostridium difficile* Nachweis kam es bei sechs Patienten/ Patientinnen zu einer klinischen Ausheilung nach verabreichter FMT (n=6/7). Lediglich eine Patientin klagte weiterhin über Diarrhoen. Diese Patientin erhielt bereits zwei FMT- Applikationen durch ein Fremdinstitut im Ausland. Nach diesen Applikationen zeigte sie ebenfalls kein Ansprechen. Nur eine Person aus diesem Kollektiv konnte telefonisch erreicht werden. Diese hatte bis zum Endpunkt des Follow- up kein Erkrankungsrezidiv erlitten. Hierbei handelte es sich um eine Rezidivfreiheit von 302 Tagen. Den Akten der übrigen Patienten/ Patientinnen waren im Verlauf keine neuerlichen Hospitalisierungen am LKH Graz aufgrund einer CDI zu entnehmen.

Ansprechen auf die FMT bei Patienten/ Patientinnen mit einer Kolitis anderer Genese

Bei der Patientin mit Antibiotika assoziierter Kolitis zeigte sich ein Sistieren der Diarrhoen nach FMT. In diesem Fall konnte durch die FMT eine Symptommfreiheit von 1325 Tagen hergestellt werden. Die Patientin mit kryptogener Kolitis zeigte bei der ersten FMT- Applikation vorübergehend eine Verbesserung der Diarrhoen für circa vier Wochen. Danach erlitt sie ein Rezidiv. Eine weitere Applikation der FMT zeigte keine erneute Verbesserung.

Seither hat die Patientin persistierende Diarrhoen, welche dauerhaft mit Ciprofloxacin behandelt werden.

4.3.5 Ergebnisse des Follow- up aller Patienten/ Patientinnen mittels telefonischer Visite/ Akte

Notwendige Kolektomien

Kein Patient/ keine Patientin des CDI Kollektives benötigte im Verlauf eine Kolektomie.

Todesfälle im Gesamt- CDI Kollektiv

Keine/ Keiner der Patienten/ Patientinnen des Gesamt- Kollektivs (n=30) verstarb an den Folgen der FMT. Allerdings verstarb ein CDI- Patient (ID 25) an einer Pneumonie während einer maschinellen Beatmung. Ereignisse im Sinne einer Nebenwirkung der FMT sind im Kapitel 5.1 genauer aufgeschlüsselt.

4.3.6 Laborauswertung

Datenerhebung und -verarbeitung der Laborauswertung

Von allen Patienten/ Patientinnen wurden Laborwerte erhoben. Dabei handelt es sich um die Serum Parameter CRP, IL-6, Ferritin, Albumin, Kalium. Zusätzlich wurde Hämoglobin aus EDTA- Vollblut analysiert. Für das CDI bzw. Kolitis unklarer Genese Kollektiv galten die Tage 1, 2 und 3. Die Daten dieses Kollektivs weisen jedoch hohe Raten an fehlenden Laborwerten auf, sodass eine aussagekräftige Auswertung nicht möglich war.

4.4 Laborauswertung im Bezug auf die Immunsuppression bei allen Patienten/ Patientinnen

CRP Verlauf bei Immunsuppression

Besonders im Hinblick auf das primäre Studienziel, der Sicherheit der FMT, ist es unerlässlich, den CRP Verlauf besonders für die immunsupprimierten Patienten/ Patientinnen zu beurteilen.

In der folgenden Darstellung wurden alle Patienten-/ Patientinnen- Fälle miteingeschlossen, sowohl CU- Patienten/ Patientinnen als auch CDI Patienten/ Patientinnen (n=33). In der Abbildung 4.17 wird deutlich, dass der mediane CRP Anstieg an Tag 3 bei Patienten/ Patientinnen ohne Immunsuppression leicht höher ist (10,4 mg/l), als bei Patienten/ Patientinnen mit einem immunsuppressiven Medikament (8,8 mg/l). In beiden Fällen kommt es zu einem temporären CRP Anstieg an Tag 3. Bei den Patienten/ Patientinnen mit mehrfacher Immunsuppression ist bereits an Tag 2 ein medianer CRP Anstieg zu beobachten, der jedoch bis Tag 90 abnimmt. Besonders auffallend ist ein CRP Anstieg an Tag 30/ 28 im Patienten/ Patientinnen Kollektiv mit nur einem immunsuppressiven Medikament (n=15). Von diesen 15 Patienten/ Patientinnen mit nur einem immunsuppressiven Medikament waren neun Patienten/ Patientinnen im Verlauf als Non Responder einzustufen (n=9/15). Der hohe CRP Anstieg könnte somit auch durch eine zunehmende Krankheitsaktivität begründet sein. Vier dieser Non Responder (n=4/9) zeigten im Verlauf sogar klinisch eine vermehrte Aktivität. Zwei dieser Patienten/ Patientinnen zeigten eine Erhöhung der Entzündungswerte (CRP an Tag 90: ID 30= 16,3 g/dl, ID32 = 49,9 g/dl,). Diese Patienten/ Patientinnen waren der CU- Subgruppe 2 zugeordnet. Der CRP- Wert steigt sowohl bei nicht Immunsupprimierten, als auch bei mehrfach Immunsupprimierten Patienten/ Patientinnen nur vorübergehend an.

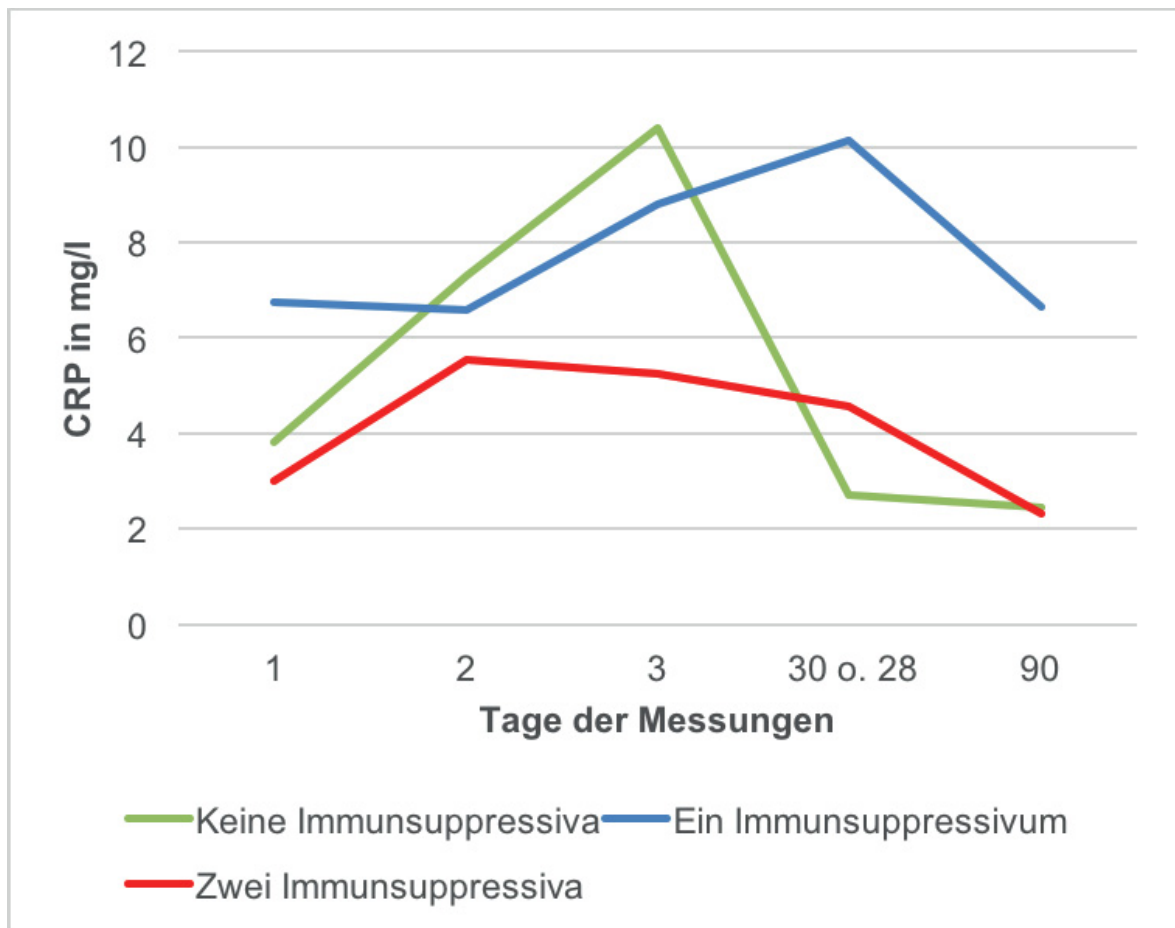


Abb. 4.17: CRP Verlauf innerhalb der Studiendauer bezüglich der fortlaufenden immunsuppressiven Therapie

4.5 Sicherheitsaspekte

4.5.1 Kurzzeitnebenwirkungen

Insgesamt

Als Kurzzeitnebenwirkungen wurden alle Nebenwirkungen bis 14 Tage nach jeder fäkalen Mikrobiota Transplantation betrachtet. Einige Symptome traten gehäuft in dem Patienten-/ Patientinnen- Kollektiv auf und sind daher als gesicherte Nebenwirkung der FMT zu betrachten. Besonders häufig wurden abdominale Schmerzen und Blähungen kurz nach der FMT beschrieben. Diese Symptome erscheinen nach der koloskopischen Applikation nachvollziehbar und wurden in der Literatur bereits beschrieben. [12] Die Häufigkeiten der jeweiligen Symptome sind im Folgenden tabellarisch dargestellt und eingeteilt nach Kausalitätswahrscheinlichkeit zur FMT.

Tab. 4.12: Kausalitätswahrscheinlichkeit der aufgetretenen Kurzzeitnebenwirkungen

Symptome	Keine Kausalität	Unwahrscheinliche Kausalität	Mögliche Kausalität	Sichere Kausalität
Abdominale Schmerzen				6
Temperatur Erhöhung	1	2		2
Blähungen				3
Gelenkschmerzen		2		
Infektion (Pneumonie, CDI)	2			
Gewichtsverlust			1	
vorübergehende Glutensensitivität			1	

Colitis ulcerosa Patienten/ Patientinnen

Bei einer Patientin (ID 13) wurde bereits vor der FMT eine Temperaturerhöhung bis 40°C festgestellt, daher wurde in diesem Falle keine Kausalität zur FMT gesehen. Eine unwahrscheinliche Kausalität der Temperatur Erhöhung wurde zudem bei einem Patienten (ID 27), der eine allgemeine Verköhlung kurz nach der FMT beschrieb, gesehen. Der Temperaturanstieg bei zwei weiteren CU- Patienten (ID 1, ID 4) reichte bis maximal 38,1°C und bedurfte keiner therapeutischen Intervention, wurde allerdings als Ereignis durch die FMT bewertet. Es handelte sich dabei um einen isolierten Temperaturanstieg, der einige Stunden nach der FMT auftrat, sodass davon ausgegangen werden muss, dass dies als eine Folge der FMT zu werten ist. Eine Infektionen, die in diesem Kollektiv auftrat, konnten in keinem kausalen Zusammenhang zur FMT betrachtet werden. Es handelte sich dabei um eine *Clostridium difficile* Infektion einer Colitis ulcerosa Patientin (ID 11). Da der Spenderstuhl negativ auf Clostridien Antigen und Toxin getestet wurde, konnte eine Übertragung durch die FMT ausgeschlossen werden. Ein Patient (ID 10) berichtete über einen Gewichtsverlust, der kurz nach FMT begann. In der Literatur wurden bereits Fälle über Gewichtsveränderungen nach FMT beschrieben. Hier kann eine mögliche Kausalität nicht ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 5.1.1) Zwei weitere Patienten klagten über zunehmende Gelenkschmerzen. Es handelte sich dabei bei einer Patientin um eine Reaktivierung der bekannten Polyarthrose (ID 32), bei dem zweiten Patienten (ID 14) handelte es sich um neu aufgetretene Schmerzen in mehreren Gelenken (Knie, Schulter, Becken). Beide Patienten sprachen nicht auf die FMT an.

Patienten/ Patientinnen mit einer *Clostridium difficile* Infektion und Patienten/ Patientinnen mit einer Kolitis anderer Genese

Eine unwahrscheinliche Kausalität der Temperatur Erhöhung wurde bei einer Patientin (ID 22) mit Port- a- cath Infektion gesehen. Diese Patientin zeigte eine Temperaturerhöhung bis auf 40°C. Nach Explantation des Portsystems und Einleitung einer systemischen Antibiose zeigte sich eine rasche Verbesserung des klinischen Zustandes. Eine Pneumonie, die in diesem Kollektiv auftrat, konnten in keinem kausalen Zusammenhang zur FMT betrachtet werden. Dabei handelte es sich um einen intensivpflichtigen Patienten (ID 25) mit mechanischer Beatmung (VAP), welcher an einer Pneumonie erkrankte. Dieser Patient verstarb im Verlauf an seiner schweren Pneumonie 17 Tage nach der FMT.

4.5.2 Langzeitnebenwirkungen

Insgesamt

Als Langzeitereignis wurde jedes Ereignis betrachtet, das mindestens 14 Tagen nach der FMT aufgetreten ist, und möglicherweise mit dieser in Verbindung stehen könnte. Die Häufigkeit der jeweiligen Symptome bzw. Folgeerkrankungen werden tabellarisch dargestellt und eingeteilt nach der wahrscheinlichen Kausalität zur FMT.

Tab. 4.13: Kausalitätswahrscheinlichkeit der aufgetretenen Langzeitnebenwirkungen

Symptome	Keine Kausalität	Unwahrscheinliche Kausalität	Mögliche Kausalität	Sichere Kausalität	Zeitpunkt des Auftretens nach der FMT in Monaten
Blähungen			3		
Gelenkschmerzen		3			
Stenose		2			5/18
DALM	1				13
RDS ähnliche Symptome (Gluten-Sensitivität)			2		
Infektionen (Erysipel)	1				14
Thrombose	1				12
Struma		1			
Gicht		1			16
Lupus like syndrome	1				
Epilepsie	1				

Colitis ulcerosa Patienten/ Patientinnen

Vermehrte Blähungen könnten, durch eine Veränderung des Mikrobioms, in möglichem Zusammenhang mit der FMT stehen. Ein Patient beklagte eine vermehrte Gluten-Sensitivität (ID 5/6), die jedoch nach circa 3 Monaten mit glutenarmer Ernährung sistierte. Das Auftreten eines Erysipels (ID 31) wurde nicht im Zusammenhang mit der FMT gebracht, da diese Infektion erst 14 Monate nach FMT- Applikation auftrat. Der gleiche Patient berichtete auch über neu aufgetretene Gelenkschmerzen. Hier wurde eine Tendinitis diagnostiziert. Dieses Symptom wurde als allgemeine Überbeanspruchung des Gelenkes und nicht als Folge der FMT bewertet. Der Patient zählte zu den Non Respondern. Das aufgetretene Lupus like syndrom wurde als Komplikation der fortlaufenden Immunsuppressiven Therapie (TNF-Antikörper) bei einer Non Responder Patientin (ID 32) bewertet. Des Weiteren wurde bei zwei CU- Patienten (ID 10, ID 28), die nur teilweise auf die FMT ansprachen (Mayo Score Verbesserung um 3 Punkte), nach etwa 4 und nach 18 Monaten eine Kolonstenose festgestellt. Beide Patienten wurden daraufhin kolektomiert. Bei einem dieser Patienten (ID 10) zeigte sich histologisch eine low grade DALM. Die DALM ist als Komplikation einer lang bestehenden chronisch aktiven Colitis ulcerosa bekannt und wird daher nicht in Zusammenhang mit der FMT gesehen.

Patienten/ Patientinnen mit einer *Clostridium difficile* Infektion und Patienten/ Patientinnen mit einer Kolitis anderer Genese

Eine CDI- Patientin (ID 24) klagte im Verlauf weiterhin über Reizdarm- ähnliche Symptome. Hier muss diskutiert werden, ob die Symptome als Folge der FMT oder als Komplikation der CDI gewertet werden. Eine Patientin (ID 18/ 19) erlitt circa 12 Monate nach FMT- Applikation eine Mehr- Etagen- Thrombose. Dieses Ereignis wurde auf eine Exsikkose bei persistierenden Diarrhoen zurückgeführt. Die Patientin zählte zu den Non Respondern, die weiterhin unter starken Diarrhoen litt. Eine weitere Patientin (ID 23) erkrankte im Verlauf des Follow- up an Epilepsie. Dabei handelte es sich um die Patientin, die an einer Antibiotika assoziierten Kolitis, nach einem schweren Schädel- Hirn- Trauma, erkrankte. Die Epilepsie wurde daher als Folge des Traumas gesehen.

4.5.3 Nebenwirkungen im Zusammenhang mit laufender Immunsuppression

Kurzzeitnebenwirkungen

Die aufgetretenen Temperaturerhöhungen, welche in sicherem Zusammenhang mit der FMT bewertet wurden, traten bei zwei CU- Patienten mit laufender Immunsuppression auf. Ein Patient (ID 1) erhielt als Add- on Therapie während der ersten FMT- Applikation Prednisolon (20 mg). Diese Dosis wurde im Verlauf der Studiendauer reduziert und abgesetzt. Der zweite Patient (ID 4) erhielt Azathioprin und einen TNF- Antikörper. Die beschriebenen Fälle mit abdominalen Schmerzen traten bei fünf CU- Patienten/ Patientinnen mit Immunsuppression (ID 4, ID 7, ID 8, ID 9, ID 11) auf. Zwei Patienten/ Patientinnen erhielten jeweils die Kombination aus Azathioprin und einem TNF- Antikörper, eine Patientin erhielt Azathioprin und Prednisolon (10 mg), eine Patientin erhielt Azathioprin und eine weitere Patientin erhielt Prednisolon (15 mg). Eine CDI- Patientin (ID 24) mit abdominalen Schmerzen erhielt keine zusätzliche immunsuppressive Medikation. Ein CU- Patient (ID 10), der einen Gewichtsverlust beschrieb, erhielt als Add- on Therapie Prednisolon (20 mg) und Azathioprin. Ein CU- Patient (ID 5/6), der unter einer vorübergehenden Glutensensitivität litt, durchlief den FMT Zyklus wiederholt. Dieser Patient erhielt in keinem Zyklus eine Add- on Therapie mit einem immunsuppressiven Medikament.

Langzeitnebenwirkungen

Die beschriebenen Fälle von Blähungen zeigten sich bei drei CU- Patienten/ Patientinnen (ID 4, ID 14, ID 26). Diese erhielten als Add- on Therapie in zwei Fällen jeweils Prednisolon (20 mg und 15 mg) und im dritten Fall Azathioprin und einen TNF- Antikörper. Ein CU- Patient (ID 10) mit beschriebener Stenose erhielt als Add- on Therapie einen TNF- Antikörper. Bei diesem Patienten fand sich später histologisch eine DALM. Der zweite Patient mit einer Stenose wurde als Add- on Therapie mit Prednisolon (37,5 mg) behandelt. Eine CDI- Patientin (ID 24) mit Reizdarm ähnlichen Symptomen nach FMT erhielt zum Zeitpunkt der FMT keine immunsuppressive Therapie. Ebenso wie der CU- Patient (ID 5/6) mit vorübergehender Glutensensitivität.

5 Diskussion

5.1 Sicherheitsdaten

5.1.1 Kurzzeitnebenwirkungen

Die ermittelten Kurzzeitnebenwirkungen decken sich mit den aus der Literatur bereits bekannten Nebenwirkungen. Dabei handelt es sich um vorübergehenden Temperaturanstieg, Bauchschmerzen sowie Blähungen. [86] Gewichtsverlust und vorübergehende Glutensensitivität als FMT Nebenwirkungen konnten in der aktuellen Literatur nicht gefunden werden. Allerdings wurde eine Gewichtszunahme nach FMT beschrieben, nachdem einer CDI- Patientin Stuhl einer übergewichtigen Spenderin appliziert wurde. [87] Der Sachverhalt der Gewichtsbeeinflussung durch die Mikrobiota ist bereits im Tierversuch beschrieben worden. [88]

5.1.2 Immunsuppression/ Multimorbidität

Zudem konnte eine hohe Sicherheit bezüglich der Nebenwirkungen der FMT bei einer fortlaufenden Immunsuppression gezeigt werden. Betrachtet man alle Patienten-/ Patientinnen-Fälle (n=33) und alle verabreichten FMT (n=94) erhielten etwa 72,8% der Patienten/ Patientinnen mindestens eine fortlaufende Immunsuppression (n=24/33). Bei zwei Patienten mit laufender Immunsuppression kam es direkt nach FMT zu einem selbstlimitierenden Temperaturanstieg. Es zeigten sich keine schweren Komplikationen. Auch bei multimorbiden Patienten/ Patientinnen, TeilnehmerInnen nach Stammzelltransplantation oder Organtransplantation zeigten sich keine schweren Nebenwirkungen. Es konnten auch im Rahmen dieser Arbeit keine Infektionen, welche auf die FMT zurückzuführen waren, beobachtet werden. Dies deckt sich mit bereits vorhandener Literatur. [89] In der Literatur beschriebene Aspirationspneumonien durch Sedierung oder die Applikationsroute [37] [38] zeigten sich hier nicht. Eine Applikation in den unteren GI- Trakt scheint daher zu bevorzugen.

5.1.3 Langzeitnebenwirkungen

Der Endpunkt des Follow- up wurde zum 15.10.2014 festgelegt. Als ermittelte Langzeitnebenwirkungen sind Blähungen und eine erhöhte Glutensensitivität zu nennen. Auch Symptome eines Reizdarmsyndromes sind bei einer CDI- Patientin aufgetreten. Die Symptome des

Reizdarmes sind in einem möglichen Zusammenhang zur CDI zu sehen und nicht sicher auf die FMT zurückzuführen. In einer Publikation von Sethi et al. wird die signifikante Häufung postinfektiöser Reizdarm- Erkrankungen nach einer CDI beschrieben. Die Inzidenz des Reizdarmsyndromes nach CDI wird dort mit 12,2% angegeben. [90] Der aufgetretene Fall einer DALM, wurde als Ursache der langen Krankheitsaktivität bei CU begründet und ist als Komplikation der CU bekannt. [91] Daher wurde dieses Ereignis nicht als Folge der FMT betrachtet. Derzeit wurde in der Literatur noch keine Stenose als Folge der FMT beschrieben. Dennoch ist eine mögliche Fibrose bei vorübergehender Permeabilitätssteigerung (CRP Anstieg und temporäre Zeichen einer systemischen Entzündung) durch die FMT nicht völlig auszuschließen und bleibt kritisch zu beobachten. In weiteren Studien wird sich zeigen müssen, ob die Stenosen als Langzeitfolge der CU zu bewerten sind oder, ob vermehrt Stenosen nach FMT auftreten. Stenosen, Strikturen und Fibrosierungen sind für die CU als Komplikation in der Literatur beschrieben worden. [92]

5.1.4 Sicherheit bei koloskopischer Applikation

Es wurden keine Ereignisse beobachtet, welche durch die Art der Applikation ausgelöst wurden. Im Gegensatz dazu gibt es mehrere Publikationen, die solche Ereignisse beschreiben (Darmperforation [93], Aspiration bei Koloskopie [36] (siehe Kapitel 1.1.1, „Bisherige bekannte Komplikationen der Fäkalen Mikrobiota Therapie“, S. 9).

5.1.5 Sicherheit der Fäkalen Mikrobiota Therapie im Vergleich zur Kolektomie

Besonders bei fulminanten Erkrankungen (fulminante CDI oder Antibiotika assoziierte Kolitis) erzielt die FMT gute Ergebnisse. Das Nebenwirkungsspektrum zeigte sich als gering und bietet eine sinnvolle und risikoärmere Therapieoption, als die notfallmäßige totale Kolektomie. Für die notfallmäßige totale Kolektomie bei CU- Patienten/ Patientinnen ist eine Mortalität nach 30 Tagen post OP mit 5,2% in der aktuellen Literatur zu finden. [94] Für die schwere CDI mit notfallmäßiger totaler Kolektomie und endständigem Ileostoma beträgt die 30-Tages- Mortalität nach einer Metaanalyse von Bhangu et al. 41,3%. [95]

5.1.6 Laborparametrische Überprüfung einer erhöhten Darmpermeabilität

Zeichen einer erhöhten Darmpermeabilität mit einer gesteigerten systemischen Entzündungsreaktion (CRP, IL-6 und Calprotectin Anstieg [93]) konnten einen Tag nach der FMT dokumentiert werden. Die Entzündungswerte waren jedoch im Studienverlauf im Mittel rückläufig und klinisch wurde keine medikamentöse Intervention notwendig. Es zeigte sich zudem kein erhöhter intestinaler Verlust von Kalium oder Albumin nach FMT- Applikation.

5.2 Wirksamkeit durch die koloskopische Applikation

Die koloskopische Applikation erwies sich bei der CDI und Koliden anderer Genese als wirkungsvoll. Auch bei der CU ist diese Form der Applikation sinnvoll, denn zusätzlich zur Applikation kann eine endoskopische Beurteilung der Krankheitsaktivität stattfinden. Obwohl die Vorbereitung der Patienten/ Patientinnen mittels osmotischem Laxantium aufwendig ist, ist dieser Ansatz für das Anwachsen der Mikrobiota eventuell sogar besser. Die Vermutung, dass eine Darmreinigung den Darm zusätzlich von Pathogenen reinigt, lässt sich auch in einer Publikation von Malnick et al. finden. [29] Auch Harrell et al. unterstützt diese Vermutung. Durch eine PEG Lavage wurde bei gesunden Probanden die Zusammensetzung, insbesondere die Vielfältigkeit (Diversity), der Mukosa- adherenten Mikrobiota verändert. [96] Besonders bei den Colitis ulcerosa Patienten/ Patientinnen könnte durch diese Darmreinigung, antibiotischer Vortherapie und mehrfach verabreichter FMT zumindest vorübergehend ein Mikrobiom erzeugt werden, welches zur Remissionserhaltung beiträgt. Zudem wurden, wie im vorangegangenen Abschnitt (siehe Kapitel 5.1.4) beschrieben, keine Komplikationen durch die koloskopische Applikation beobachtet.

5.3 Wirksamkeit der Fäkalen Mikrobiota Therapie bei verschiedenen Krankheitsbildern

5.3.1 Wirksamkeit bei *Clostridium difficile* Infektion

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit bezüglich der Heilungsraten nach FMT bei CDI (n=6/7, 85,7%) decken sich weitgehend mit den Ergebnissen aus anderen Studien. Hier wird die Heilungsrate bei CDI mit circa 90% angegeben. [25] Bei einmaliger nasoduodenaler Applikation konnten Heilungsergebnisse von 81% beschrieben werden. [23] Bei den Ergebnissen dieser Diplomarbeit sollte die geringe ausgewertete Fallzahl (n=7) berücksichtigt werden. Lediglich

bei einer CDI- Patientin (n=1/6) konnte keine Ausheilung erzielt werden. Diese Patientin war aufgrund ihrer Erkrankung bereits in anderen gastroenterologischen Instituten vorstellig und wurde auch dort bereits mehrfach erfolglos mit der fäkalen Mikrobiom Therapie behandelt.

5.3.2 Wirksamkeit bei Koliden anderer Genese (nicht- infektiös)

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit zeigen, dass die FMT auch bei anderen Koliden sinnvoll eingesetzt werden kann. Bei einer von zwei Patientinnen konnte durch die FMT die bestehende Kolitis ausheilen. Hierbei handelte es sich um die Patientin mit Antibiotika assoziierter Kolitis, bei der durch die FMT klinisch ein Sistieren der Diarrhoen erzielt werden konnte. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Fallstudie aus Finnland. Dort erkrankte ein Patient nach einer Antibiotika- Einnahme an einer Kolitis nicht- infektiöser Genese. Im Vorfeld wurde bei diesem Patienten bereits eine FMT bei CDI erfolgreich durchgeführt. Aufgrund einer Sinusitis erhielt der Patient eine antibiotische Therapie, wodurch eine chronische Diarrhoe, mit endoskopisch nachweisbarer Kolitis, ausgelöst wurde. Nach einer weiteren FMT, mit gleichbleibendem Spender, sistierte auch hier die Diarrhoe. Außerdem verdeutlicht die Fallstudie aus Finnland, dass sich das Mikrobiom im Empfänger Tage und Monate nach der FMT weiter verändert und kein statisches System entsteht. [97]

5.3.3 Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa

Die bisherige Datenlage zur Wirksamkeit der FMT bei CU- Patienten/ Patientinnen ist widersprüchlich. In einer bereits 2013 publizierten Studie von Kump et al. aus Graz konnte bei CU- Patienten/ Patientinnen mit einmaliger FMT nur eine vorübergehende Mikrobiom- Veränderung mittels Mikrobiom- Analyse nachgewiesen werden. Eine Remission konnte in dieser Studie nicht erzielt werden. [5] Auch in einer prospektiven Studie von Damman et al. konnten temporäre Veränderungen der Mikrobiota nach FMT gezeigt werden. Hier wurde sieben CU- Patienten/ Patientinnen ohne antibiotische Vortherapie und ohne Immunsuppression einmalig koloskopisch eine FMT appliziert. Ein Patient/eine Patientin (n=1/7) konnte zwischen zwei und drei Monate in Remission gehalten werden. Bei diesem Patienten/ dieser Patientin zeigte sich ein deutliches Anwachsen der SpenderInnen Mikrobiota (bis zu 50% Spenderübereinstimmung in der vierten Woche nach FMT). Dieser Effekt war jedoch nur temporär und ab dem dritten Monat nach FMT rückläufig. Ein Trend zur klinischen, endoskopischen, histologischen und laborchemischen Verbesserung (Calprotectin) konnte beobachtet werden, war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Hypothese, dass ein Studiendesign mit zusätzlicher Antibiotikagabe, fortlaufender Immunsuppression und

mehrfacher Gabe der FMT günstigere Ergebnisse erzielen könnte, wurde gestellt. [93] Die FMT kann bei einigen CU- Patienten/ Patientinnen eine Verbesserung oder sogar Remission bewirken. Dies zeigt auch eine aktuelle Studie von Moayyedi et al. [98]. Unbeantwortet bleibt allerdings die Frage, für welche Personen dies zutrifft (siehe Kapitel 5.9).

5.3.4 Wirksamkeit bei einmaliger Fäkaler Mikrobiota Therapie

Diese oben genannten Ergebnisse aus der Literatur unterstützen die Ergebnisse dieser Diplomarbeit für das CU- Patienten-/ Patientinnen- Kollektiv mit einmaliger FMT (n=6). Hier konnte bei keinem Patienten/ keiner Patientin eine klinische Remission nach 90 Tagen Studiendauer beobachtet werden. Lediglich bei 33% (n=2/6) der CU- Patienten/ Patientinnen mit einmaliger FMT konnte ein positives Ansprechen nach FMT verzeichnet werden. Hierbei handelte es sich um eine Mayo Score Verbesserung von 3 und 4 Punkten.

5.3.5 Wirksamkeit bei mehrfacher Fäkaler Mikrobiota Therapie

Bei Patienten/ Patientinnen mit mehrfacher FMT- Gabe scheint durch die mehrfache Gabe ein stabileres Mikrobiota- System aufgebaut werden zu können. Hier zeigten sich immerhin 47% der Patienten/ Patientinnen (n=7/15) mit einem positiven Ansprechen nach 90 Tagen Studiendauer. Bei 20% (n=3/15) konnte sogar eine vollständige Remission verzeichnet werden, die weit über 90 Tage Studiendauer anhielt (Maximum= 506 Tage zum Zeitpunkt des End- of- follow- up). Besonders betont werden sollte hierbei, dass auch eine endoskopische Beurteilung der Patienten/ Patientinnen durchgeführt wurde. Im Gegensatz dazu wurden in den meisten aktuellen Publikationen die Probanden nicht endoskopisch beurteilt. [25] Diese Ergebnisse decken sich annähernd mit Studienergebnissen von Cui et al. Hier konnte bei 57,1% (n=8/14) eine klinische Verbesserung der CU bei steroidabhängigen Patienten/ Patientinnen nach FMT beobachtet werden. 28,6% der Patienten/ Patientinnen (n=4/14) konnten eine Remission zwischen 3 und 18 Monaten erreichen. Das Besondere dieser genannten Studie ist, dass es sich um ein Step- up Protokoll handelte. Sprachten die Patienten/ Patientinnen nicht auf die erste FMT an, wurde diese wiederholt bzw. gegebenenfalls wiederholt und mit Steroiden kombiniert. Durch diese Methode konnten drei Patienten/ Patientinnen, welche bei der ersten FMT nicht ansprachen, profitieren. [89] Colman et al. konnten in einer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse jedoch keine Korrelation zwischen Wirksamkeit und Anzahl an verabreichten FMT darstellen. Eine klinische Remissionsrate von bis zu 22% ist beschrieben [86] und unterstützt die ausgewerteten Daten dieser Diplomarbeit bezüglich der Remissionsrate bei CU- Patienten/ Patientinnen.

5.4 Immunsuppression und Wirksamkeit

Die Ergebnisse zeigen, dass die FMT sich auch für immunsupprimierte und/oder multimorbide Patienten/ Patientinnen als sicher darstellt und sie decken sich mit bereits in der Literatur beschriebenen Ergebnissen (siehe Kapitel 5.1.2). Dies gilt sowohl für unser CDI bzw. Kolitis unklarer Genese Kollektiv als auch für das CU- Kollektiv. Das erfolgreiche Ausschleichen oder Reduzieren der fortgesetzten Kortisontherapie bei den CU- Patienten/ Patientinnen, wie in dieser Diplomarbeit beschrieben, lässt Hoffnung, dass durch ein ausreichend stabiles Mikrobiom zumindest Phasen der Remission erzielt werden können. Und, dass dieses auch bei Patienten/ Patientinnen mit langen steroidabhängigen Verläufen gilt.

5.5 Dauer der Wirksamkeit bei Colitis ulcerosa- Patienten/ Patientinnen

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit verdeutlichen auch, dass die FMT bei CU- Patienten/ Patientinnen derzeit wahrscheinlich keine dauerhafte Ausheilung bewirken kann. Lediglich ein Patient befand sich zum Zeitpunkt der telefonischen Visite ohne neuerlichen Schub und ohne fortlaufende Immunsuppression in Remission. Die Remissionsdauer dieses Patienten bildet für das Kollektiv der Responder bisher das Maximum an Wirkdauer (568 Tage nach erster FMT, 506 Tage nach letzter FMT). Die weiteren Ergebnisse zur Remissionsdauer deuten darauf hin, dass durch äußere Einflussfaktoren, wie z.B. die Einnahme eines Antibiotikums, die Homöostase der Mikrobiota gestört werden kann und es somit schnell zu einem erneuten Krankheitsschub kommen kann. Ein neuerlicher CU- Schub nach erfolgreicher Remission konnte beispielsweise bei einem Patienten nach Doxycyclin- Therapie bei Borreliose beobachtet werden. Auch in der Literatur werden neuerliche Mikrobiota Veränderung, trotz FMT, nach Antibiotika- Einnahmen beschrieben. [89] Satokari et al. zeigten diesen Sachverhalt der Labilität des Mikrobioms an einem Patienten/ Patientin mit nicht- infektiöser Antibiotika assoziierten Kolitis. 14 Monate nach erfolgreicher FMT zeigte sich nach drei Antibiotikazyklen eine erneute Vermehrung der Bacteroidetes, jedoch ohne klinische Manifestation. [97]

5.6 Beurteilung der laborchemischen Parameter/ Surrogatmarker

Die Auswertung der laborchemischen Messergebnisse zeigt, dass nach der FMT eine temporäre Entzündungsreaktion ausgelöst wird. Diese fällt bei Personen ohne Immunsuppression an Tag 3 laborchemisch (CRP) deutlicher auf als bei Patienten/ Patientinnen mit Immunsuppression. Im Verlauf ist diese Entzündungsreaktion rückläufig. Das Maxi-

mum der CRP-, Calprotectin- und IL- 6 Werte war im Mittel einen Tag nach FMT am höchsten. Die Hypothese einer kurzfristigen systemischen Inflammation durch gesteigerte Mukosapermeabilität lässt sich mit diesen Auswertungen in Einklang bringen. Auch in anderen Studien konnte dieser Trend des Anstiegs von Entzündungsparametern verzeichnet werden. [93] Bei immunsupprimierten Personen könnte durch eine gesteigerte Permeabilität und einer geringeren Immunabwehr klinisch eine Temperaturerhöhung imponieren (wie in dieser Arbeit bereits beschrieben). Der Trend zur Normalisierung der Calprotectin- Werte bei Patienten/ Patientinnen in Remission konnte in dieser Diplomarbeit ebenfalls beobachtet werden. Die beschriebene Calprotectin- Zunahme einen Tag nach FMT wurde auch in einer Studie von Damman et al. beschrieben. Hier wurde eine Woche nach FMT ein temporär hoher Calprotectin-Wert verzeichnet. [93] Die, in dieser Diplomarbeit bereits beschriebene, Erhöhung des Calprotectin- Wertes an Tag 3 könnte jedoch auch durch eine Biopsie- Entnahme an Tag 2 begründet werden und ist daher zu hinterfragen. (siehe Kapitel 4.2.5). Der Median der CRP- Werte sinkt bei Teil- Respondern und Patienten/ Patientinnen in Remission im Verlauf ab. An Tag 10/ 14 (je nach Kollektiv) konnten deutlich geringere Werte verzeichnet werden, als an Tag 3. Dieser Verlauf könnte hinweisgebend sein auf eine Stabilisierung des Mikrobioms bei mehrfachen Applikationen der FMT. Wodurch im Verlauf eine immer geringere Inflammation zu verzeichnen ist. Bei den Patienten/ Patientinnen, welche als Non- Responder eingestuft wurden, wurden innerhalb der 90 Tage höhere CRP Werte verzeichnet. Dies ist durch eine Zunahme der Krankheitsaktivität und nicht als Komplikation der FMT zu bewerten. CU- Patienten/ Patientinnen mit niedrigen Entzündungsparametern (CRP, IL-6, Calprotectin) bzw. laborparametrischen Zeichen einer geringen Krankheitsaktivität (Hb annähernd normwertig) an Tag 1, zeigten im Verlauf ein besseres Ansprechen auf die durchgeführte FMT. Patienten/ Patientinnen, die bereits mit hohen Entzündungswerten in die Studie einstiegen, zeigten häufig ein Nicht- Ansprechen oder sogar eine Verschlechterung der Grunderkrankung. Diese Laborparameter könnten daher im Verlauf von weiteren klinischen Studien als Surrogatmarker dienen.

5.7 Antibiotische Vortherapie

Bei rekurrenden CDI werden die zu behandelnden Personen mit Vancomycin oder Fidaxomicin vortherapiert. Diese antibiotische Therapie sollte vier Tage gegeben werden und 36 bis 48 Stunden vor der FMT abgesetzt werden. Dieses Vorgehen ist mittlerweile im Konsensus Paper empfohlen. [1] Die durchgeführte 10- tägige antibiotische Vortherapie der CU- Patienten/ Patientinnen soll das vorhandene gestörte Mikrobiom minimieren. Allerdings gibt es publizierte Metaanalysen, die zeigen, dass auch eine antibiotische Therapie bei CU- Patienten/ Patientinnen eine Remission bewirken kann. [71] [99] Zur Überprüfung der Wirksamkeit der FMT im Zusammenhang mit der antibiotischen Vortherapie sollten gezieltere

Studien durchgeführt werden. Ein möglicher Ansatz wäre beispielsweise ein Vergleich zweier Kollektive. Das eine CU- Patienten-/ Patientinnen- Kollektiv sollte nur mit Antibiotika behandelt werden, das andere Kollektiv mit Antibiotika und FMT.

5.8 Limitationen der Diplomarbeit

Als Limitationen in der Auswertung der Ergebnisse dieser Diplomarbeit sind folgende Punkte zu nennen: Die Tage der Blutabnahme und endoskopischen Kontrolluntersuchungen sowie FMT- Applikationen waren nicht immer einheitlich. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden daher Zeiträume zusammengefasst (siehe Kapitel 4.2.5). Außerdem galten für die Patienten/ Patientinnen mit einmaliger und mehrfacher FMT unterschiedliche Untersuchungstage. Dieser Aspekt bewirkt ebenfalls eine Verschlechterung der Vergleichbarkeit. Das Patienten-/ Patientinnen- Kollektiv ist im Allgemeinen sehr heterogen (Alter, Vorerkrankungen, Begleitmedikation). Das Fehlen einiger Labordaten sowie das Nicht- Erreichen einiger Patienten/ Patientinnen bei der telefonischen Visite stellt einen möglichen Schwachpunkt in der Datenauswertung dar.

5.9 Optimierung der Fäkalen Mikrobiota Therapie

Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit zeigen, dass eventuell Laborparameter wie CRP, IL-6 und Calprotectin als prädiktive Marker in der Behandlung der CU eingesetzt werden können, um so das Outcome einer FMT abzuschätzen. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass CU- Patienten/ Patientinnen mit laborchemisch geringen Entzündungswerten mehr durch die Therapie profitierten als Patienten/ Patientinnen mit hohen Entzündungswerten. Die Patienten/ Patientinnen sollten dabei im Vorfeld möglichst wenig Entzündungsparameter vorweisen. Dies könnte durch eine unterstützende Immunsuppression im Vorfeld erreicht werden. Die FMT kann dann, wie in dieser Diplomarbeit beschrieben, als Add- on Therapie appliziert werden. Die Befürchtung, dass eine FMT bei Immunsuppression zu hohe Gefahren mit sich bringt, konnten die Ergebnisse dieser Arbeit widerlegen. Über die Festlegung möglicher Cut- off- Werte der Entzündungsparameter sollte in Zukunft diskutiert werden. Zudem sollte eine Vergleichsstudie durchgeführt werden, um den Nutzen einer antibiotischen Vortherapie bei CU abzuschätzen. Konzepte bezüglich einer standardisierten „Booster“ oder „Step-up“ Therapie bei CU- Patienten/ Patientinnen sollten angedacht werden und einzelne Versuche dazu finden sich bereits in der Literatur. [90] Womöglich liegt die Wirksamkeit der FMT bei der Therapie der CU nicht in der, wie lange vermutet, perfekten SpenderInnen- Auswahl, sondern viel mehr in der sinnvollen Auswahl des Empfängers/ der Empfängerin.

In der derzeitigen Literatur tritt häufig die Frage nach dem idealen Spender/ der idealen Spenderin auf. Diese Frage spielt mit Sicherheit eine große Rolle und sollte in den nächsten Jahren mit Hilfe von Mikrobiom- Analysen näher untersucht werden. Dennoch bleibt auch die Frage nach dem/ der idealen EmpfängerIn. Die Ergebnisse dieser Diplomarbeit lassen die Vermutung zu, dass eine bessere EmpfängerInnen- Auswahl sowie ein standardisiertes Vorgehen das Therapie- Outcome wesentlich beeinflussen könnte. Im Falle der rekurrierenden CDI Therapie konnte keine weitere Optimierung an Hand der ausgewerteten Daten gesehen werden. Schwere Zwischenfälle traten auch bei multimorbiden oder immunsupprimierten CDI- Patienten/ Patientinnen nicht auf.

Literaturverzeichnis

- [1] Kump P, Krause R, Steininger C, Gröchenig H, Moschen A, Madl C, et al. Empfehlungen zur Anwendung der fäkalen Mikrobiotatransplantation „Stuhltransplantation“: Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT). *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2014 Dezember;52(12):1485–1492.
- [2] Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathology*. 2015;37:47–55.
- [3] Borody TJ, Paramsothy S, Agrawal G. Fecal Microbiota Transplantation: Indications, Methods, Evidence, and Future Directions. *Current Gastroenterology Reports*. 2013 August;15(8).
- [4] Hold GL. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(5):1192.
- [5] Kump PK, Gröchenig HP, Lackner S, Trajanoski S, Reicht G, Hoffmann KM, et al. Alteration of Intestinal Dysbiosis by Fecal Microbiota Transplantation Does not Induce Remission in Patients with Chronic Active Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2013 September;19(10):2155–2165.
- [6] Petrof EO, Khoruts A. From stool transplants to next-generation microbiota therapeutics. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1573–1582.
- [7] Jassoy C, Schwarzkopf A, Beutel M, Hof H, Keil G, Klein UF, et al. *Hygiene, Infektiologie, Mikrobiologie*. 2. Auflage. Thieme; 2013.
- [8] *Kurzlehrbuch medizinische Mikrobiologie und Immunologie: zur Vorbereitung auf das 1. Staatsexamen; mit 61 Tabellen*. Schattauer Verlag; 1999.
- [9] Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should We Standardize the 1,700-Year-Old Fecal Microbiota Transplantation? *The American Journal of Gastroenterology*. 2012 November;107(11):1755–1755.
- [10] Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S. Bacteriotherapy Using Fecal Flora: Toying With Human Motions. [Review]. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2004 Juli;38(6):475–483.

- [11] Eiseman B, Silen W, Bascom G, Kauvar A. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*. 1958 November;44(5):854–859.
- [12] Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology*. 2015 Juli;149(1):223–237.
- [13] Ostaff MJ, Stange EF, Wehkamp J. Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology: Homeostasis in the gut. *EMBO Molecular Medicine*. 2013 Oktober;5(10):1465–1483.
- [14] Hur KY, Lee MS. Gut Microbiota and Metabolic Disorders. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2015;39(3):198.
- [15] DuPont AW, DuPont HL. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2011 August;8(9):523–531.
- [16] van Nood E, Speelman P, Nieuwdorp M, Keller J. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014 Januar;30(1):34–39.
- [17] Wehkamp et al. *The Intestinal Barrier in Health and Chronic Inflammation - Current Understanding and Implications for Future Therapeutic Intervention*. Germany: Falk Foundation e.V.; 2013.
- [18] Högenauer C. *Clostridium difficile-Infektion: Prävention, Diagnose, Therapie*. 2. Auflage. UNI-MED science. Bremen; London; Boston, Mass: UNI-MED-Verl; 2014.
- [19] Fuchs G. *Allgemeine Mikrobiologie*. Georg Thieme Verlag; 2014.
- [20] Levin SA, Carpenter SR, Godfray HCJ, Kinzig AP, Loreau M, Losos JB, et al. *The Princeton Guide to Ecology*. Princeton University Press; 2009.
- [21] Walia R, Garg S, Song Y, Girotra M, Cuffari C, Fricke WF, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in 2 children with recurrent *Clostridium difficile* infection and its impact on their growth and gut microbiome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014 November;59(5):565–570.
- [22] Song Y, Garg S, Girotra M, Maddox C, von Rosenvinge EC, Dutta A, et al. Microbiota Dynamics in Patients Treated with Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *PLoS ONE*. 2013 November;8(11):e81330.
- [23] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *New England Journal of Medicine*. 2013 Januar;368(5):407–415.

- [24] Solari PR, Fairchild PG, Noa LJ, Wallace MR. Tempered Enthusiasm for Fecal Transplant. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Juli;59(2):319–319.
- [25] Rossen NG. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(17):5359.
- [26] Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic Review of Intestinal Microbiota Transplantation (Fecal Bacteriotherapy) for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 November;53(10):994–1002.
- [27] Högenauer C, Kump PK, Krause R. Tempered Enthusiasm for Fecal Transplantation? *Clinical Infectious Diseases*. 2014 November;59(9):1348–1349.
- [28] Lee CH, Belanger JE, Kassam Z, Smieja M, Higgins D, Broukhanski G, et al. The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014 August;33(8):1425–1428.
- [29] Malnick S, Melzer E. Human microbiome: From the bathroom to the bedside. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015 August;6(3):79–85.
- [30] Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, Arkkila PET. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection - an observational cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015 Januar;41(1):46–53.
- [31] Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized Frozen Preparation for Transplantation of Fecal Microbiota for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2012 Mai;107(5):761–767.
- [32] 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 November;312(17):1772.
- [33] Fecal Transplants for Ulcerative Colitis interview with Michael Hurst - YouTube;. Eingesehen am 08.07.2015. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=jPnbx4PP-Zw>.
- [34] Swaminath A. The Power of Poop: Patients Getting Ahead of Their Doctors Using Self-Administered Fecal Transplants. *The American Journal of Gastroenterology*. 2014 Mai;109(5):777–778.

- [35] Zipursky JS, Sidorsky TI, Freedman CA, Sidorsky MN, Kirkland KB. Patient Attitudes Toward the Use of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Dezember;55(12):1652–1658.
- [36] Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, et al. Fecal Microbiota Transplant for Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Immunocompromised Patients. *The American Journal of Gastroenterology*. 2014 Juli;109(7):1065–1071.
- [37] Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 Juli;61(1):136–137.
- [38] Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, Wang J, Machiels K, Sabino J, et al. Donor Species Richness Determines Faecal Microbiota Transplantation Success in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016 April;10(4):387–394.
- [39] Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* Colitis: Case Series Involving 18 Patients Treated with Donor Stool Administered via a Nasogastric Tube. *Clinical Infectious Diseases*. 2003 März;36(5):580–585.
- [40] Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013 April;108(4):500–508.
- [41] Potakamuri L, al L, Maheshwari A, et al. Effectiveness of fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: Community hospital experience. 2013;(108):S175–S175.
- [42] Schwartz M, Gluck M, Koon S. Norovirus Gastroenteritis After Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of *Clostridium difficile* Infection Despite Asymptomatic Donors and Lack of Sick Contacts. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013 August;108(8):1367–1367.
- [43] Kuijper EJ, van Dissel JT. Spectrum of *Clostridium difficile* infections outside health care facilities. *Canadian Medical Association Journal*. 2008 September;179(8):747–748.
- [44] Britton RA, Young VB. Role of the Intestinal Microbiota in Resistance to Colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology*. 2014 Mai;146(6):1547–1553.
- [45] Ley RE. Harnessing Microbiota to Kill a Pathogen: The sweet tooth of *Clostridium difficile*. *Nature Medicine*. 2014 März;20(3):248–249.

- [46] Clostridium difficile RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte. Epidemiologisches Bulletin. 2009 Juni;(24).
- [47] Imöhl M. Labormedizin pocket. 2. Auflage. Grünewald: Börm Bruckmeier; 2005.
- [48] Thalhammer F, Weiss G. Clostridium- difficile- Infektion (CDI) - Prävention, Diagnostik, Therapie. Supplementum zur Österreichischen Ärztezeitung. 2014;.
- [49] Grube R, Heinlein W, Scheffer H, Rathmayer M, Schepp W, Lohse A, et al. Ökonomische Auswirkungen einer Clostridium-difficile-Enterokolitis in deutschen Krankenhäusern auf der Basis von DRG-Kostendaten. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2015 Mai;53(05):391–397.
- [50] Konijeti GG, Sauk J, Shrimel MG, Gupta M, Ananthakrishnan AN. Cost-effectiveness of Competing Strategies for Management of Recurrent Clostridium difficile Infection: A Decision Analysis. Clinical Infectious Diseases. 2014 Juni;58(11):1507–1514.
- [51] Ng KM, Ferreyra JA, Higginbottom SK, Lynch JB, Kashyap PC, Gopinath S, et al. Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. Nature. 2013 September;502(7469):96–99.
- [52] Herold G. Innere Medizin 2014. Köln: Herold; 2014.
- [53] Pschyrembel klinisches Wörterbuch: Mit klinischen Syndromen und Nomina Anatomica. Walter de Gruyter; 1986.
- [54] Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology. 2004 Mai;126(6):1504–1517.
- [55] Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut. 1996 November;39(5):690–697.
- [56] Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. Journal of Crohn's and Colitis. 2013 Mai;7(4):322–337.
- [57] Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, Bachmaier G, Högenauer C, Hauer AC, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: A population-based study. Journal of Crohn's and Colitis. 2013 Februar;7(1):58–69.
- [58] Stange EF. Colitis ulcerosa - Morbus Crohn. Auflage: 4., neubearbeitete Auflage. Bremen; London; Boston, Mass: Uni-Med Verlag Ag; 2013.

- [59] Long M, Ponder. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology*. 2013 Juli;p. 237.
- [60] Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(6):417–429.
- [61] Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet*. 2007 Mai;369(9573):1627–1640.
- [62] Orel R. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(33):11505.
- [63] Yamamoto-Furusho JK, Podolsky DK. Innate immunity in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007 November;13(42):5577–5580.
- [64] Khalili H, Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Richter JM, Fuchs CS, Chan AT. Early Life Factors and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Adulthood: Inflammatory Bowel Diseases. 2013 März;19(3):542–547.
- [65] Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004 November;80(5):1342–1352.
- [66] Böcker W, Denk H, Heitz PU. *Pathologie*. 3. Auflage. München; Jena: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2004.
- [67] Dignass A, Preiß J, Aust D, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2011 September;49(09):1276–1341.
- [68] Baumgart D. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Deutsches Arzteblatt International*. 2009 Februar;106(8):123–33.
- [69] Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Juni;55(6):749–753.
- [70] Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2008 Dezember;14(12):1660–1666.
- [71] Bernstein CN. Antibiotics, Probiotics and Prebiotics in IBD. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2014;79:83–100.

- [72] Thomas A, Lodhia N. Advanced Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Guide for the Primary Care Physician. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2014 May;27(3):411–420.
- [73] Schaps KPW, Kessler O, Fetzner U. *Das Zweite - Kompakt: Innere Medizin*. Springer-Verlag; 2007.
- [74] Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TIA. Overall and Cause-Specific Mortality in Ulcerative Colitis: Meta-analysis of Population-Based Inception Cohort Studies. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007 März;102(3):609–617.
- [75] Wang R, Leong R. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: A review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2014 Juli;20(27):8783–9.
- [76] Prenzler A, Bokemeyer B, Mittendorf T, Schulenburg JMGvd. Kosten der Colitis ulcerosa - eine Kalkulation aus der Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2010 Februar;135(07):281–286.
- [77] Blumenstein I, Tacke W, Filmann N, Zosel C, Bock H, Heuzeroth V, et al. Integrierte Versorgung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im Rhein-Main-Gebiet: Ergebnisse der ersten integrierten Versorgung CED in Deutschland. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2013 Mai;51(07):613–618.
- [78] Chen WX. Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(42):15657.
- [79] Fite A, Macfarlane S, Furrie E, Bahrami B, Cummings JH, Steinke DT, et al. Longitudinal Analyses of Gut Mucosal Microbiotas in Ulcerative Colitis in Relation to Patient Age and Disease Severity and Duration. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013 März;51(3):849–856.
- [80] Varela E, Manichanh C, Gallart M, Torrejón A, Borrueal N, Casellas F, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013 Juli;38(2):151–161.
- [81] Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, Suda W, Nagano Y, Nishikawa H, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013 Juli;500(7461):232–236.
- [82] Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2011 April;106(4):661–673.

- [83] Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007 Juli;448(7152):427–434.
- [84] Gressner AM, Arndt T. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Springer-Verlag; 2013.
- [85] Laborlexikon: Calprotectin;. Eingesehen am 14.02.2016. Available from: <http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/c/Calprotectin.htm>.
- [86] Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014 September;.
- [87] Alang N, Kelly CR. Weight Gain After Fecal Microbiota Transplantation. *Open Forum Infectious Diseases*. 2015 Februar;2(1):ofv004–ofv004.
- [88] Rosenbaum M, Knight R, Leibel RL. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2015 September;26(9):493–501.
- [89] Cui B, Li P, Xu L, Zhao Y, Wang H, Peng Z, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis. *Journal of Translational Medicine*. 2015 September;13(1).
- [90] Sethi S, Garey KW, Arora V, Ghantaji S, Rowan P, Smolensky M, et al. Increased rate of irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders after *Clostridium difficile* infection. *Journal of Hospital Infection*. 2011 Februar;77(2):172–173.
- [91] Neumann H, Vieth M, Langner C, Neurath M, Mudter J. Cancer risk in IBD: How to diagnose and how to manage DALM and ALM. *World J Gastroenterol*. 2011 Juli;17(27):3184–91.
- [92] Gordon IO, Agrawal N, Goldblum JR, Fiocchi C, Rieder F. Fibrosis in Ulcerative Colitis: Mechanisms, Features, and Consequences of a Neglected Problem. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014 November;20(11):2198–2206.
- [93] Damman CJ, Brittnacher MJ, Westerhoff M, Hayden HS, Radey M, Hager KR, et al. Low Level Engraftment and Improvement following a Single Colonoscopic Administration of Fecal Microbiota to Patients with Ulcerative Colitis. *PLoS ONE*. 2015 August;10(8):e0133925.
- [94] Tottrup A, Erichsen R, Svaerke C, Laurberg S, Srensen HT. Thirty-day mortality after elective and emergency total colectomy in Danish patients with inflammatory bowel disease: a population-based nationwide cohort study. *BMJ Open*. 2012 April;2(2):e000823–e000823.

- [95] Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A, Torrance A, Singh P, on behalf of the West Midlands Research Collaborative. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *British Journal of Surgery*. 2012 November;99(11):1501–1513.
- [96] Harrell L, Wang Y, Antonopoulos D, Young V, Lichtenstein L, Huang Y, et al. Standard Colonic Lavage Alters the Natural State of Mucosal-Associated Microbiota in the Human Colon. *PLoS ONE*. 2012 Februar;7(2):e32545.
- [97] Satokari R, Fuentes S, Mattila E, Jalanka J, de Vos WM, Arkkila P. Fecal Transplantation Treatment of Antibiotic-Induced, Noninfectious Colitis and Long-Term Microbiota Follow-Up. *Case Reports in Medicine*. 2014;2014:1–7.
- [98] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2015 Juli;149(1):102–109.e6.
- [99] Kerman D, Deshpande A. Gut Microbiota and Inflammatory Bowel Disease: The Role of Antibiotics in Disease Management. *Postgraduate Medicine*. 2014 Juli;126(4):7–19.
- [100] Manz M, Michetti P, Seibold F, Rogler G, Beglinger C. Treatment algorithm for moderate to severe ulcerative colitis. *Swiss Medical Weekly*. 2011 Juni;141.

Anhang

Clostridien Patientenkollektiv

Name:

Geburtsdatum:

Datum der letzten Stuhltransplantation:

Datum der Befragung:

Clostridien Erkrankung

Befinden aktuell bzgl. Erkrankung bzw. STX	
Erneute Durchfallerkrankung?	keine Angabe weitere Angaben:
Clostridien Nachweis erneut positiv?	Nein
Datum des Nachweises	
Therapie der Erkrankung?	

Medikation

Sonstige AB Therapien seit letzter Stuhltransplantation?	
Grund der Einnahme	
Dauer der Einnahme	
Nebenwirkungen (GI)	

Sicherheitsaspekte

Neue Erkrankungen aufgetreten? (AI, TU, DM, Hypertonie oder ähnliches) Mit neuer Medikation?	
Probleme innerhalb der ersten 14 Tage post STX	keine Angabe weitere Angaben:
Krankenhausaufenthalte seit STX	keine Angabe
Ursache des Aufenthaltes	
Datum	TT.MM.JJJJ

CU Patientenkollektiv

Name:

Geburtsdatum:

Datum der letzten Stuhltransplantation:

Datum der Befragung:

CU Erkrankung mit **Nicht- Ansprechen** auf STX

Sonstige Therapie nach Versagen der STX (z.B. Colectomie)		
Besserung durch diese Therapie		keine Angabe
Aktivität	Stuhlfrequenz	
	Blutbeimengung	
	Stuhlkonsistenz	
Aktuelle Therapie		
Krankenhausaufhalte seit STX (CU bedingt)		keine Angabe
	Anzahl	
	Dauer	keine Angabe weitere Angaben:
	Grund	a

Sicherheitsaspekte

Neue Erkrankungen aufgetreten? (AI, TU, DM, Hypertonie oder ähnliches) Mit neuer Medikation?	
Probleme innerhalb der ersten 14 Tage post STX	keine Angabe weitere Angaben:
Krankenhausaufenthalte seit STX (nicht CU bedingt)	keine Angabe
Ursache des Aufenthaltes	
Datum	TT.MM.JJJJ

CU Patientenkollektiv

Name:

Geburtsdatum:

Datum der letzten Stuhltransplantation:

Datum der Befragung: TT.MM.JJJJ

CU Erkrankung mit **Ansprechen** auf STX

Befinden aktuell bzgl. Erkrankung bzw. STX		
Aktivität	Stuhlfrequenz	
	Blutbeimengung	
	Stuhlkonsistenz	
Zusätzliche Medikation seit STX		keine Angabe weitere Angaben:
Zwischenzeitliche Schübe seit STX?		keine Angabe weitere Angaben:
Krankenhausaufhalte seit STX (CU bedingt)		keine Angabe
	Anzahl	
	Dauer	keine Angabe weitere Angaben:
	Grund	
AB Therapie seit letzter STX		keine Angabe
	Grund	
	Dauer	
	Nebenwirkungen (GI)	

Sicherheitsaspekte

Neue Erkrankungen aufgetreten? (AI, TU, DM, Hypertonie oder ähnliches) Mit neuer Medikation?	
Probleme innerhalb der ersten 14 Tage post STX	keine Angabe weitere Angaben:
Krankenhausaufenthalte seit STX (nicht CU bedingt)	keine Angabe
Ursache des Aufenthaltes	