

Diplomarbeit

**Therapeutische Beeinflussung des
Darmmikrobioms bei chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen**

eingereicht von

Sabrina Kraxner

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie, Otto Loewi Forschungszentrum

unter der Anleitung von

**Univ. FÄ Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ.med.univ. Aitak Farzi, PhD.
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Rudolf Schicho**

Graz, am 29.11.2022

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 29.11.2022

Sabrina Kraxner eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich auf meinem Weg und während des Studiums und des Schreibens dieser Diplomarbeit motiviert und unterstützt haben.

In erster Linie möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitbetreuerin Univ. FÄ Priv.-Dozⁱⁿ. Drⁱⁿ.med.univ. Aitak Farzi, PhD. für die Unterstützung und Geduld beim Erstellen dieser Arbeit bedanken!

Ebenso bedanke ich mich bei Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.rer.nat. Rudolf Schicho für das Mitwirken als Zweitbetreuer!

Ein weiterer Dank geht an meine Freundinnen, die ich während des Studiums kennenlernen durfte: Danke an all die schönen gemeinsamen Erlebnisse, die gegenseitige Unterstützung und den Spaß – ohne euch wäre die Studienzeit nur halb so schön gewesen.

Ebenso möchte ich mich bei meinem Freund bedanken, der immer unterstützend an meiner Seite steht und mich besonders motiviert hat, die Arbeit zu verfassen. Danke auch für das Korrekturlesen!

Zu guter Letzt geht der größte Dank an meine Familie und besonders an meine Eltern, denn sie haben es mir ermöglicht, mein Wunschstudium zu beginnen und erfolgreich zu beenden. Ohne deren Unterstützung in jeglicher Hinsicht hätte ich mein Ziel nicht so einfach erreichen können – Danke für alles!

„Der Darm ist der Vater aller Trübsal“

*Hippokrates von Kos,
460 - ca. 370 v. Chr.*

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis.....	iv
Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis.....	x
Tabellenverzeichnis.....	xi
Zusammenfassung.....	xii
Abstract.....	xiv
1 Einleitung	1
1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)	2
1.1.1 Definition und Pathogenese.....	2
1.1.2 Inzidenzen in Europa	2
1.1.3 Risiko für weitere Erkrankungen und Komplikationen.....	3
1.1.4 Colitis ulcerosa (CU).....	3
1.1.4.1 Risikofaktoren	3
1.1.4.2 Symptomatik	4
1.1.4.3 Extraintestinale Manifestationen	5
1.1.4.4 Differenzialdiagnosen.....	5
1.1.4.5 Montreal-Klassifikation	5
1.1.4.6 Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität.....	7
1.1.5 Morbus Crohn (MC)	8
1.1.5.1 Risikofaktoren	8
1.1.5.2 Symptomatik	9
1.1.5.3 Differenzialdiagnosen.....	9
1.1.5.4 Extraintestinale Manifestationen	9
1.1.5.5 Montreal-Klassifikation	10
1.1.5.6 Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität.....	11
1.1.6 Diagnostik.....	13
1.1.6.1 Endoskopischer und histologischer Befund der Colitis ulcerosa	14
1.1.6.2 Endoskopischer und histologischer Befund des Morbus Crohn	15
1.1.7 Medikamentöse Therapieoptionen.....	15
1.1.7.1 Antiphlogistika	15

1.1.7.2	Immunsuppressiva	17
1.1.7.3	Biologika.....	18
1.1.7.4	Antibiotika.....	19
1.1.7.5	Weitere Medikamentengruppen	19
1.1.8	Operativer Therapieansatz	20
1.2	Das Mikrobiom des Darms	21
1.2.1	Zusammensetzung	21
1.2.2	Verteilung im Gastrointestinaltrakt	23
1.2.3	Einteilung in Enterotypen – sinnvolle Vorgehensweise?.....	26
1.2.4	Funktion.....	26
1.2.4.1	Metabolismus - Übersicht.....	27
1.2.4.2	Metabolismus - Die kurzkettigen Fettsäuren	28
1.2.4.3	Biologische Barriere und Immunmodulation.....	29
1.3	Exkurs: Das angeborene Immunsystem	33
1.4	Exkurs: Das erworbene Immunsystem.....	34
1.5	Das Mikrobiom des Darms bei Patient*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung	36
1.5.1	Gestörtes Mikrobiom.....	36
1.5.2	Veränderung der Bakterien-Zusammensetzung	37
1.5.3	Verminderte Produktion kurzkettiger Fettsäuren.....	38
1.5.4	Genetische Prädisposition	39
1.5.5	Einfluss der Ernährung	39
1.5.6	Einflussgebende Umweltfaktoren auf das Mikrobiom	40
1.5.7	Auswirkung auf die Immunmodulation und die epitheliale Barriere... 40	
1.6	Maße für die Artenvielfalt	43
1.6.1	Alpha-Diversität	43
1.6.2	Beta-Diversität	43
1.7	Probiotika	44
1.7.1	Definition.....	44
1.7.2	Bakterienarten	44
1.7.3	Herstellung	46
1.7.4	Rezepturen und deren Eigenschaften	46
1.7.5	Wirkung	46
1.7.6	Sicherheit.....	47

1.8	Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)	49
1.8.1	Sinn und Zweck	49
1.8.2	Erfolg bei <i>Clostridium-difficile</i> -Infektionen	49
1.8.3	Verfahren	49
1.8.4	Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH)	50
2	Material und Methoden	51
3	Ergebnisse	52
3.1	Probiotika	52
3.1.1	Zhang et al., systematische Metaanalyse, 2021	52
3.2	Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)	55
3.2.1	Colitis ulcerosa	55
3.2.1.1	Crothers et al., 2021, USA	55
3.2.1.2	Sood et al., 2019, Indien	57
3.2.1.3	Paramsothy et al., 2019, Australien	59
3.2.1.4	Moayyedi et al., 2015, Kanada	60
3.2.1.5	Costello et al., 2019, Australien	62
3.2.1.6	Rossen et al., 2015, Niederlande	64
3.2.1.7	Schierová et al., 2020, Tschechien	66
3.2.1.8	Fang et al., 2021, China	68
3.2.1.9	Chu et al., 2019, USA	70
3.2.1.10	Ishikawa et al., 2016, Japan	71
3.2.1.11	Kump et al., 2017, Österreich	73
3.2.1.12	Jacob et al., 2017, USA	75
3.2.1.13	Chen et al., 2020, China	77
3.2.1.14	Damman et al., 2015, Großbritannien	78
3.2.1.15	Nishida et al., 2017, Japan	80
3.2.1.16	Kunde et al., 2013, USA	81
3.2.1.17	Uygun et al., 2017, Türkei	82
3.2.1.18	Suskind et al., 2014, USA	83
3.2.2	Morbus Crohn	91
3.2.2.1	Sokol et al., 2020, Frankreich	91
3.2.2.2	Yang et al., 2020, China	93
3.2.2.3	Xiang et al., 2020, China	95

3.2.2.4	He et al., 2017, China	97
3.2.2.5	Wang et al., 2018, China.....	98
3.2.2.6	Li et al., 2019, China	99
3.2.2.7	Suskind et al., 2015, USA	101
4	Diskussion.....	107
4.1	Probiotika.....	107
4.2	FMT.....	109
5	Konklusion.....	119
6	Literaturverzeichnis	121

Abkürzungen

16SrRNA	16S ribosomale Ribonukleinsäure
5-ASA	5-Aminosalicylate
AB	Antibiotika
AFM	Amoxicillin, Fosfomycin und Metronidazol
aFMT	fäkale Mikrobiota-Transplantation mit autologem Stuhl
AIEC	adhärent-invasives Escherichia coli
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	alkalische Phosphatase
ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAI	Lichtiger's Clinical Activity Index
CD	Cluster of Differentiation
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung(en)
cFMT	kapsuläre fäkale Mikrobiota-Transplantation
CFU	koloniebildende Einheit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
dFMT	fäkale Mikrobiota-Transplantation mit Donor-Stuhl
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EcN	Escherichia coli Nissle
FMT	fäkale Mikrobiota-Transplantation
GIT	Gastrointestinaltrakt
GRAS	generally regarded as safe
Hb	Hämoglobin
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
IgA	Immunglobulin-A
IL	Interleukin
IFN- γ	Interferon-Gamma
IPAA	ileoanale Pouch-Anastomose

IQA	Interquartilabstand
JAK	Januskinase
k.A.	keine Angabe
MC	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomographie
n.s.	nicht signifikant
NaCl	Natriumchlorid
NJT	nasojejunale Sonde
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NOD2	Nucleotide-binding Oligomerization Domain-2
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NW	Nebenwirkung(en)
OTU	Operational Taxonomic Units
ÖGGH	Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatology
pANCA	perinukleäre antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
PAMP	pathogen-assoziierte molekulare Muster
Pat	Patient*innen
PCoA	Principal Coordinate Analysis
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PERMANOVA	permutationsmultivariate Varianzanalyse
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Disease Activity Index
RNA	Ribonukleinsäure
SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
SCFA	kurzkettige Fettsäuren (short chain fatty acids)
SD	Standardabweichung
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
spp	Spezies
T _{eff} -Zellen	Effektor-T-Zellen
TET	transendoskopische Sonde
TGF	transforming growth factor
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
T _{reg} -Zellen	regulatorische T-Zellen
UCDAI	Ulcerative Colitis Disease Activity Index

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildliche Veranschaulichung der Ausbreitung einer kontinuierlichen Entzündung der Colitis ulcerosa im Darm. Die Darstellung orientiert sich an der Einteilung (E1) ulzerative Proctitis, (E2) linksseitige ulzerative Colitis und (E3) ulzerative Pancolitis der Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa (19).

Bildquelle: ©Sabrina Kraxner, 2022. 6

Abbildung 2: Bildliche Veranschaulichung der Ausbreitung einer diskontinuierlichen Entzündung des Morbus Crohn im Gastrointestinaltrakt. Die Darstellung orientiert sich an der Einteilung (L1) terminales Ileum, (L2) Colon, (L3) Ileum und Colon und (L4) oberer Gastrointestinaltrakt der Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn (18). Bildquelle: ©Sabrina Kraxner, 2022..... 11

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa (18,19).....	6
Tabelle 2: Mayo-Score (20,21)	7
Tabelle 3: Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn (18).....	10
Tabelle 4: Gegenüberstellung und Zusammenfassung der wichtigsten Informationen zur Colitis ulcerosa und zum Morbus Crohn (6,8,9,11–15,17).....	12
Tabelle 5: Übersicht der Medikamentengruppen mit dazugehörigen Wirkstoffen (1,8,30,35,36)	20
Tabelle 6: Allgemeine Übersicht der Taxonomie der Bakterien mit jeweiligem Beispiel (44)	21
Tabelle 7: Übersicht der Taxonomie der Bakterien, die im Rahmen dieser Arbeit erwähnt werden (44)	24
Tabelle 8: Gegenüberstellung der Bakterienstämme bei Patient*innen mit gesundem Darmmikrobiom und bei Patient*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (38,39,42,46,49–51,61,64,76).....	38
Tabelle 9: Colitis ulcerosa. Übersicht der doppelblinden Studien mit randomisiert- (placebo-)kontrolliertem Studiendesign	85
Tabelle 10: Colitis ulcerosa. Übersicht der offenen Studien mit randomisiert- und nicht-randomisiert-kontrolliertem Studiendesign.....	87
Tabelle 11: Colitis ulcerosa. Übersicht der Studien mit offenem Studiendesign...	89
Tabelle 12: Morbus Crohn. Übersicht der einzigen randomisiert- placebokontrollierten Studie mit einer weiteren doppelblinden, randomisierten Studie	104
Tabelle 13: Morbus Crohn. Übersicht der restlichen offenen Studien	105

Zusammenfassung

Hintergrund: Colitis ulcerosa und Morbus Crohn führen zu einer chronischen Entzündung des Gastrointestinaltrakts und nehmen weltweit in ihrer Inzidenz zu. Der Mechanismus, der zur Erkrankung führt, ist nicht vollkommen klar. Vermutet wird eine komplexe Interaktion zwischen dem Darmmikrobiom, dem Immunsystem, dem Darm selbst und Umwelteinflüssen, welche zu einer Störung der Homöostase führen. Die bis jetzt angewendeten, verfügbaren Medikamente zeigen nicht immer einen gewünschten dauerhaften Behandlungserfolg. Probiotika und die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) könnten das Darmmikrobiom positiv beeinflussen und stellen potenzielle zukünftige Therapieoptionen in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen dar.

Ziel: Das Ziel dieser Arbeit ist es, eine Übersicht aktueller Studien zur Wirksamkeit der FMT bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und deren Einfluss auf das Darmmikrobiom, sowie eine Zusammenfassung der derzeitigen Studienlage der Effektivität von Probiotika, zu erstellen.

Methoden: Es erfolgte eine Literaturrecherche mithilfe der Datenbank „PubMed“. Zur Recherche zum Thema FMT wurden die Suchbegriffe „FMT and IBD“, „FMT and Crohn“, „FMT ulcerative“, „FMT CD“ und „FMT UC“ verwendet. Reviews und Metaanalysen wurden hierbei nicht miteinbezogen. Zum Thema Probiotika wurde eine aktuelle systematische Metaanalyse zusammengefasst.

Ergebnisse: *Probiotika:* Die systematische Metaanalyse zeigte eine statistisch signifikante Effektivität von Probiotika, Präbiotika und vor allem Synbiotika, bei einer Dosis von 10^{10} - 10^{12} koloniebildenden Einheiten (CFU) pro Tag. Eine signifikante Effektivität wurde in der Verwendung von zwei oder mehreren Stämmen, sowie in der Verwendung der Stämme Bifidobacterium und Lactobacillus, erzielt.

FMT: Insgesamt wurden 18 Studien zur Colitis ulcerosa und 7 Studien zum Morbus Crohn analysiert. Zwischen den Studien liegen starke Unterschiede im Aufbau, in der Methodik und den Fragestellungen vor, sodass ein Vergleich zwischen diesen erschwert wurde. Es zeigten sich gemischte Ergebnisse: In einigen Studien war die FMT sehr erfolgreich – vor allem bei der Colitis ulcerosa –

oder zeigte zumindest Teilergebnisse, während die FMT in anderen Studien keine Wirksamkeit zeigte.

Konklusion: *Probiotika:* Die Kombination aus klassischer Pharmakotherapie mit bestimmten Pro-, Prä-, oder Synbiotika scheint aus heutiger Sicht einen potenziellen therapeutischen Benefit erzielen zu können.

FMT: Es herrscht noch ein großer Bedarf an randomisiert-kontrollierten, doppelblinden Studien, mit einer größeren Anzahl an Proband*innen. Damit verbunden sollten in Zukunft mehrere Analysen zur Spender*innenauswahl, zur Methodik der FMT und zur Zusammensetzung des Darmmikrobioms der Patient*innen und Spender*innen durchgeführt werden, um ein erfolgversprechendes, standardisiertes Verfahren zur FMT etablieren zu können.

Abstract

Background: Ulcerative colitis and Crohn's disease are characterized by a chronic inflammation of the gastrointestinal tract and show an increasing incidence worldwide. The mechanisms leading to inflammation and manifestation of disease are not completely understood. Complex interactions between the gut itself, its microbiota, the immune system and environmental influences are supposed to result in homeostatic imbalances, which are associated with inflammatory bowel disease. The currently available pharmacological therapy does not always result in successful treatment. Probiotics and fecal microbiota transplantation (FMT) can positively influence the gut microbiota and thus show the potential to be established as additional future therapies for inflammatory bowel disease.

Purpose: The aim of this thesis is to outline current clinical trials regarding the effectiveness of FMT in the treatment of inflammatory bowel disease and its influence on the gut microbiota and to summarize the current data regarding the effectiveness of probiotics.

Methods: A research of literature based on the medical research platform "Pubmed" was conducted using the key words „FMT and IBD“, „FMT and Crohn“, „FMT ulcerative“, „FMT CD“ and „FMT UC“. With regard to probiotics, a systematic meta-analysis was summarized.

Results: *Probiotics:* The systematic meta-analysis showed a statistical significance in effectiveness of probiotics, prebiotics and especially synbiotics, with a daily dose of 10^{10} - 10^{12} colony forming units (CFU). A significant effectiveness was especially achieved with the application of two or multiple bacterial strains, especially Bifidobacterium and Lactobacillus.

FMT: Overall 18 surveys of ulcerative colitis and 7 surveys of Crohn's disease were analyzed. There were big differences in study design, methods and investigated outcomes that made a comparison quite difficult. The findings of the studies led to mixed results: In some studies, especially including ulcerative colitis patients, FMT was able to induce remission or partial remission, while in other studies FMT was not effective at all.

Conclusion: *Probiotics*: The combination of classic pharmacotherapy with pro-, pre-, or synbiotics seems to have the potential to provide an additional therapeutic benefit.

FMT: There is still a great requirement for multiple randomized controlled double-blind clinical trials with a higher number of subjects included. Furthermore, more research regarding donor selection, methods in FMT and the composition of the gut microbiome in patients and donors is needed in order to establish a promising standardized procedure of FMT.

1 Einleitung

Im folgenden Abschnitt werden grundsätzliche Informationen zum Thema „*Therapeutische Beeinflussung des Darmmikrobioms bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen*“ behandelt. Die Arbeit umfasst in diesem Teil folgende Punkte:

- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Das Mikrobiom des Darms
- Exkurs: Das angeborene Immunsystem
- Exkurs: Das erworbene Immunsystem
- Das Mikrobiom des Darms bei Patient*innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- Maße für die Artenvielfalt
- Probiotika
- Fäkale Mikrobiota-Transplantation

Diese Diplomarbeit soll im Rahmen einer Literaturrecherche einen Überblick auf die derzeitige Studienlage, in Bezug auf die Wirksamkeit der Probiotika und die Wirksamkeit der in dieser Arbeit im Fokus stehenden, fäkalen Mikrobiota-Transplantation, zur Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, sowie deren Einfluss auf das Darmmikrobiom, verschaffen.

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

1.1.1 Definition und Pathogenese

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind, wie der Name bereits vermuten lässt, durch eine chronische Entzündung des Gastrointestinaltrakts (GIT) charakterisiert, die schubförmig und remittierend verläuft, und einer lebenslangen Medikation bedarf. Dazu zählen *Colitis ulcerosa (CU)* und *Morbus Crohn (MC)* (1).

Die genaue Pathogenese der CED ist noch nicht vollständig entschlüsselt: Man weiß zwar, dass komplexe Interaktionen mit der Umwelt eine ausschlaggebende Rolle spielen, aber nicht wie es zur variablen Ausprägung der Erkrankungen kommt (2). Einflussnehmend scheinen die Genetik, das Immunsystem und die Gesamtheit aller Mikroorganismen des Darms (das Darmmikrobiom) zu sein (2). Genetische Faktoren scheinen nur einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Entwicklung dieser Erkrankungen zu haben und sind meistens an die Immunität der Schleimhaut gekoppelt (3). So konnten zwar bislang mehr als 200 verschiedene Genvarianten und Gen-Polymorphismen mit CED assoziiert werden (4), jedoch gibt es keine genetische Variante, die eine stetig ansteigende Inzidenz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen erklären könnte (4). Nichtsdestotrotz scheint daher eine von T-Zellen vermittelte, aggressive Immunreaktion auf gewisse Teile des Darmmikrobioms aufzutreten, welche an Trigger-Faktoren aus der Umwelt gekoppelt ist und folglich zu einer CED führt (5).

Das Ungleichgewicht, das zwischen den Strukturen und Funktionen des Mikrobioms vorliegt, wird als *Dysbiose* bezeichnet und ist mit CED assoziiert. Es ist jedoch fraglich, ob eine Dysbiose die Ursache oder die Konsequenz der CED darstellt (6). Des Weiteren wird der Begriff Dysbiose auch kritisch hinterfragt, da eine genaue Definition fehlt und die Studienlage oft nicht ausreichend ist (7).

1.1.2 Inzidenzen in Europa

In Europa liegt die Inzidenz der *Colitis ulcerosa* bei 24,3/100.000 Menschen (8) und des *Morbus Crohn* bei 12,7/100.000 Menschen (9). Weltweit sind die Inzidenzen für CED steigend (10). Bei der CU sind Frauen und Männer

gleichermaßen stark betroffen, während bei MC die Inzidenz bei Frauen höher ist (11).

1.1.3 Risiko für weitere Erkrankungen und Komplikationen

Patient*innen mit CED haben ein höheres Risiko an einem colorektalen Karzinom zu erkranken, weshalb regelmäßige Kontrollen zur frühzeitigen Erkennung durchgeführt werden sollten (9). Besonders wenn die Entzündung über einen längeren Zeitraum besteht und zusätzlich einen großen Bereich des Colons betrifft, steigt die Inzidenz der Karzinomentstehung signifikant (12). Das Risiko der Entstehung einer venösen Thrombembolie ist bei Patient*innen mit CED, im Vergleich zu Gesunden, 3-4x so hoch und steigt sogar, wenn Patient*innen eine Therapie mit Glukokortikoiden erhalten (8). Darum sollte bei hospitalisierten Patient*innen unbedingt eine dahingehende Prophylaxe erfolgen (8). Neben der Entstehung eines Colonkarzinoms, sind weitere mögliche Komplikationen die Ausprägung einer Anämie, die Entwicklung einer Darmobstruktion, einer Infektion oder von Fisteln (4). Im Allgemeinen können sich CU und MC auch in extraintestinalen Erkrankungen manifestieren (11,13), welche im weiteren Verlauf erwähnt werden.

1.1.4 Colitis ulcerosa (CU)

Colitis ulcerosa ist eine diffuse, unspezifische, entzündliche Darmerkrankung mit unbekannter Ursache (12). Die Entzündung manifestiert sich als kontinuierlich und bleibt typischerweise nur auf die Mukosa beschränkt (14,15). Die Inflammation ist primär im Colon lokalisiert, wobei sie meistens im Rektum beginnt (14) und sich proximal ringförmig ausbreitet (6). Zusätzlich können sich dort auch Erosionen und Ulcera bilden (12). Im Krankheitsverlauf kommt es wiederholend zu Rezidiven und Remissionen (12). Betroffen sind meist Erwachsene im Alter von 30-40 Jahren, ohne eine auftretende, geschlechtsspezifische Häufung (8).

1.1.4.1 Risikofaktoren

Als einflussgebende Faktoren in der Entwicklung der CU, gelten die Genetik, die Ernährung und andere Umwelteinflüsse (8,11). Genetische Aspekte spielen eine

Rolle, da beispielsweise das eigene Risiko einer Krankheitsentwicklung um das 4,6-fache erhöht ist, wenn ein Geschwisterkind an CU leidet, und um das 95-fache erhöht ist, wenn ein eineiiger Zwilling betroffen ist (11). In der Anamnese haben im Allgemeinen 8-14% der Patient*innen eine familiäre Vorbelastung (8). Da die Genetik aber nur einen vergleichsweise geringen Anteil in der Entstehung hat, aber die Inzidenz weltweit steigend ist, werden Umwelteinflüsse als ein wichtiger Faktor angesehen (8). Beispielsweise steht eine vorangegangene Infektion mit Salmonellen oder Campylobacter mit einem bis zu 10-fach erhöhtem Risiko im Zusammenhang mit der Entwicklung einer CU (11). Dieses Risiko ist ebenso noch zehn Jahre später existent, wenn auch mit niedrigerer Wahrscheinlichkeit (11). Ehemaliges Zigarettenrauchen ist einer der größten Risikofaktoren, die mit CU assoziiert werden (8). Ernährungsgewohnheiten spielen ebenfalls eine Rolle: Zuckerreiche und fettreiche Lebensmittel sowie eine fleischreiche Ernährung erhöhen das Risiko (11). Einen weiteren negativen Einfluss zeigen Hormonersatztherapien, orale Kontrazeptiva und nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (8). Antibiotika hingegen zeigen keinen Einfluss (8). Luftverschmutzung scheint ebenfalls mit einem erhöhten Risiko in der Entstehung der Erkrankung verbunden zu sein, da eine erhöhte Verunreinigung mit vermehrt zirkulierenden Granulozyten und Zytokinen im Plasma assoziiert wird (16).

1.1.4.2 Symptomatik

Die Kardinalsymptome der Colitis ulcerosa sind blutig-schleimige Durchfälle, manchmal verbunden mit Bauchschmerzen und verstärkten Darmbewegungen (12). Sichtbares Blut im Stuhl ist bei aktiver CU mit 95% einer der Hauptauffälligkeiten (17). Aufgrund der anhaltenden und schweren Diarrhoe, mit der Irritationen einhergehen können, zählen auch Analfissuren, Marisken und ein Hämorrhoidalleiden zu häufigen Beschwerden (8,17). Das Auftreten der Symptome kann plötzlich oder auch sukzessiv stattfinden (11). Bei Patient*innen mit mild verlaufender Erkrankung sind oftmals gar keine Auffälligkeiten in der physikalischen Untersuchung zu finden (12). Patient*innen mit schwer verlaufender Erkrankung können wiederum mit Fieber, Gewichtsverlust, druckschmerzhaftem Abdomen, einer Anämie oder frischem Blut bei der digital rektalen Untersuchung vorstellig werden (12). Die Symptomatik kann je nach

betroffener Region variieren: Schmerzhafter Stuhldrang und das Gefühl der inkompletten Entleerung sind eher bei einer Proctitis anzutreffen; blutige Durchfälle sowie Bauchschmerzen eher bei einer Pancolitis (8) oder linksseitiger Colitis (17). Ein Wechsel zwischen festen und flüssigen Stühlen (paradoxe Obstipation) kann bei einer Proctitis oder linksseitiger Colitis ebenso auftreten (8).

1.1.4.3 Extraintestinale Manifestationen

Ein Drittel der Patient*innen mit CU leidet unter extraintestinalen Manifestationen, welche auch bei inaktiver Erkrankung auftreten können (11). Dazu zählen: Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Erythema nodosum, primär sklerosierende Cholangitis, Pyoderma gangraenosum, Psoriasis, Stomatitis und Uveitis (11). Die häufigste extraintestinale Ausprägung ist die Arthritis mit 21% (8,11).

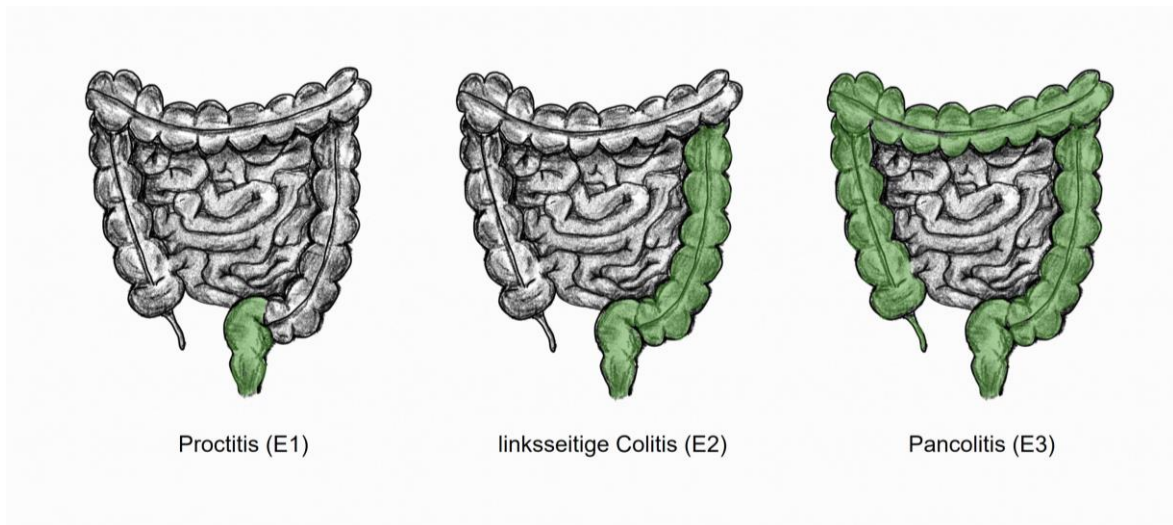
1.1.4.4 Differenzialdiagnosen

Zu möglichen Differenzialdiagnosen der Colitis ulcerosa gehören: Amöbiasis, bakterielle, ischämische, mikroskopische, parasitäre oder virale Colitis, *Clostridium-difficile*-Infektion und Morbus Crohn (11).

1.1.4.5 Montreal-Klassifikation

Die Montreal-Klassifikation wird zur Beurteilung der Therapiewahl, des Therapieansprechens und der Prognose, bezüglich des Risikos einer Colektomie sowie der Entwicklung eines colorektalen Karzinoms, herangezogen (18). Die Ausdehnung der Erkrankung wird in der Kategorie E der Montreal-Klassifikation in drei Subkategorien eingeteilt: Ulzerative Proctitis (E1), linksseitige ulzerative Colitis (E2) und ulzerative Pancolitis (E3) (19). Eine Proctitis ist auf das Rectum begrenzt. Eine linksseitige Colitis reicht bis unter die linke Colonflexur und eine Pancolitis breitet sich bis nach der linken Colonflexur weiter proximal aus (19).

Abbildung 1: Bildliche Veranschaulichung der Ausbreitung einer kontinuierlichen Entzündung der Colitis ulcerosa im Darm. Die Darstellung orientiert sich an der Einteilung (E1) ulzerative Proctitis, (E2) linksseitige ulzerative Colitis und (E3) ulzerative Pancolitis der Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa (19). Bildquelle: ©Sabrina Kraxner, 2022.



Der Prozentsatz der unter einer Proctitis leidenden Patient*innen liegt bei 30-60%; 16-45% leiden unter einer linksseitigen Colitis und 14-35% leiden unter einer Pancolitis (8). Die Schwere der Entzündung wird in 4 Subkategorien eingeteilt: Klinische Remission (S0), milder Verlauf (S1), mäßige CU (S2) und schwere CU (S3) (18).

Tabelle 1: Montreal-Klassifikation der Colitis ulcerosa (18,19)

Kategorien	Subkategorien	Beschreibung
E (Extend)	E1	ulzerative Proctitis
	E2	ulzerative linksseitige Colitis
	E3	ulzerative Pancolitis
S (Severity)	S0	klinische Remission, keine Symptome
	S1	<u>milde CU</u> : ≤ 4 Stühle/Tag, keine systemischen Zeichen, keine Entzündungsmarker
	S2	<u>mäßige CU</u> : >4 Stühle/Tag, minimale systemische Zeichen
	S3	<u>schwere CU</u> : mind. 6 blutige Stühle/Tag, Puls ≥90/min, Temperatur ≥37,5°C, Hb <10,5g/100ml und BSG ≥30mm/h

1.1.4.6 Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

Der Mayo-Score ist einer der häufigsten verwendeten Scores zur Beschreibung der Krankheitsaktivität der CU (20) und hat seinen Ursprung in einer 1987 veröffentlichten Studie an der US-amerikanischen Mayo Klinik, in der ein Assessment der Symptome bei CU-Patient*innen erstellt wurde (21). Der Score kann maximal 12 Punkte erzielen, aufgeteilt in 4 Kategorien mit jeweils 0-3 möglichen Punkten, welche addiert werden (20).

Tabelle 2: Mayo-Score (20,21)

Kategorien	Kriterien	Punkte
Stuhlfrequenz	normal	0
	1-2 Stühle/Tag mehr als normalerweise	1
	3-4 Stühle/Tag mehr als normalerweise	2
	>4 Stühle/Tag mehr als normalerweise	3
Rektale Blutung	keine	0
	sichtbares Blut im Stuhl <50% der Stuhlgänge	1
	sichtbares Blut im Stuhl >50% der Stuhlgänge	2
	Blutung auch ohne Stuhl	3
Endoskopischer Befund der Darmschleimhaut	normal oder inaktive Erkrankung	0
	<i>milde Erkrankung</i> : Erythem, verminderte Gefäßstrukturen, leicht vulnerable Mukosa	1
	<i>moderate Erkrankung</i> : Merkliches Erythem, fehlende Gefäßstrukturen, Vulnerabilität der Mukosa	2
	<i>schwere Erkrankung</i> : Spontane Blutungen, Ulzerationen	3
Klinische Bewertung der Krankheitsaktivität durch den Arzt/die Ärztin	normal	0
	mild	1
	moderat	2
	schwer	3

Ein Gesamtscore von 3-5 Punkten entspricht einer milden Krankheitsaktivität, von 6-10 Punkten einer moderaten Krankheitsaktivität und von 11-12 Punkten einer schweren Krankheitsaktivität (22). Der klinische Mayo-Score (partieller Mayo-Score) mit 0-9 Punkten wird häufig in Studien verwendet, da bei diesem der endoskopische Subscore nicht inkludiert wird (18). Zur endoskopischen Beurteilung können der Ulcerative Colitis Endoscopy Index of Severity (UCEIS) und der endoskopische Subscore des Mayo-Scores herangezogen werden (18).

Der Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI), mit möglichen 0-85 Punkten (Definition Remission ≤ 10 Punkte), wird bei Kindern angewendet, bei denen keine Endoskopie zur Aktivitätsbeurteilung in Betracht gezogen wird; hier werden nur die Anzahl der Stühle pro Tag, nächtliche Stühle, Stuhlkonsistenz, Aktivität der Patient*innen, Bauchschmerzen und das Ausmaß der rektalen Blutung bewertet (18). Weitere Scores umfassen den Rachmilewitz-Index (enthält den Clinical Activity Index, CAI), den Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI), den Truelove und Witts Index (TWC), den Riley Score und den Geboes Score (18).

1.1.5 Morbus Crohn (MC)

Im Vergleich zur CU, bei welcher sich die Inflammation kontinuierlich im Rektum beginnend auf weitere Bereiche des Colons ausdehnen kann, breitet sich die Entzündung des Morbus Crohn diskontinuierlich aus (9,15). Charakteristisch ist dabei ein kopfsteinpflasterartiges Muster: Das bedeutet, dass betroffene Regionen durch gesundes Gewebe unterbrochen werden (14). Dies kann überall entlang des GIT auftreten (14) und somit jede beliebige Stelle vom Mund bis zum Anus betreffen (13). Am wahrscheinlichsten betroffen sind dabei das distale Ileum (Ileocaecum), das proximale Colon und die perianale Region (9,12).

Typischerweise sind durch die Entzündungsreaktion alle Wandschichten der Schleimhaut betroffen (9); dies wird als *transmurale Inflammation* bezeichnet (12). Des Weiteren können im Darm vorhandene Fisteln, Granulome und Strikturen mit der Erkrankung assoziiert sein (15).

1.1.5.1 Risikofaktoren

Die Prävalenz des MC ist steigend und betrifft sowohl Erwachsene als auch bereits Kinder (13). In der Entstehung des MC wird ein Zusammenspiel zwischen Umweltfaktoren und einer genetischen Prädisposition vermutet (13). So besteht beispielsweise ein 20- bis 40-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung dieser Krankheit, wenn eine Mutation des Nucleotide-binding Oligomerization Domain-2- (NOD2-)Gens vorliegt (13). NOD2 ist ein intrazellulärer Rezeptor, der an der Erkennung mikrobieller Strukturen (z.B. bakterielles Muramyl-Dipeptid) beteiligt ist,

und unter anderem von Zellen des angeborenen Immunsystems gebildet wird (23,24). Eine Mutation im NOD2-Gen führt daher zu einer fehlerhaften Erkennung von bakteriellen Peptidoglykanen (23).

Zu risikoreichen Umweltfaktoren zählen das Umfeld, Rauchen, die Einnahme oraler Kontrazeptiva und Antibiotika sowie der regelmäßige Gebrauch von NSAR (13). Ebenso spielt auch eine erhöhte Luftverschmutzung als Risikofaktor eine Rolle (16). Bezüglich Ernährungsgewohnheiten scheinen der Verzehr größerer Mengen rotes Fleisch und der Konsum von Käse mit MC assoziiert zu sein (25).

1.1.5.2 Symptomatik

Die Kardinalsymptome des MC sind ähnlich wie jene der CU (12): Patient*innen präsentieren sich mit einer chronischen Diarrhoe, welche auch das häufigste Symptom darstellt, gefolgt von Bauchschmerzen und Gewichtsverlust (17). Blutige Stühle kommen, im Vergleich zur CU, weniger häufig vor (12), nichtsdestotrotz haben 40-50% der Patient*innen blutige oder schleimig-eitrige Exsudate im Stuhl (12,17). Fieber, Tachykardie, Gewichtsverlust und perianale Läsionen sind mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei MC als bei CU anzutreffen (12,17).

1.1.5.3 Differenzialdiagnosen

Da abdominale Schmerzen, Diarrhoe, rektale Blutungen, Fieber, Gewichtsverlust und Erschöpfung häufige Symptome darstellen, muss man an diverse Differenzialdiagnosen denken: Divertikulitis, Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom, ischämische Colitis, colorektales Karzinom, Infektionen (z.B. durch Mykobakterien oder Yersinien), chronische Pankreatitis, Lymphom, Sarkoidose oder Zöliakie (13).

1.1.5.4 Extraintestinale Manifestationen

Morbus Crohn kann nicht nur den GIT betreffen, sondern sich auf extraintestinale Bereiche auswirken. Vor allem durch Komplikationen, wie Fisteln, Abszesse oder Fissuren, können andere Organe außerhalb des GIT betroffen sein (13). Weitere betroffene Areale inkludieren das hämatologische System, die Extremitäten, die Haut und die Augen (13). Unter den extraintestinalen Manifestationen hat die Anämie mit bis zu 79% die höchste Prävalenz (13). Neben einer Anämie können

folgende Manifestationen auftreten: Cholelithiasis, Episkleritis, Erythema nodosum, entzündliche Arthropathien, Nephrolithiasis, Osteoporose, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis und Uveitis anterior (13).

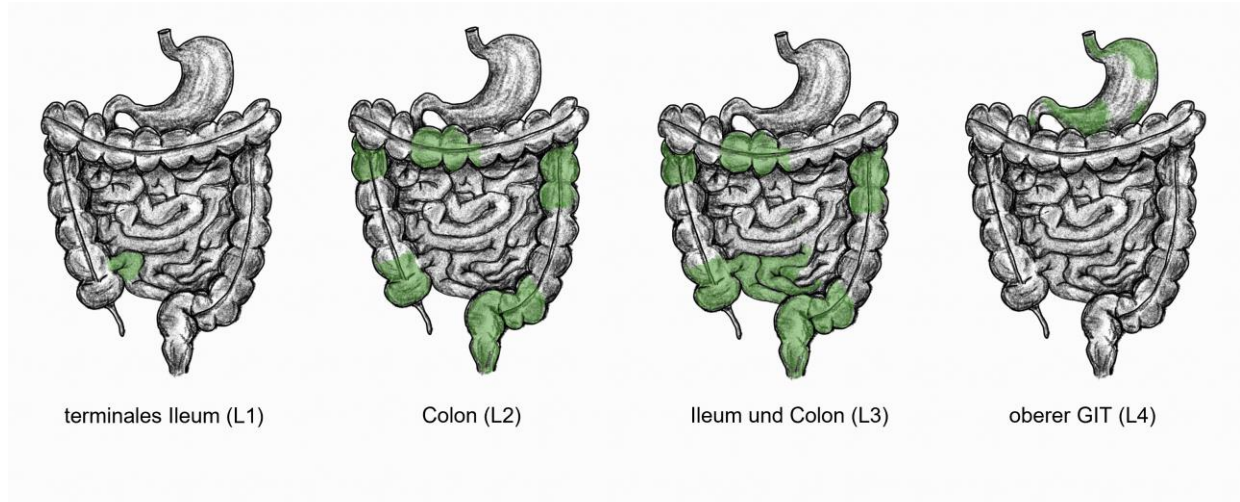
1.1.5.5 Montreal-Klassifikation

Die Montreal-Klassifikation wurde entwickelt, um in klinischen Studien eine große Homogenität der Patient*innen zu ermöglichen. Sie setzt sich aus drei Kategorien (A, L und B) und weiter unterteilten Subkategorien zusammen. Kategorie A (Age) beschreibt das Alter, Kategorie L (Location) die Lokalisation und Kategorie B (Behavior) das „Verhalten“ der Erkrankung (18).

Tabelle 3: Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn (18)

Kategorien	Subkategorien	Beschreibung
A (Age)	A1	Erstdiagnose <17 Jahre
	A2	Erstdiagnose 17-40 Jahre
	A3	Erstdiagnose >40 Jahre
L (Location)	L1	terminales Ileum
	L2	Colon
	L3	Ileum und Colon
	L4	oberer Gastrointestinaltrakt
B (Behavior)	B1	Phänotyp: nicht-penetrierend, nicht-stenosierend
	B2	Phänotyp: stenosierend
	B3	Phänotyp: penetrierend, fistulierend
	B1p	B1 + perianaler Befall
	B2p	B2 + perianaler Befall
	B3p	B3 + perianaler Befall

Abbildung 2: Bildliche Veranschaulichung der Ausbreitung einer diskontinuierlichen Entzündung des Morbus Crohn im Gastrointestinaltrakt. Die Darstellung orientiert sich an der Einteilung (L1) terminales Ileum, (L2) Colon, (L3) Ileum und Colon und (L4) oberer Gastrointestinaltrakt der Montreal-Klassifikation des Morbus Crohn (18). Bildquelle: ©Sabrina Kraxner, 2022.



1.1.5.6 Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität

Zur Durchführung eines internationalen Vergleiches in Studien haben sich zwei Scores zur Einschätzung der Krankheitsaktivität durchgesetzt: Der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) und der Harvey-Bradshaw-Index (HBI) (18). Beim CDAI werden diverse Informationen (Anzahl ungeformter Stühle oder Durchfälle, Allgemeinbefinden, Bauchschmerzen, weitere Symptome, Gewicht, Hämatokrit, Resistenz im Abdomen, Einnahme von Antidiarrhoika), in Form eines Fragebogens, eingeholt und ausgewertet. Die Punktwerte des CDAI werden von 0-600 eingeteilt. Ein CDAI <150 Punkte definiert eine ruhende Erkrankung/Remission, 150-219 Punkte eine milde Aktivität, 220-450 Punkte eine mäßige Aktivität und >450 Punkte eine schwere Aktivität (18). Zur Beurteilung endoskopischer Gegebenheiten wird in Studien der Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS) herangezogen (18). Ein weiterer endoskopischer Score ist der Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD), mit einer Punktevergabe von 0-56; dieser stellt eine vereinfachte Version des CDEIS dar (18).

Der HBI korreliert mit dem CDAI, ist ein vereinfachter Score und wird mit Punktwerten von 0-50 angegeben, wobei die Definition einer Remission mit ≤ 4 Punkte festgelegt ist (18).

Tabelle 4: Gegenüberstellung und Zusammenfassung der wichtigsten Informationen zur Colitis ulcerosa und zum Morbus Crohn (6,8,9,11–15,17)

	Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Entzündung	kontinuierlich; typischerweise auf Mukosa beschränkt	diskontinuierlich, transmural
Assoziiert mit	Erosionen, Ulcera	Fisteln, Granulome, Strikturen
Lokalisation	primär im Colon, meistens im Rektum beginnend, Ausbreitung proximal, ringförmig	entlang des gesamten GIT (Mund bis Anus), kopfsteinpflasterartige Ausbreitung; häufig im distalen Ileum, proximalen Colon, perianale Region
Betroffene	Erwachsene (Alter 30-40 Jahre),	Erwachsene und Kinder
Risikofaktoren	Genetik, Infektion mit Salmonellen oder Campylobacter, ehemaliges Zigarettenrauchen, Ernährung (fleischreich, zuckerreich, fettreich), Medikamente (Hormonersatztherapien, orale Kontrazeptiva, NSAR), Luftverschmutzung	Mutation des NOD2-Gens, Rauchen, Medikamente (orale Kontrazeptiva, NSAR, Antibiotika), Luftverschmutzung, Ernährung (große Mengen rotes Fleisch, Käse)
Kardinalsymptome	blutig-schleimige Durchfälle; Bauchschmerzen, verstärkte Darmbewegungen	chronische Diarrhoe; Bauchschmerzen, Gewichtsverlust
Weitere Symptome	Analfissuren, Marisken, Hämorrhoidalleiden	blutige oder schleimig-eitrige Exsudate im Stuhl, Fieber, Tachykardie, perianale Läsionen
Differenzialdiagnosen	Amöbiasis, bakterielle, ischämische, mikroskopische, parasitäre oder virale Colitis, <i>Clostridium-difficile</i> -Infektion, Morbus Crohn	Divertikulitis, Colitis ulcerosa, Reizdarmsyndrom, ischämische Colitis, colorektales Karzinom, Infektionen (z.B. durch Mykobakterien oder Yersinien), chronische Pankreatitis, Lymphom, Sarkoidose, Zöliakie
Extraintestinale Manifestationen	Arthritis, ankylosierende Spondylitis, Erythema nodosum, primär sklerosierende Cholangitis, Pyoderma gangraenosum, Psoriasis, Stomatitis, Uveitis	Anämie, Cholelithiasis, Episkleritis, Erythema nodosum, entzündliche Arthropathien, Nephrolithiasis, Osteoporose, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis, Uveitis anterior

1.1.6 Diagnostik

Die Diagnosestellung einer CED setzt sich aus der Kombination der klinischen Symptomatik, Anamnese, endoskopischen Untersuchung und histologischen Ergebnissen zusammen (18,26). Eine radiologische Diagnostik und Standardlaboruntersuchungen sind daher nur additive Möglichkeiten (26). Laborparameter, wie etwa der Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und die Leukozyten, können allerdings diverse Hinweise liefern, wie z.B. auf die Krankheitsaktivität, auf Komplikationen oder auf extraintestinal beteiligte Erkrankungen (18). In der Primärdiagnostik können die klassischen Entzündungsmarker nicht die Ursache für eine Darmentzündung abgrenzen, weshalb das Anlegen einer Stuhlkultur auf die häufigsten Erreger, inklusive der Toxine A und B des *Clostridium difficile* und der Bakterien *Escherichia coli* 0157:H7 und *Campylobacter* spp., empfohlen wird (18). Die fäkalen Entzündungsmarker Calprotectin und Lactoferrin können ebenso hilfreich in der Unterscheidung zwischen entzündlicher und nicht-entzündlicher Ursache der Diarrhoe und Bauchschmerzen sein (18). Calprotectin ist ein Protein im Zytosol der Granulozyten und wird bei einem Zellzerfall oder einer Aktivierung freigesetzt (26). Lactoferrin ist ein Glykoprotein, das spezifisch in neutrophilen Granulozyten vorkommt (26). Da das CRP als Reaktion auf verschiedenste Entzündungen im Körper in der Leber produziert wird, sind die fäkalen Marker besser für den Nachweis einer aktiven Darmerkrankung geeignet (17). Nichtsdestotrotz ist der CRP-Wert bei Patient*innen mit aktivem MC für gewöhnlich erhöht, wobei die Höhe des Wertes mit bestehenden Komplikationen, wie Abszessen, Fisteln oder Perforationen, korreliert (27). Bei etwa der Hälfte der Patient*innen mit schwerer aktiver CU kann man ebenfalls einen erhöhten CRP-Wert nachweisen, hierbei korreliert er mit der Schwere der Erkrankung und ist nur bei Patient*innen erhöht, die unter einer schweren Ausprägung der Entzündung leiden (27).

Bevor eine invasive Diagnostik stattfindet, erfolgt eine sonographische Standardabklärung der abdominellen Symptomatik (18). Nachdem die Diagnose einer CED im Raum steht, erfolgt die weitere Differenzierung zwischen MC und CU in der endoskopischen Untersuchung mit Biopsieentnahme, wobei nicht immer eine anschließend klare Klassifizierung zwischen den beiden Erkrankungen möglich ist (18). In diesem Fall kann das Bestimmen gewisser Antikörper in

Erwägung gezogen werden (18). Die perinukleären antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (pANCA) sind Autoantikörper gegen Antigene der perinukleären Region der Neutrophilen und werden bei einem Nachweis im Serum mit CU assoziiert und können auch bei 60% der CU-Patient*innen nachgewiesen werden (27). Der Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA) ist wiederum der robusteste Biomarker des Morbus Crohn (24). Eine routinemäßige Bestimmung dieser Marker wird aufgrund der niedrigen Sensitivität allerdings nicht empfohlen (18).

Gegebenenfalls können, neben der Sonographie, weitere bildgebende Verfahren, wie die CT und die MRT, zur Beurteilung der CED, zum Einsatz kommen (18). Vor allem bei MC-Patient*innen sollten mögliche Komplikationen (Stenosen, Fisteln, Abszesse, Strikturen) bei Verdacht abgeklärt werden (18).

Die Ileocoloskopie ist die bildgebende Untersuchung der Wahl, um eine Diagnose einer CED zu stellen (17). Wichtig dabei ist die Entnahme von Biopsien aus mindestens fünf unterschiedlichen Bereichen entlang des Colons (17). Ebenso sollte eine Gastroskopie zur vollständigen Abklärung möglicher Läsionen durchgeführt werden (18).

1.1.6.1 Endoskopischer und histologischer Befund der Colitis ulcerosa

Basierend auf das Vorhandensein einer kontinuierlichen Entzündung des Colons bei der endoskopischen Untersuchung und Biopsien, kann die Diagnose der CU gestellt werden (28). Makroskopisch zeigen sich bei der Untersuchung oft diffuse Schleimhautgranulome, Ödeme, Erytheme, Erosionen, Blutungen, Verluste normaler Gefäßstrukturen und eitriges Exsudate (8,28) sowie eine Kontaktvulnerabilität (18). Histologisch kann sich eine aktive Entzündung, durch Infiltrationen neutrophiler Granulozyten bis in das Lumen der Darmkrypten, mit dortigen Abszessformationen, präsentieren (28). Aber auch abnormale, diffuse Krypten, eine vorliegende Kryptenatrophie und eine abnormale Architektur stellen hinweisende Eigenschaften dar (29). Folglich zeigt sich ein Verlust der für die Schleimbildung zuständigen Becherzellen (18).

1.1.6.2 Endoskopischer und histologischer Befund des Morbus Crohn

Makroskopisch zeigt sich das kopfsteinpflasterartige, diskontinuierliche Muster der entzündeten Schleimhaut (17). Die betroffenen Bereiche zeigen eine verdickte Darmwand und Stenosen (18). Typisch sind auch Strikturen, tiefe Ulzera, eine Aussparung des Rektums und anale Läsionen (17). Histologisch können sich eine fokale chronische Entzündung, ein irreguläres Zottenrelief, epitheliale Granulome und fokale irreguläre Krypten zeigen (17). Punktuell können Hämorrhagien und Epithelnekrosen mit Erosionen und Exsudaten auftreten (18). Diese Veränderungen sind individuell stark variabel (18).

1.1.7 Medikamentöse Therapieoptionen

Aufgrund der unklaren Pathogenese der CED, liegt das Hauptaugenmerk nicht in der Heilung, sondern in der Remissionsinduktion und Remissionserhaltung, sowie in der Prävention und in der Therapie möglicher Komplikationen, um die Lebensqualität der Patient*innen zu verbessern (10,30). Jede*r Patient*in spricht unterschiedlich gut auf dieselbe Therapie an, da sich die Patient*innen untereinander in den Ursachen der Krankheitsentstehung unterscheiden (30).

Zu den grundsätzlich etablierten Medikamentenkategorien gehören:

- Antiphlogistika
- Immunsuppressiva
- Biologika (monoklonale Antikörper)
- Antibiotika

(30)

1.1.7.1 Antiphlogistika

Medikamente mit einer antiinflammatorischen Wirkung, die bei CED Einsatz finden, sind *5-Amino-Salicylate (5-ASA, Mesalazin)* und *Glukokortikoide* (30). Zur Gruppe der 5-ASA zählen die Wirkstoffe Mesalazin und Sulfasalazin und zur Gruppe der Glukokortikoide die Wirkstoffe Budesonid, Prednisolon und Methylprednisolon (30).

5-ASA inhibieren die Prostaglandin- und Leukotriensynthese und weisen auch immunsuppressive Eigenschaften auf (18). Mesalazin bindet an den Peroxisomen-

Proliferator-aktivierenden-Rezeptor- γ , wodurch Signalwege zur Herstellung von Entzündungsmediatoren gehemmt werden und damit in weiterer Folge auch die Synthese der proinflammatorischen Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)- α , Interleukin-(IL)-1 und IL-6 (31). Sulfasalazin ist eine Verbindung aus 5-Aminosalicylsäure und Sulfapyridin (18). Glukokortikoide können über mehrere Wege eine antiphlogistische Wirkung erzielen: Über [1] die Blockade der Cyclooxygenase-2 und die damit verbundene Hemmung der Prostaglandinsynthese, [2] die Hemmung der Phospholipase A2, wodurch eine Freisetzung der Arachidonsäure verhindert wird und [3] die Hemmung diverser Zytokine (IL-2-Synthese in T-Lymphozyten, IL-1-Bildung in Makrophagen, Synthese von Interferon oder TNF- α) (32). Budesonid wirkt oral als auch rektal lokalisiert im Darm, da aufgrund des First-Pass-Effekts kaum systemische Nebenwirkungen auftreten, während Prednisolon eine zusätzliche systemische Wirkung erzielt (31).

Colitis ulcerosa. 5-ASA gelten als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung einer milden bis moderaten Entzündungsaktivität der CU (8). Sie werden auch zur Remissionserhaltung verwendet (30). Je nach betroffenem Areal sind unterschiedliche Applikationsarten möglich (8): Einläufe können bis zur linken Colonflexur gelangen; Suppositorien sind eher bei einer Proctitis sinnvoll und effektiv (11). Beispielsweise kann Mesalazin (als Darmspülung), innerhalb von vier Wochen, bei 72% der Patient*innen mit aktiver, linksseitiger CU, eine Remissionsinduktion herbeiführen (11). Bei proximaler Ausbreitung sind oral applizierte 5-ASA (bei milder bis moderater CU) ebenso wirksam (11). Eine Kombination der lokalen und oralen Therapie ist genauso möglich (8): Vor allem bei einer erfolglosen oralen Therapie, kann eine zusätzliche topische Therapie Erfolge bringen (11). Bei fehlendem Ansprechen oder ausbleibender Remission durch 5-ASA können auch systemische Glukokortikoide, bei einem akuten Aufflammen der Entzündung, für eine kurze Zeit eingesetzt werden (8,11). Allerdings sind Glukokortikoide weder bei CU noch bei MC als Erhaltungstherapie geeignet (30), da ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko und keine Sicht auf einen Langzeiterfolg bestehen (8).

Morbus Crohn. 5-ASA sind bei MC wirkungslos (1). Glukokortikoide sind für eine rasche Remissionsinduktion bei MC sehr wirkungsvoll und führen innerhalb weniger Tage zu einer Symptomverbesserung (30). Bei milder Ausprägung der Entzündung erfolgt die Induktion mit Budesonid, bei extensiver Ausprägung mit Prednisolon (1).

1.1.7.2 Immunsuppressiva

Zur Gruppe der Immunsuppressiva gehörenden, eingesetzten Medikamente bei CED zählen die Wirkstoffe *Azathioprin*, *Methotrexat*, *Ciclosporin* und *Tacrolimus* (30).

Azathioprin ist ein Prodrug, das seine Aktivität durch dessen Metabolismus erlangt. Dessen Hauptmetabolit ist 6-Mercaptopurin, welcher wiederum in weitere Substanzen verstoffwechselt wird, die die Purinsynthese hemmen und damit die DNA- und RNA-Replikation (33). Methothrexat hemmt die Umwandlung der Folsäure in Tetrahydrofolat, welches eine essenzielle Rolle in der Purin- und Pyrimidinsynthese darstellt. In niedriger Dosis besitzt es eine immunsuppressive und antiinflammatorische Wirkung (33). Ciclosporin hemmt einen Transkriptionsfaktor, sodass die IL-2-Synthese verhindert wird (32). Tacrolimus greift in die Signalübertragung in der T-Zelle ein und verhindert die Synthese des IL-2 (31).

Colitis ulcerosa. Patient*innen mit einer milden bis schweren Entzündungsaktivität sollen mit Thiopurinen (z.B. Azathioprin) oder mit den in weiterer Folge erwähnten Biologika behandelt werden (8). Azathioprin wird auch zur Remissionserhaltung eingesetzt (33). Methotrexat brachte in Studien gemischte Ergebnisse, weshalb weitere Analysen notwendig sind, um eine gezielte Aussage zu treffen (8), somit wird dieses Medikament bei Patient*innen mit CU nicht empfohlen (30).

Tacrolimus sollte als alternative Therapie bei refraktärem Krankheitsverlauf eingesetzt werden, wenn die anderen Immunsuppressiva keine Wirkung erzielen. Bei refraktärer CU wird das Medikament gut toleriert und wirkt effektiv; leider besitzt es eine nephrotoxische Nebenwirkung (NW) (30). Ciclosporin ist ein sehr stark wirksames immunsuppressives Medikament, das nur bei schweren Rezidiven der CU eingesetzt werden sollte, wenn die konventionellen

Medikamente keine Wirkung erzielen (30). Dieser Wirkstoff ist für CU, aber nicht für MC, zugelassen (29). Außerdem wird dieses Medikament bei organtransplantierten Patient*innen eingesetzt, um eine Abstoßungsreaktion zu verhindern (30).

Morbus Crohn. Wenn bei einem schweren akuten Schub mit der Therapie von Glukokortikoiden keine Remissionsinduktion erzielt wird, wird eine Kombination mit Azathioprin angewendet und bei Erfolg als Remissionserhaltung fortgesetzt (18). Ein Absetzen des Medikaments ist mit einem hohen Risiko einer Rezidiventwicklung assoziiert, weshalb die Therapie bei guter Verträglichkeit nicht unterbrochen werden sollte (30). Eine Kombination von Azathioprin mit dem TNF- α -Blocker Infliximab erzielt einen größeren Effekt als wenn die jeweiligen Wirkstoffe alleine eingesetzt werden (13). Methotrexat kann bei fehlender oder abhängiger Wirkung der Glukokortikoide bei MC als Induktions- und Erhaltungstherapie eingesetzt werden (30). Tacrolimus soll wie bei der CU nur bei einem Versagen der anderen Immunsuppressiva als alternative Therapie eingesetzt werden; verwendet wird es beispielsweise bei fistulierendem MC (30).

1.1.7.3 Biologika

Zur Gruppe der Biologika oder monoklonalen Antikörper zählen die *TNF- α -Blocker* mit den Wirkstoffen Infliximab, Adalimumab und Golimumab, und die *Integrin-Antagonisten* mit dem Wirkstoff Vedolizumab (8). Andere Wirkstoffe der Anti-Integrin-Therapie sind Etrolizumab und Abrilumab (1).

TNF- α ist ein inflammatorisches Zytokin, welches in Monozyten produziert wird und im Rahmen einer Entzündung als Aktivator der Endothelzellen, Gewebezellen und Leukozyten gilt (31). Infliximab ist ein chimärer (durch modifizierte Mauszellen hergestellter) Antikörper und Adalimumab ein humaner Antikörper gegen TNF- α (32). Golimumab ist ebenfalls ein humaner Antikörper gegen TNF- α (31).

Das $\alpha_4\beta_7$ -Integrin ist ein Glykoprotein an der Zelloberfläche der zirkulierenden B- und T-Lymphozyten, welches mit dem Adressin-Zelladhäsionsmolekül-1 (MAAdCAM-1) der Endothelzellen des Darms interagiert (34). Vedolizumab bindet an dieses Integrin und verhindert das Einwandern von Lymphozyten in das Darmgewebe, sodass eine Entzündung eingedämmt wird (34).

Colitis ulcerosa. TNF- α -Blocker sind für eine Remissionsinduktion und Remissionserhaltung sehr effektiv (8) und werden verwendet, wenn andere konservative Therapien nicht ansprechen (30). Auch der zur neuen Klasse an Biologika gehörende Wirkstoff Vedolizumab ist für einen moderaten bis schweren refraktären Verlauf zugelassen, wenn die konventionelle Therapie versagt (8,35).

Morbus Crohn. TNF- α -Blocker sind für Patient*innen mit moderater bis schwerer Entzündungsreaktion gedacht, bei welchen die konventionellen Therapiemethoden der anderen zur Verfügung stehenden Medikamente nicht wirken oder eine Kontraindikation besteht (30); ebenso wie der Integrin-Antagonist Vedolizumab (35).

1.1.7.4 Antibiotika

Grundsätzlich gehören Antibiotika nicht zur Standardtherapie der CED. Bei MC werden Antibiotika eingesetzt, um primär die aktive (zum Teil fistulierende) Erkrankung einzudämmen, aber auch um Komplikationen, wie Abszesse oder postoperative Infektionen, zu behandeln (36). Prinzipiell sollte der Gebrauch limitiert werden und nur bei Komplikationen verwendet werden (13).

Bei der CU sind nur wenige Studien vorhanden, die den Einfluss einer antibiotischen Therapie analysieren (36). Die Ergebnisse dieser Studien sind nicht schlüssig und somit muss die Wirkung noch genauer untersucht werden (30).

Allerdings benötigen Patient*innen, die nach einer totalen Proctocolektomie mit ileoanaler Pouch-Anastomose eine Pouchitis entwickeln, eine antibiotische Therapie (36).

1.1.7.5 Weitere Medikamentengruppen

Andere zur Verfügung stehende Medikamentengruppen, die in der Therapie der CED bei Bedarf eingesetzt werden können, sind:

- IL-12/IL-23-Inhibitoren (Wirkstoffe: Ustekinumab, Risankizumab)
- Small molecule drugs
 - JAK-Inhibitoren (Wirkstoffe: Tofacitinib, Filgotinib)

- Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren (Wirkstoff: Ozanimod)
- Phosphodiesterase-4-Inhibitoren (PDE-4-Inhibitoren)

(1,35)

Tabelle 5: Übersicht der Medikamentengruppen mit dazugehörigen Wirkstoffen
(1,8,30,35,36)

Medikamentengruppen	Wirkstoffe
Antiphlogistika	<u>5-Amino-Salicylate (5-ASA)</u> : Mesalazin, Sulfasalazin
	<u>Glukokortikoide</u> : Prednisolon, Methylprednisolon, Budesonid
Immunsuppressiva	Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus
Biologika	<u>TNF-α-Blocker</u> : Infliximab, Adalimumab, Golimumab
	<u>Integrin-Antagonisten</u> : Vedolizumab, Etrolizumab, Abruilumab
Antibiotika	Clarithromycin, Ciprofloxacin, Metronidazol, Rifaximin
IL-12/IL-23-Inhibitoren	Ustekinumab, Risankizumab
Small molecule drugs	<u>JAK-Inhibitoren</u> : Tofacitinib, Filgotinib
	<u>Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren</u> : Ozanimod
	PDE-4-Inhibitoren

1.1.8 Operativer Therapieansatz

Neben den konservativen, medikamentösen Therapiemethoden kann bei fehlendem Ansprechen der eingesetzten Medikamente eine chirurgische Vorgehensweise zum Einsatz kommen (30). So benötigen 15% der CU-Patient*innen eine Colectomie (8). Indikationen für den operativen Eingriff sind eine unkontrollierbare Blutung, eine Perforation, ein colorektales Karzinom oder endoskopisch nicht entfernbare, dysplastische Läsionen (8). Die häufigste Operationsmethode ist eine restaurative Proctocolektomie mit einer ileoanalen Pouch-Anastomose (IPAA) (8). Diese Operationsmethode ist bei chronischer, therapierefraktärer oder fulminanter CU das Verfahren der Wahl (17), wobei auch ein permanentes Ileostoma eine Option darstellt (11). Bis zu 90% der MC-Patient*innen entwickelten nach einer IPAA Komplikationen, wie perianale Abszesse, Fisteln, Pouchitis oder anorektale Strikturen, weshalb die restaurative Proctocolektomie nicht allen Patient*innen empfohlen wird (17). Eine totale Proctocolektomie endet meist mit einem permanenten Ileostoma (17).

1.2 Das Mikrobiom des Darms

1.2.1 Zusammensetzung

Das menschliche Darmmikrobiom besteht aus einer komplexen, riesigen mikrobiellen Gemeinschaft (37). Insgesamt wurden über 1000 Bakterienspezies identifiziert, welche sich auf das Gewicht von 1-2 Kilogramm summieren können (37,38). Die meisten dieser Darmbakterien sind nicht-pathogen und stehen mit den Darmzellen in einer symbiotischen Beziehung (39). Im gesunden Individuum herrscht zudem eine Balance zwischen vermeintlich proinflammatorischen und protektiven Bakterienstämmen (40). Im Allgemeinen besteht das Mikrobiom aber nicht nur aus Bakterien, sondern auch aus Pilzen, Viren und anderen Mikroorganismen, welche den Menschen in variablen Konzentrationen besiedeln (41). Diese intestinale Zusammensetzung aus Bakterien, Fungi, Archaeen und Viren stellt einen essentiellen Teil des GIT dar und spielt eine zentrale Rolle in der Gesundheit des Menschen (42). Taxonomisch werden Bakterien in Stämme (Phyla), Klassen, Ordnungen, Familien, Gattungen und Arten eingeteilt (43).

Tabelle 6: Allgemeine Übersicht der Taxonomie der Bakterien mit jeweiligem Beispiel (44)

Taxonomie	Beispiel
Domäne (domain)	Bacteria
Phylum/Stamm (phylum)	Actinobacteria
Klasse (class)	Actinobacteria
Ordnung (order)	Bifidobacteriales
Familie (family)	Bifidobacteriaceae
Gattung (genus)	Bifidobacterium
Art/Spezies (species)	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
Bakterienstamm (strain)	<i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4

Das Colon umfasst über 70% der Mikroben im menschlichen Körper, wobei der Großteil aus Anaerobier zusammengesetzt wird (45). Grundlegend besteht die Population im Darm aus sieben dominanten Bakterienstämmen (Phyla):

- Actinobacteria (Actinomycetota)
- Bacteroidetes (Bacteroidota)
- Cyanobacteria

- Firmicutes (Bacillota)
- Fusobacteria (Fusobacteriota)
- Proteobacteria (Pseudomonadota)
- Verrucomicrobia (Verrucomicrobiota)

(46,47)

Ende des Jahres 2021 fand eine Änderung der bis dahin gängigen Nomenklatur der Taxonomie der Bakterienphyla bei 42 Phyla statt (47). Da sich die neuen Bezeichnungen in nächster Zeit erst in der Literatur etablieren werden, wird im Rahmen dieser Arbeit noch die alte Nomenklatur der Bakterienphyla verwendet. Um die neuen Bezeichnungen aber nicht außer Acht zu lassen, werden diese in der Aufzählung der dominanten Bakterienstämme innerhalb der Klammer erwähnt.

Die Zusammensetzung unseres Darmmikrobioms wird im Wesentlichen über unseren Lebensstil und die für jedes Individuum unterschiedlichen Umweltfaktoren beeinflusst (48). Neben der geographischen Lokalisation und Ethnien werden damit auch die Genetik, unser Sozialverhalten, die Hygienebedingungen und unsere Ernährungsgewohnheiten eingeschlossen (48,49). So haben beispielsweise eine fettreiche, salzreiche und eisenreiche Ernährung sowie kalorienarme, künstliche Süßstoffe einen negativen Einfluss auf die Zusammensetzung des Darmmikrobioms (50). Vor allem ältere Menschen benötigen oftmals Medikamente, die wiederum das Mikrobiom in dessen Funktion und Zusammensetzung beeinflussen (48). Aufgrund dieser verschiedenen Einflussfaktoren gibt es individuelle Unterschiede des Darmmikrobioms und es ist daher nicht möglich, eine allgemeine ideale Zusammensetzung des Mikrobioms zu definieren (49,50).

Unter den erwähnten Bakterienstämmen sind Bacteroidetes und Firmicutes die in der Regel mit über 90% häufigsten anzutreffenden Populationen des Darmmikrobioms (46). Die meisten Gattungen innerhalb des Phylums Bacteroidetes sind Bacteroides und Prevotella und innerhalb des Phylums Firmicutes die Gattungen Clostridium, Eubacterium und Ruminococcus (46) sowie Bacillus, Lactobacillus und Enterococcus (50). Weitere häufig nachgewiesene Gattungen sind Faecalibacterium, Peptococcus und Peptostreptococcus (51). Der Häufigkeit nach folgen Bakterien des Phylums Actinobacteria (vor allem der Gattung Bifidobacterium) und des Phylums Verrucomicrobia (39,50). Ein

geringerer Anteil zählt zum Phylum Proteobacteria, hierbei vorangehend Bakterien aus der Familie Enterobacteriaceae (38). Beispielsweise spielen im Darmmikrobiom eines gesunden Erwachsenen unter anderem die Bakterienarten *Bacteroides uniformis*, *Faecalibacterium prausnitzii* und *Roseburia intestinalis* wichtige Rollen (52). Die meisten Bakterien sind Anaerobier, wobei im Caecum auch eine hohe Dichte an Aerobier nachgewiesen werden konnte (51). Prinzipiell sind nicht die Gattungen per se, sondern einzelne Bakterienarten der Gattungen für diverse Funktionen von entscheidender Bedeutung und damit wichtig diese auch bei Analysen zu differenzieren (48). Mit circa 0,1% des gesamten Darmmikrobioms leben auch potenziell pathogene Bakterien, wie *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica* oder *Vibrio cholerae* im Colon (39). Aber auch das *Escherichia coli*, welches mittlerweile sehr gut untersucht ist, kann neben positiven Funktionen – je nach Stamm (Strain) – ebenfalls eine enteroinvasive oder enterotoxische Pathogenität zeigen (48).

Das Mikrobiom unterliegt einer gewissen Dynamik und so verändert sich die Kolonisation der Mikroorganismen im Laufe unseres Lebens durch die (Wieder-)Einschleppung an Mikroben, als Reaktion auf diverse Einflüsse, wie etwa Ernährung, Umweltverhältnisse, medizinische Interventionen, Krankheitszustände oder zwischenmenschliche Kontakte (49,53).

1.2.2 Verteilung im Gastrointestinaltrakt

Die Zahl der im Darm lebenden Bakterien nimmt im proximalen bis distalen Verlauf exponentiell zu (49). So besiedeln den proximalen Dünndarm vor allem aerobe gram-positive Bakterien und den distalen Dünndarm gram-negative Bakterien, wobei die maximale Dichte im Colon erreicht wird (38,49). Im luminalen Colon herrscht eine Zellzahl von $10^{12}/g$ vor, hauptsächlich bestehend aus Bakterien der Gattungen Bacteroides, Bifidobacteria, Clostridium, Enterococcus, Fusobacteria, Lactobacillus, Ruminococcus und Streptococcus (38,46,54). Diese Bakterien können im Stuhl nachgewiesen werden (39). Selbst innerhalb der Schleimschichten variiert die Bakteriengemeinschaft (53): Die hier vorherrschenden Bakterien entstammen der Gattungen Clostridium, Lactobacillus, Enterococcus und Akkermansia (39).

Tabelle 7: Übersicht der Taxonomie der Bakterien, die im Rahmen dieser Arbeit erwähnt werden (44). Fortsetzung auf der nächsten Seite.

Phylum	Klasse	Ordnung	Familie	Gattung	Erwähnte Arten
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. vulgatus</i>
	Coriobacteriia	Coriobacteriales	Coriobacteriaceae	Coriobacterium	
		Eggerthelales	Eggerthellaceae	Eggerthella	
Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidaceae	Bacteroides	<i>Bacteroides coprophilus</i> , <i>B. uniformis</i>
			Odoribacteriaceae	Odoribacter	<i>Odoribacter splanchnicus</i>
			Prevotellaceae	Prevotella	
			Rikenellaceae	Alistipes	<i>Alistipes shahii</i> , <i>A. putredinis</i>
			Tannerellaceae	Parabacteroides	
Proteobacteria	Gammaproteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Escherichia	<i>Escherichia coli</i>
				Klebsiella	
				Salmonella	
		Pasteurellales	Pasteurellaceae	Actinobacillus	
	Haemophilus				
	Vibrionales	Vibrionaceae	Vibrio	<i>Vibrio cholerae</i>	
	Deltaproteobacteria	Desulfovibrionales	Desulfovibrionaceae	Desulfovibrio	
Epsilonproteobacteria	Campylobacteriales	Campylobacteraceae	Campylobacter	<i>Campylobacter jejuni</i>	
Fusobacteria	Fusobacteriia	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium	<i>Fusobacterium gonidiaformans</i>

Phylum	Klasse	Ordnung	Familie	Gattung	Erwähnte Arten	
Firmicutes	Bacilli	Bacillales	Bacillaceae	Bacillus	<i>Bacillus cereus</i> , <i>B. coagulans</i> , <i>B. subtilis</i>	
		Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. johnsonii</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i>	
			Streptococcaceae	Streptococcus	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>S. oligofermentans</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. thermophilus</i>	
				Lactococcus	<i>Lactococcus lactis</i>	
			Enterococcaceae	Enterococcus	<i>Enterococcus faecium</i>	
		Clostridia	Clostridiales/ Eubacteriales	Clostridiaceae	Clostridium	<i>Clostridium ramosum</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. symbiosum</i>
				Eubacteriaceae	Eubacterium	<i>Eubacterium hallii</i>
				Lachnospiraceae	Coprococcus	
					Dorea	
					Roseburia	<i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>R. intestinalis</i>
	Oscillospiraceae			Anaerofilum	<i>Anaerofilum pentosovorans</i>	
				Oscillibacter		
	Peptostreptococcaceae			Peptostreptococcus		
	Ruminococcaceae	Faecalibacterium	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>			
		Ruminococcus	<i>Ruminococcus bromii</i> , <i>R. gnavus</i>			
	Negativicutes	Veillonellales	Veillonellaceae	Dialister		
				Veillonella	<i>Veillonella dispar</i>	
	Verrucomicrobia	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	Akkermansiaceae	Akkermansia	<i>Akkermansia muciniphila</i>

1.2.3 Einteilung in Enterotypen – sinnvolle Vorgehensweise?

Eine Einteilung des Darmmikrobioms wurde im Jahr 2011 durch das europäische MetaHIT-Konsortium, unabhängig von nationalen, geografischen und geschlechtlichen Unterschieden, vorgeschlagen (39,55). Das Konsortium identifizierte in einer Studie drei Gruppen, die als Enterotypen bezeichnet beziehungsweise eingeteilt werden und pro Typus eine unterschiedlich dominierende Bakteriengattung aufweisen: [1] Enterotyp 1: Bacteroides, [2] Enterotyp 2: Prevotella, [3] Enterotyp 3: Ruminococcus (55). Die Einteilung in diese Cluster steht allerdings in kontroverser Diskussion (56). So wird beispielsweise vorgeschlagen die Gradienten der dominanten Bakterienphyla in einer Studie zur Analyse der Daten zu verwenden, anstatt der Einteilung in Enterotypen, da diese das gesamte Darmmikrobiom und damit hunderte im Darm lebende Spezies nur auf drei einfache Gruppen reduziert (56). Weil gewisse Eigenschaften eines bestimmten Bakteriums oder eines Gens mit gesundheitlichen Auswirkungen assoziiert sein kann, wäre es in dem Sinne nicht hilfreich eine Einteilung in grobe Artengemeinschaften durchzuführen, da diese sehr breit gefächert sind und diese einzelnen Individuen und deren Effekte verschleiert werden können (56). Die Einteilung in Enterotypen setzt auch voraus, dass diese Spezies dauerhaft anzutreffen sind (57).

1.2.4 Funktion

Eine wichtige Eigenschaft unseres Darmmikrobioms ist es, dass verschiedene Bakterien die Fähigkeiten für ähnliche metabolische Funktionen besitzen (48). Das Darmmikrobiom steht mit dem Menschen in einer symbiotischen Beziehung, spielt eine zentrale Rolle in der Regulation der intestinalen Homöostase und der Immunmodulation und stellt eine biologische Barriere gegen Pathogene dar (50,58). Zudem ist es in weiteren, für die Gesundheit wichtigen physiologischen Prozessen verwickelt: Dazu gehören die Energieversorgung, der Metabolismus, der Einfluss auf die Gesundheit des Darmepithels und die neurologische Entwicklung (53).

1.2.4.1 Metabolismus - Übersicht

Das Darmmikrobiom spielt eine spezifische Rolle für diverse Stoffwechselfvorgänge: Darmbakterien synthetisieren Aminosäuren, tragen zur Vitamin-Versorgung bei – durch die Produktion von Vitaminen der Gruppe B und Vitamin K (37,39) – und biotransformieren über mikrobielle Enzyme Gallensäure, welche als natürlicher Ligand des Farnesoid-X-Rezeptors gilt und über dessen Aktivierung eine Gen-Expression reguliert wird, wodurch unterschiedliche Stoffwechselfvorgänge (Glucose, Lipide, Energie) kontrolliert werden (59,60). Somit leistet das Darmmikrobiom einen wichtigen Beitrag für den menschlichen Metabolismus, da eine Spaltung der Polysaccharide und Polyphenole und eine Synthese der Vitamine ermöglicht werden. Dies erfolgt über vom Mikrobiom beigesteuerte Enzyme, welche vom menschlichen Genom nicht kodiert sind (37). So können trotzdem Nahrungsbestandteile aufgespalten werden, was für Enzyme des menschlichen Organismus sonst nicht möglich wäre (54). Zudem ist das Darmmikrobiom in der Lage Xenobiotika zu detoxifizieren (54). Jede Mikrobe hat dahingehend eine eigene Strategie entwickelt, um Nährstoffe aufzunehmen und verwerten zu können (61).

Weitere wichtige Aufgaben des Mikrobioms liegen unter anderem in der Fermentation unverdaulicher Substrate, wie Ballaststoffe und körpereigenem Mukus (59), und in der Spaltung der Polysaccharide in kleinere Kohlenhydrate (62). Dies führt zur Produktion von Gasen, wie beispielsweise Methan, Sauerstoff und Kohlendioxid, und kurzkettigen Fettsäuren (SCFAs, short chain fatty acids), wie beispielsweise Acetat, Propionat und Butyrat (Salz/Ester der Essigsäure, Propionsäure und Buttersäure) (46,59). Genauer betrachtet werden die SCFAs von Bakterien der Phyla Firmicutes und Bacteroidetes produziert, gemeinsam mit den Bakterien, die auch Oligosaccharide fermentieren können, wie z.B. das Bifidobacterium (24). Diese bakterielle Fermentation findet im Caecum und Colon statt: Hier werden die SCFAs absorbiert, welche wiederum stimulierend auf die Absorption von Salz und Wasser wirken (59). Zusätzlich üben diese SCFAs einen Schutz auf das intestinale Epithel aus (59) und sie spielen eine wichtige Rolle in der Differenzierung der regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) und der Effektor-T-Zellen (T_{eff}) (24).

1.2.4.2 Metabolismus - Die kurzkettigen Fettsäuren

Zusammenfassend sind SCFAs wichtig für die Regulation der Immunhomöostase des Darms und wichtige Energielieferanten für das Darmepithel (24). Die Hauptproduktion findet im proximalen Teil des Colons statt; nichtsdestotrotz können SCFAs fast überall im Darm produziert werden (63). Die Konzentration der Fettsäuren ist nicht immer konstant, aber die optimale Rate von Acetat, Propionat und Butyrat setzt sich aus dem Verhältnis 60:25:15 zusammen (63).

Acetat ist ein essentieller Co-Faktor bzw. Metabolit für das Bakterienwachstum: Beispielsweise würde das *Faecalibacterium prausnitzii* (Familie Ruminococcaceae, Ordnung Clostridiales) ohne die Anwesenheit von Acetat nicht wachsen können (37). Die Produktion des Acetats wird hauptsächlich von Bakterien des Phylums Firmicutes übernommen, dazugehörend sind Bakterien der Familie Lachnospiraceae (Ordnung Clostridiales) und beispielsweise das *Faecalibacterium prausnitzii* selbst (37). Acetat dient als Substrat zur Herstellung von Lipiden, Glucose und Cholesterin in der Leber (50). Es gehört zur reichlichsten vorkommenden SCFA im Colon und wird von anderen Bakterien zur Herstellung des Butyrats verwendet (64).

Propionat stellt einerseits eine Energiequelle für Epithelzellen dar, andererseits wird es ebenfalls zur Leber transportiert, wo es unter anderem eine Rolle in der Gluconeogenese einnimmt (37). Produziert wird Propionat aus Peptiden und Aminosäuren durch Bakterien des Phylums Bacteroidetes, aber auch durch Bakterien des Phylums Firmicutes, wie beispielsweise aus den Klassen Clostridia und Negativicutes (37).

Butyrat ist Bestandteil der wichtigsten SCFA für die menschliche Gesundheit, da es die Hauptenergiequelle der Colonozyten darstellt und fähig ist, eine Anhäufung von metabolisch-toxischen Nebenprodukten, wie beispielsweise D-Laktat, zu verhindern und eine gezielte Apoptose von Krebszellen im Colon zu induzieren (37,39). Zudem spielt Butyrat eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Barrierefunktion und Immunregulation (50), somit ist es essenziell für die Bewahrung der Darmgesundheit (64). Bakterien des Phylums Firmicutes produzieren nicht nur Acetat und Propionat, sondern gelten auch als wichtige

Produzenten des Butyrats (14,37), wobei die Produktion nicht ausschließlich einer bestimmten Bakterienfamilie zugeordnet werden kann, da mehrere Spezies dazu in der Lage sind (37). Die Hauptproduzenten findet man allerdings vor allem in den Familien Lachnospiraceae und Ruminococcaceae, gemeinsam mit einigen Bakterien des Phylums Bacteroidetes (65). Gewonnen wird die SCFA aus Peptiden und Aminosäuren (37).

1.2.4.3 Biologische Barriere und Immunmodulation

Das gesamte Mikrobiom des Menschen spielt eine entscheidende Rolle im Training und in der Induktion des Immunsystems, sodass eine adäquate Immunantwort auf Pathogene stattfinden kann, aber harmlose Antigene toleriert werden (66). Darmbakterien sind bereits in der frühen Entwicklung des Immunsystems der Darmmukosa beteiligt und veranlassen beispielsweise das Priming des Immunsystems (14,54). So interagiert unser Darmmikrobiom mit unserem angeborenen und erworbenen Immunsystem und ist bereits in der Reifung und Differenzierung der regulatorischen T-Zellen (T_{reg}), der Th17-Zellen, der angeborenen lymphatischen Zellen und der B-Zellen, welche das Immunglobulin A (IgA) produzieren, mitbeteiligt (64). Unsere Darmschleimhaut kommt ständig mit fremden Antigenen oder Mikroorganismen in Kontakt (67), darum hat der Darm unter anderem die Aufgaben, eine immunologische Balance herzustellen und zu erkennen, ob es sich z.B. um beheimatete Bakterien, Nahrungsmittelantigene, Selbstantigene oder Pathogene handelt (2).

Unsere Darmschleimhaut besteht aus einem einschichtigen Zylinderepithel, dessen Zellen mit dem Mikrobiom und den darunterliegenden Immunzellen in kommunikativer Verbindung stehen (68). Die Zylinderepithelzellen sind über tight-junctions miteinander verbunden (69), die eine wichtige Funktion in der Permeabilität des Epithels einnehmen (67). Damit kein direkter Kontakt zwischen dem Gewebe und den Darmbakterien besteht, bilden Becherzellen eine Schutzschicht aus Muzin (66). Muzine sind Glykoproteine, welche ein weitgehend undurchdringbares Netzwerk bilden (69). Becherzellen gehören, gemeinsam mit den Paneth-Körnerzellen, zu einem wichtigen Teil des angeborenen Immunsystems, indem sie Funktionen in der antimikrobiellen Abwehr übernehmen

(69). Diese beiden Zellarten werden von spezialisierten Epithelzellen gebildet (16). Die Epithelzellen des Darms sind die Ersten, die potenziell schädlichen Einflüssen ausgesetzt werden, und die Zellen, die somit die erste Linie der Verteidigung übernehmen (67). Darunter befindet sich die Lamina propria, in welcher sich Makrophagen, dendritische Zellen, Stromazellen, Lymphozyten und B-Zellen befinden (4).

Da das Colon eine höhere Dichte an Mikroben aufweist, werden hier die Epithelzellen mit einer dicken, doppelten Schleimschicht überdeckt, im Gegensatz zum Dünndarm, wo eine einschichtige Schleimschicht ausreicht (70). Diese Schleimschicht stellt die erste physische Barriere für Darmbakterien und Lebensmittel-Antigene dar (16). In der doppelten Schleimschicht stellt die äußere, lose Schicht eine gute Möglichkeit für ein Bakterienwachstum dar, wohingegen die innere, festsitzende Schicht weitgehend steril ist (16).

Um zu verhindern, dass Pathogene die Schleimhaut passieren und eine Entzündung verursachen, bildet das Zusammenspiel aus antimikrobiellen Peptiden, Immunzellen, IgA, Epithelzellen und Mukus einen dahingehenden Schutzwall (66,71). Bedrohliche Pathogene werden somit über die Zellen des Darmepithels abgeblockt, indem Bakterien über spezifische Rezeptoren das angeborene Immunsystem aktivieren, welches wiederum eine weitere Kaskade, in Form von einer Freisetzung protektiver Peptide, Zytokine und Immunzellen, zur Bekämpfung, auslöst (14). Zu diesen Rezeptoren gehören Toll-like-Rezeptoren und NOD-like-Rezeptoren, welche jeweils zur Gruppe der Pattern-Recognition-Rezeptoren des Darmepithels zählen (38). Diese sind in der Lage molekulare Strukturen, wie beispielsweise bakterielle DNA oder bakterielle Zellwandbestandteile (z.B. Muramyl-Dipeptid, Peptidoglykane, Lipopolysaccharide oder Lipoteichonsäure), zu erkennen (69).

Neben der Abwehr der Pathogene, findet gleichzeitig die Absorption von Nährstoffen, Wasser und Elektrolyten statt, welche wiederum in den Körperkreislauf eingeschleust werden (68).

Das Epithel wird innerhalb von 4-5 Tagen komplett erneuert, weshalb die Aufrechterhaltung einer unversehrten epithelialen Barriere eine Herausforderung darstellt (69). Ein Versagen bei der Koordination, während dem Ersetzen der

Zellen, könnte schwere Schäden in der Barriere verursachen und die Entstehung einer Entzündung begünstigen (69).

Die durch Darmbakterien erzeugten SCFAs, die, wie bereits erwähnt, eine wichtige Energiequelle für Colonozyten darstellen, stärken unter anderem diese epitheliale Barriere; sie stimulieren aber auch die Produktion antiinflammatorischer Komponenten und helfen bei der Regulation der Darmmotilität (53).

Zusätzlich werden durch die mikrobielle Gemeinschaft fremde Strukturen, wie Antigene mikrobiellen Ursprungs, welche innerhalb des Lumens vorkommen, abgebaut und das Anheften und das Kolonisieren pathogener Mikroben an die Darmschleimhaut verhindert (59). Damit das Wachstum anderer Bakterien gehemmt wird, werden antimikrobiell wirksame Bakteriozine von den gastrointestinalen Bakterien produziert (14). Gleichzeitig wird ein Kolonisieren pathogener Eindringlinge verhindert, indem die beheimateten Bakterien ihren intestinalen Lebensraum besetzen und limitierte Nährstoffe im Konkurrenzkampf für sich beanspruchen (64).

Weitere antimikrobielle Peptide, die Bakterien abtöten, werden von Epithelzellen produziert; manche davon benötigen allerdings bakterielle Signale, um zu wirken (66). Außerdem sind die bereits erwähnten Paneth-Körnerzellen, welche in den Dünndarmkrypten liegen, ebenfalls Produzenten antimikrobieller Peptide (69). Eine Störung in der Bildung antimikrobieller Peptide konnte in MC-Patient*innen beobachtet werden (16).

Sollte es dennoch zu einem Übertritt der Bakterien ins Gewebe kommen, so werden diese sofort von Gewebsmakrophagen eliminiert (71). Des Weiteren können die Bakterien über dendritische Zellen zum Lymphknoten transportiert werden, wo eine Antigen-Präsentation stattfindet, woraufhin wiederum eine weitere Kaskade aktiviert wird: Es kommt zur Differenzierung von Th17-Zellen und B-Zellen, welche IgA produzieren (71).

Dendritische Zellen aktivieren regulatorische T-Zellen, welche für die Ausschüttung des antiinflammatorisch wirksamen Zytokins IL-10 in der Lamina propria verantwortlich sind, und verhindern aufgrund dessen eine Entzündungsreaktion, da das IL-10 B-Zellen zur Differenzierung in IgA+ Plasma

Zellen im mesenterialen Lymphknoten induziert. Die IgA+ Plasma Zellen werden wiederum zur Lamina propria transportiert, wo sie IgA sezernieren. Das IgA verhindert dann ein bakterielles Eindringen (66).

Ein Beispiel für die antiinflammatorische Wirkung scheint das *Faecalibacterium prausnitzii* zu sein: So induziert es die Produktion des antiinflammatorischen IL-10 und inhibiert die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine IL-12 und IFN- γ (64).

Sind solche immunologischen Antworten gestört und die pro- und antiinflammatorischen Wege des angeborenen und erworbenen Immunsystems im Ungleichgewicht, kann dies auch eine grundlegende Ursache der Entstehung und Persistenz der CED darstellen (2).

Zusammenfassend stehen das Darmmikrobiom und das Immunsystem in engem Kontakt und sind in ständiger Interaktion. Aufgrund der Relevanz des Immunsystems hinsichtlich dieses Themas, folgt in den nächsten zwei Kapiteln eine Übersicht und Zusammenfassung der Funktionen des angeborenen und erworbenen Immunsystems.

1.3 Exkurs: Das angeborene Immunsystem

Die Immunantwort des angeborenen Immunsystems ist nicht spezifisch und findet in der Regel innerhalb weniger Minuten bis Stunden statt (16). Zum angeborenen Immunsystem zählen angeborene lymphatische Zellen, Bindegewebszellen, dendritische Zellen, Epithelzellen, Mastzellen, Makrophagen, Monozyten, neutrophile Granulozyten und natürliche Killerzellen (4,16,70). Diese sind in der Lage, die bereits erwähnten Pattern-Recognition-Rezeptoren zu exprimieren, über welche Pathogen-assoziierte molekulare Muster (kurz PAMP) der Mikroorganismen erkannt werden können (70). Zu diesen Rezeptoren zählen die Toll-like-Rezeptoren an der Zelloberfläche und die NOD-like-Rezeptoren im Zytoplasma (16). Durch die Erkennung dieser molekularen Muster, werden Fungi, Viren, Parasiten, gram-positive sowie gram-negative Bakterien detektiert (4), woraufhin eine schnelle immunologische Antwort erfolgen kann, indem Zytokine, Chemokine und protektive Peptide sezerniert und Immunzellen rekrutiert werden (14,70). Weiters umfasst die angeborene Abwehr diverse Komponenten, um die Lamina propria vor einem Angriff zu schützen: Dazu gehören die Sekretion antimikrobieller Enzyme, wie Lysozyme und Defensine, die Funktion der epithelialen Barriere und der tight-junctions zwischen den Epithelzellen und die Kontrolle der Schleimhautpermeabilität (4). Myeloische Zellen: Sie sind in der Lage Multiproteinkomplexe (sogenannte Inflammasome) zu aktivieren, welche daraufhin die Reifung der inflammatorischen Zytokine IL-18 und IL-1 β begünstigen (70). Dendritische Zellen: Sie gehören zu den Antigen-präsentierenden Zellen und sind für die Aktivierung der T-Zellen verantwortlich (70). Zudem produzieren die dendritischen Zellen die proinflammatorischen Zytokine IL-6, IL-12 und IL-23, welche zu einer Reduktion von IL-10 führen, und erhöhen die Anzahl der proinflammatorischen Zytokine TNF- α , IFN- γ und IL-17 (66). Aktivierte dendritische Zellen wandern zu einem naheliegenden Lymphknoten und aktivieren dort wiederum eine Reihe an T-Helferzellen (wie CD4+) und zytotoxische T-Zellen, (wie CD8+) (4). Zudem helfen sie bei der Reifung der regulatorischen T-Zellen mit (4). Angeborene lymphatische Zellen: Sie sind in der Lage Zytokine zu produzieren (70).

1.4 Exkurs: Das erworbene Immunsystem

Zum erworbenen Immunsystem zählen T-Zellen (auch: T-Lymphozyten) und B-Zellen (auch: B-Lymphozyten), welche Antigen-spezifische Rezeptoren produzieren und exprimieren (70). Diese Art der Immunantwort ist darauf ausgelegt, dass bei erneutem Antigen-Kontakt eine sofortige Immunantwort induziert und damit eine Schutzfunktion gewährleistet wird; dieser Prozess benötigt eine gewisse Zeit (70). Je nach T-Zell-Typus und T-Zell-Anzahl variiert die Dauer bis zur Immunantwort, weshalb es mehrere Tage dauern kann (16). Diese Art der Immunantwort erfolgt dann Antikörper-vermittelt (4). Die Differenzierung der Zellen erfolgt im mesenterialen Lymphknoten, in den Lymphfollikeln des Colons und in den Peyer-Patches des Dünndarms (4). Zu den T-Zellen zählen regulatorische T-Zellen (T_{reg}), Effektor-T-Zellen (T_{eff}), T-Helferzellen, zytotoxische T-Zellen und naive T-Zellen (4). Zu den T-Helferzellen gehören beispielsweise die Subgruppen Th1-Zellen, Th2-Zellen und Th17-Zellen (25). Lymphozyten können durch Oberflächenmarker unterschieden werden: Dies erfolgt anhand der CD-Klassifizierung (cluster of differentiation), indem die Oberflächen-Proteine eine Bezeichnung erhalten (z.B. CD8, CD3 etc.), oder über Immunglobuline, welche aber nur zur Differenzierung der B-Lymphozyten verwendet werden können (72). Mit Hilfe der Durchflusszytometrie kann man die Oberflächenantigene über monoklonale Antikörper, welche an diese Antigene binden, erkennen und somit die Lymphozyten-Subpopulationen voneinander unterscheiden (72). Der Antikörper gegen CD3 markiert beispielsweise T-Zellen (= *CD3 positiv* oder *CD3+*), T-Helferzellen sind *CD3+* und *CD4+*, zytotoxische T-Zellen sind *CD3+* und *CD8+* (72). Regulatorische T-Zellen (T_{reg}): Die Hauptaufgabe der T_{reg} -Zellen besteht darin, die T-Helferzellen zu kontrollieren und zu verhindern, dass keine Überproduktion derer Produkte vorliegt (25). Sie steuern die Konzentration und Funktion der proinflammatorischen Zytokine, die von Effektor-T-Zellen (T_{eff}) produziert werden (4). Die von T_{reg} -Zellen produzierten Zytokine sind für die Einschränkung einer unkontrollierten Immunreaktion gegenüber diversen Oberflächen, wie unseren Darm, von großer Bedeutung (4). Sie unterbinden eine Entzündungsreaktion, indem die inhibitorischen Zytokine TGF- β (transforming growth factor β), IL-10 und IL-35 freigesetzt werden (4). Liegt

ein Mangel an regulatorischen T-Zellen vor, folgt eine Effektor-T-Zell-Antwort (und somit daraus resultierend CED) (4). Th1-Zellen: Sie reagieren im GIT auf intrazelluläre Bakterien und Viren, nachdem sie als Reaktion auf das IL-12, das von Antigen-präsentierenden Zellen produziert wurde, hinzugezogen werden (70). Zu den Antigen-präsentierenden Zellen gehören dendritische Zellen, B-Zellen und Makrophagen, welche einerseits in der Lage sind, Zytokine zu sezernieren und das angeborene Immunsystem zu aktivieren und andererseits in der Lage sind, Antigene den Zellen des erworbenen Immunsystems zu präsentieren (4). Die Th1-Zellen produzieren eine große Menge an IFN- γ (16), aber auch IL-2 und TNF- β (25). Diese Produkte werden primär mit der Bekämpfung intrazellulärer Viren und Bakterien assoziiert (25). Th2-Zellen: Sie produzieren IL-4, IL-5, IL-6 und IL-13 (16,25). Diese werden normalerweise mit allergischen Reaktionen oder parasitären Würmern in Verbindung gebracht (25). Th17-Zellen: Sie reagieren im GIT auf extrazelluläre Pathogene, nachdem sie als Antwort auf IL-6, IL-23, TGF- β (70) und IL-1 (4) aktiviert werden. Vor allem bei CED sind IL-23 induzierte Th17-Zellen wichtige Vermittler der Entzündungsreaktion in der Darmschleimhaut (70). Sie produzieren große Mengen an IL-17A, IL-17F, IL-21 und IL-22 (16) sowie TNF- α (25). IL-17 ist ein Zytokin, das eine prädominante Rolle in der Verteidigung extrazellulärer Pathogene einnimmt (25), indem T_{reg}-Zellen und neutrophile Granulozyten rekrutiert werden (4).

1.5 Das Mikrobiom des Darms bei Patient*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung

1.5.1 Gestörtes Mikrobiom

Es ist bereits bekannt, dass Störungen der Zusammensetzung, der Struktur und der Funktion des intestinalen Mikrobioms die Hauptrolle in der Entstehung der CED spielen (42). Diese Imbalance des mikrobiellen Ökosystems bezeichnet man als *Dysbiose* (49): Sie ist charakterisiert durch eine Veränderung der Mikrobien-Zusammensetzung, eine reduzierte Vielfalt an Spezies und eine Veränderung des Verhältnisses von bestimmten Organismen (53). Es herrscht eine erhöhte Anzahl potenziell schädlicher Spezies neben einer verminderten Anzahl anti-inflammatorischer Mikroben vor (40). Neben der Störung der intestinalen Homöostase, spielt dabei auch eine inadäquate Aktivierung des Immunsystems eine Rolle (24). Es ist jedoch noch fraglich, ob eine Dysbiose die Ursache oder die Konsequenz einer CED darstellt (42). Nichtsdestotrotz liegt bei CED-Patient*innen eine verminderte Diversität des Mikrobioms sowie eine dahingehende veränderte metabolische Funktion vor; so gehen protektive Bakterien und deren wichtige Funktionen verloren (40). Neben MC und CU werden auch noch weitere Erkrankungen mit einem gestörten Mikrobiom assoziiert. Beispiele dafür sind: *Clostridium-difficile*-Infektionen, Antibiotika-assoziierte Diarrhoe, Reizdarmsyndrom, Medikamenten-resistente Infektionen, metabolisches Syndrom, Adipositas, nicht-alkoholische Fettleber, neuropsychiatrische Erkrankungen, Diabetes mellitus und systemische Autoimmunerkrankungen (49).

Ein typisches Merkmal der Dysbiose ist eine Veränderung des Verhältnisses zwischen obligaten Anaerobiern, welche in einer verminderten Anzahl vorliegen, und fakultativen Anaerobiern, welche in einer erhöhten Anzahl vorliegen (53). Auch die Zunahme pathogener Bakterien, wie z.B. *Escherichia coli*, Klebsiella, Proteus, Salmonella und Shigella, sind ein Merkmal der Dysbiose (53). Aber auch bereits das alleinige Fehlen wichtiger Kommensalen, ohne vorhandene Pathogene, kann schädlich sein (53).

CED-Patient*innen mit einer Dysbiose werden im Schnitt 8,1 Jahre früher operiert, im Vergleich zu CED-Patient*innen mit relativ normaler Mikrobiom-Zusammensetzung (73). Zudem korreliert ein vorhandene Dysbiose signifikant mit dem Auftreten von Abszessbildungen bei Patient*innen mit MC (73). Speziell bei MC stehen die Darmmikroben im Verdacht an der Aktivierung des Immunsystems mitbeteiligt zu sein und in weiterer Folge eine Entzündung auszulösen (74).

1.5.2 Veränderung der Bakterien-Zusammensetzung

Erkrankungen, die zu einer Entzündung und somit begleitend zu einer schweren Störung in der Zusammensetzung des Mikrobioms führen, sind charakterisiert in einer Vermehrung der fakultativ anaerobischen Familie Enterobacteriaceae (Phylum Proteobacteria), wie z.B. das bereits oben genannte Bakterium *Escherichia coli*, und in einer Vermehrung der Bakterien des Phylums Actinobacteria, sowie ein Rückgang der Buttersäure-produzierenden Bakterien der Phyla Firmicutes und Bacteroidetes (42,49,61). Erniedrigt sind hier vor allem Bakterien der Familie Lachnospiraceae (73) und Bakterien der Familie Ruminococcaceae (64). Diese gehören zur Klasse Clostridia, welche bei CED-Patient*innen im Allgemeinen in verminderter Anzahl nachgewiesen werden (64). Weitere, zur Klasse Clostridia gehörenden, unterrepräsentierten Gattungen sind: Clostridium, Eubacterium, Lachnospira, Roseburia und Ruminococcus (64). Neben einer erhöhten Anzahl der Proteobacteria wurde zudem auch eine Erhöhung der Bakterien der Klasse Bacilli (Phylum Firmicutes) bei CED-Patient*innen nachgewiesen (73). Bei CU-Patient*innen (64) sowie bei MC-Patient*innen konnte eine verminderte Anzahl des *Faecalibacterium prausnitzii* (Phylum Firmicutes), welches antiinflammatorische Eigenschaften besitzt, nachgewiesen werden (74,75). Die signifikanteste Verringerung des *Faecalibacterium prausnitzii* wurde allerdings bei Patient*innen, die unter einer aktiven Entzündung leiden, nachgewiesen (im Vergleich zu Patient*innen in Remission), was wiederum darauf schließen lässt, dass das *Faecalibacterium prausnitzii* einen antiinflammatorischen Einfluss besitzt (64). Auch diverse Arten der Gattung Ruminococcus wurden bei MC-Patient*innen, im Vergleich zu gesunden Patient*innen, in 5-fach niedrigerer Konzentration im Stuhl nachgewiesen (64).

Auch Pathobionten, also im Darm lebende Bakterienstämme, die sich funktionell aggressiv verändern, wie beispielsweise das adhären-invasive *Escherichia coli* (AIEC), können krankheitsfördernde Immunreaktionen und Epithelschäden auslösen, indem sie sich im Darmepithel festsetzen und vermehren (5). So konnte bei 30-40% der MC-Patient*innen AIEC in der ilealen Darmmukosa nachgewiesen werden (5).

Im Rahmen der Dysbiose werden spezifische Veränderungen bei CU-Patient*innen weniger genau beschrieben (62). Nichtsdestotrotz wird von einer erhöhten Konzentration der Deltaproteobacteria und einer verminderten Konzentration der Gattung *Bacteroides* berichtet (62,76).

Allerdings sind die Erkrankungen MC und CU nicht durch eine allgemeine, einheitliche Mikrobiom-Veränderung charakterisierbar (73). Hauptsächlich liegt der Fokus in Studien, die sich mit der Ursache der Dysbiose beschäftigen, auf Bakterien, weshalb der Einfluss von Bakteriophagen, Archaeen und Fungi weniger bekannt ist (24).

Tabelle 8: Gegenüberstellung der Bakterienstämme bei Patient*innen mit gesundem Darmmikrobiom und bei Patient*innen mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (38,39,42,46,49–51,61,64,73)

Phylum	Gesundes Mikrobiom	Mikrobiom bei CED
Bacteroidetes	↑ (Gattungen <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i>)	↓
Firmicutes	↑ (Gattungen <i>Bacillus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Ruminococcus</i>)	↓ Klasse <i>Clostridia</i> (Gattungen <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Ruminococcus</i>)
		Klasse <i>Bacilli</i> ↑
Actinobacteria	↓	↑
Proteobacteria	↓	↑

1.5.3 Verminderte Produktion kurzkettiger Fettsäuren

Die verminderte Anzahl der Phyla *Firmicutes* und *Bacteroidetes* spielt eine wichtige Rolle in der Dysbiose (14): Gerade Butyrat zählt zur Hauptenergiequelle der Colonozyten und hemmt den Entzündungsprozess in der intestinalen Mukosa,

indem Zytokine, wie z.B. das IL-8, unterdrückt werden (77,78). Zudem spielt sie eine wichtige regulatorische Rolle, um eine Balance zwischen T_{reg} und Th17-Zellen zu gewährleisten (64). Als Beispiel werden auch die Bakterienarten *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* und *Roseburia hominis*, welche die im Darm wichtige Butyrat produzieren, in CED-Patient*innen vermindert nachgewiesen (64). Da SCFAs das Darmepithel schützen, aber vermindert produziert werden, kann die Störung in der intestinalen epithelialen Barriere ein wichtiger Faktor in der Pathophysiologie der CED sein (30,59).

1.5.4 Genetische Prädisposition

Gewisse Gene und Gen-Loci konnten mit der Entstehung der CED in Verbindung gebracht werden: Dazu zählen beispielsweise die Gene ATG16L1 und NOD2 (24). Sie sind ein wichtiger Bestandteil im Autophagie-Weg, damit Pathogene erkannt und eliminiert werden (24). Mutationen dieser Gene können hierbei äußerst wichtige Verteidigungsmechanismen des Menschen und dessen dazugehörige Immunreaktion beeinflussen (24). NOD2 ist, wie bereits erwähnt, ein Rezeptor, der an das Muramyl-Dipeptid der Bakterien bindet, und damit proinflammatorische Signalwege aktiviert (24). Damit wird eine Autophagie induziert, welche die Replikation der Bakterien und die Antigenpräsentation kontrolliert und das erworbene und angeborene Immunsystem miteinbezieht (16). Eine Mutation des NOD2 führt zu einer verminderten Produktion antimikrobieller Peptide, einer beeinträchtigten Beseitigung invasiver Bakterien im Epithel und einer Funktionsstörung der Paneth-Körnerzellen (24).

1.5.5 Einfluss der Ernährung

Erhöhte sozioökonomische Standards in der westlichen Welt ermöglichen eine dauerhafte Verfügbarkeit und einen leichten Zugriff auf vielfältige Nahrungsmittel, die unterschiedlich gefertigt und zubereitet werden (24). Die Folge ist ein erhöhter Konsum an Nahrungsmitteln, die tierisch, fettreich, hochkalorisch, mit Zucker versetzt und ballaststoffarm sind (24). Genau solche Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten führen zu einer beeinträchtigten Funktion und verminderten Diversität unseres Darmmikrobioms, sodass dies einen Risikofaktor

für die Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen darstellt (24). Zudem wird ein Vitamin-D-Mangel ebenfalls mit der Entstehung diverser Erkrankungen assoziiert und konnte bei Patient*innen mit diagnostizierter CED nachgewiesen werden (16).

1.5.6 Einflussgebende Umweltfaktoren auf das Mikrobiom

Faktoren, die bereits in der frühen Lebensphase das Darmmikrobiom beeinflussen können, stellen einen wichtigen Risikofaktor in der Entstehung der CED dar, weil eine frühe Exposition verschiedenster Umweltfaktoren die Diversität des Mikrobioms beeinflussen kann (4). Neben der bereits erwähnten Ernährung, stellen die Geburtsart (vaginal oder per Sectio), das Stillen, die Anzahl der Geschwister und Familienmitglieder, die Exposition zu Haustieren oder landwirtschaftlichen Tieren eine dahingehende Rolle (4). Genauso wie das Rauchen, haben auch Medikamente einen Einfluss: So vermutet man, dass eine frühe Störung des Darmmikrobioms im Kindesalter durch Antibiotika die Immunantwort des Darms verändern kann und eine Anfälligkeit für CED begünstigt (4).

1.5.7 Auswirkung auf die Immunmodulation und die epitheliale Barriere

Das angeborene Immunsystem spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der CED (30). Normalerweise schützt uns unser Immunsystem im Darm vor dem Eindringen gesundheitsgefährdender Pathogene, ohne dabei eine chronische Entzündung hervorzurufen (40). Eine anhaltende Dysbiose führt zu einer Dysfunktion des Immunsystems, was als Hauptgrund bei der Entstehung einer chronischen Entzündung erachtet wird (40). Es kommt hierbei zu einer beeinträchtigten Funktion der regulatorischen Immunzellen, welche für eine Homöostase in der Schleimhaut sorgen (40). Wenn diese zellulären Signalwege gestört sind, führt das zu einer fehlerhaften Immunantwort und somit zu einer Aktivierung des erworbenen Immunsystems und einer Produktion proinflammatorischer Zytokine (30).

Da SCFAs eine wichtige Rolle in der Differenzierung der regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) und der Effektor-T-Zellen (T_{eff}) spielen, verursacht die Reduktion der Bakterien, welche SCFAs produzieren können, Probleme in dieser Differenzierung (24). Zudem führt das Ungleichgewicht der T_{reg} - und T_{eff} -Zellen wiederum zu einer erhöhten Produktion der proinflammatorischen Zytokine (24). Es wird vermutet, dass eine erhöhte Konzentration der T_{eff} -Zellen und eine erhöhte Produktion proinflammatorischer Zytokine, wie IFN- γ , TNF- α und IL-6, eine entscheidende Rolle spielen (4). Aggressivere Arten der mikrobiellen Gemeinschaft (z.B. *Enterococcus faecalis*, *Ruminococcus gnavus*, adhärentes oder invasives *Escherichia coli* etc.) sind bei anhaltender Dysbiose in der Anzahl erhöht und aktivieren inflammatorische Th1- und Th17-Zellen (40). Wohingegen regulatorische Spezies (z.B. *Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus* spp., *Roseburia* spp. usw.) in der Anzahl vermindert sind und damit die Aktivierung und Funktion der regulatorischen Zellen, wie T_{reg} , B-Zellen, angeborene lymphatische Zellen, Makrophagen und dendritische Zellen, beeinträchtigt ist (40). Daraus resultiert eine verminderte Produktion diverser Zytokine (IL-10, TNF- β , IL-35) in der Mukosa, was gemeinsam mit einer defekten Schleimhautbarriere eine anhaltende Entzündung in der Schleimhaut verursacht und in anfälligen Personen eine CED auslösen kann (40).

Eine Schleimhaut mit intakter Funktion erlaubt ein Anheften einiger Mikroben an den Schleim, verhindert aber, dass die meisten Mikroben die Oberfläche des Darmepithels erreichen können (24). Sowohl IgA als auch antimikrobielle Peptide helfen dabei, eine Invasion der Bakterien in der Schleimschicht zu verhindern; bei einer vorliegenden CED funktionieren einige dieser Faktoren nicht mehr regelgerecht (24). Beispielsweise ist es bekannt, dass bei CED-Patient*innen, aufgrund von Veränderungen in der Expression der Pattern-Recognition-Rezeptoren, eine Beeinträchtigung in der Pathogen-Erkennung vorliegt (69). Tight-junctions, welche benachbarte Epithelzellen miteinander verknüpfen, spielen eine wichtige Rolle in der Regulation der Permeabilität der Schleimhaut und der Diffusion diverser Ionen und Moleküle (67). Die proinflammatorischen Zytokine IFN- γ , TNF- α , TNF- β und IL-13 können die Expression der tight-junctions modulieren (25). Freigesetzte Entzündungsmediatoren, wie eben Zytokine oder auch bakterielle Produkte, beschädigen zunehmend das Epithel, sodass ein

Kontakt zwischen Antigenen und Immunzellen zustande kommt und folglich eine Immunantwort ausgelöst wird (68). Mutationen in Genen, die die Paneth-Körnerzellen-Funktion oder die Struktur der tight-junctions beeinflussen, können ebenfalls eine Rolle in der Entstehung einer Entzündungsreaktion spielen (70). Die Schleimhautbarriere ist aufgrund dieser diversen Störungen beschädigt, sodass Bakterien die Barriere durchdringen können und damit eine Kaskade des Immunsystems, zur Abwehr gegen die eindringenden Bakterien, auslösen (24). Zusätzlich haben fakultativ pathogene Bakterien die Möglichkeit, sich bei einer defekten Funktion der Schleimhautbarriere zu vermehren und in der entzündeten Umgebung zu überleben; gleichzeitig verhindern sie das Wachstum der nützlichen Bakterien (24).

Die wichtigsten Zellen stellen die T_{reg}-Zellen und die T-Helferzellen (Th1-, Th2- und Th17-Zellen) dar (25). Bei MC-Patient*innen konnten, im Vergleich zu CU-Patient*innen, höhere Mengen an IL-2 und IFN- γ nachgewiesen werden, sodass sich daraus schließen lässt, dass eine ungewöhnliche Immunantwort der Th1-Zellen vorliegt (16). Bei Patient*innen mit CU hingegen konnte eine höhere Konzentration an IL-13 entdeckt werden, sodass man hier von einer Th2-Zell-vermittelten Immunantwort ausgeht (16). Im Vergleich zu Gesunden, konnten bei beiden CED erhöhte IL-17A-Level nachgewiesen werden (16). Eine verminderte Anzahl der regulatorischen T-Zellen und eine erhöhte Anzahl der Th17-Zellen lässt darauf schließen, dass vorliegende Mikroben nicht mehr toleriert werden und daraufhin eine Aktivierung proinflammatorischer Prozesse erfolgt (25).

Zusammenfassend führt das Zusammenspiel aus dem Verlust der für ein gesundes Darmmikrobiom vorhandenen Bakterien, der Vermehrung der Pathogene und der Dysregulation des Immunsystems, zu einer chronischen Entzündung der Darmschleimhaut (24).

1.6 Maße für die Artenvielfalt

Damit es möglich ist, die komplexe Mikrobiomzusammensetzung einheitlich darstellen zu können und Aussagen zur Artenvielfalt tätigen zu können, bedient man sich in der Verwendung mathematischer Berechnungen, die unter die Begriffe Alpha- und Beta-Diversität zusammengefasst werden können.

1.6.1 Alpha-Diversität

Die Alpha-Diversität beschreibt den Artenreichtum und die gleichmäßige Verteilung innerhalb einer Stichprobe oder Flächeneinheit bzw. den Anteil der Spezies in diesem Bereich (79).

Als ein Beispiel wird der Shannon-Index zur Bemessung der Vielfalt eines lebenden Systems, insbesondere in der Biologie, herangezogen (80).

1.6.2 Beta-Diversität

Die Beta-Diversität beschreibt die Vielfalt zwischen den Gemeinschaften und die Änderung der Zusammensetzung der Spezies entlang eines Gradienten (79).

Um die (Un-)Ähnlichkeit eines Artenreichtums zu bewerten, wird unter anderem der Bray-Curtis-Index, mit einem Wertebereich von 0-1, herangezogen (81).

1.7 Probiotika

1.7.1 Definition

Probiotika sind lebende Mikroorganismen, die die Balance des Darmmikrobioms wiederherstellen und gesundheitliche Vorteile versprechen, wenn sie in einer adäquaten Menge zugeführt werden (30,82). Von den Probiotika sind die sogenannten Präbiotika zu unterscheiden: Diese beinhalten nur unverdauliche Nahrungsbestandteile, wie z.B. Oligosaccharide (39). Als Synbiotika bezeichnet man wiederum die Kombination aus Probiotika und Präbiotika (39). Wenn nur inaktivierte Bakterienstämme oder Bakterienbestandteile sowie deren metabolische Produkte verwendet werden, spricht man von Paraprobiotika (63).

1.7.2 Bakterienarten

Die häufigsten verwendeten Stämme sind Bakterien der Gattungen *Lactobacillus* und *Bifidobacterium* (82), aber auch die Gattungen *Bacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Lactococcus*, *Streptococcus* und der Hefepilz *Saccharomyces* werden als Probiotikum eingesetzt (83,84).

Lactobacillus. *Lactobacilli* haben diverse Vorteile, weswegen sie als Probiotika verwendet werden: Sie besitzen die Fähigkeit sich an die Oberflächen des Darms anzuhafte, können bei niedrigem pH-Wert überleben, haben eine hohe Toleranz gegenüber Magen- und Gallensäure und weisen antimikrobielle Eigenschaften auf, indem sie potenziell pathogene Spezies inhibieren (85). Häufige in Probiotika verwendete Arten der *Lactobacilli* sind *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum* und *Lactobacillus rhamnosus* (85).

Bifidobacterium. Bakterien der Gattung *Bifidobacterium* besitzen unterschiedliche Mechanismen, die sie gallensaftresistent machen, sodass sie gerne als Probiotika zur Anwendung kommen. Dazu gehören: *Bifidobacterium adolescentis*,

Bifidobacterium animalis, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*,
Bifidobacterium infantis, *Bifidobacterium lactis* und *Bifidobacterium longum* (85).

Escherichia. *Escherichia coli* ist ein sehr bekanntes Bakterium, welches im unteren GIT beheimatet ist und auch einen probiotisch wirksamen Stamm aufweist, nämlich das sogenannte *Escherichia coli Nissle 1917* (85).

Saccharomyces. Für medizinische Zwecke wird der Hefepilz *Saccharomyces boulardii* verwendet (85).

Bacillus. Zur Gattung *Bacillus* gehören die probiotisch wirksamen Bakterien *Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans* und *Bacillus subtilis* (85).

Enterococcus. Verwendet wird das Bakterium *Enterococcus durans*, aufgrund seiner probiotischen Eigenschaften. Lange Zeit wurde das *Enterococcus faecium* als Probiotikum eingesetzt; es wird aber mittlerweile wegen seiner potentiellen Virulenz und wegen der Begünstigung einer Antibiotika-Resistenz nicht mehr als sicher eingestuft (85).

Faecalibacterium. Das *Faecalibacterium prausnitzii* wird als Probiotikum verwendet, da es ein Butyrat-produzierendes Bakterium ist, das antiinflammatorische Effekte aufweisen und eine Immunantwort induzieren kann (86).

Streptococcus. Obwohl einige Arten des *Streptococcus* mit schweren Infektionen assoziiert werden, wie *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus pyogenes*, so hat das *Streptococcus thermophilus* probiotische Eigenschaften und wird dahingehend eingesetzt (85).

Lactococcus. In dieser Gattung ist das Bakterium *Lactococcus lactis* in der Lage, probiotische Eigenschaften aufzuweisen (85).

1.7.3 Herstellung

Gewonnen werden die Mikroorganismen für Probiotika aus dem menschlichen Darm oder aus menschlicher Muttermilch. Es werden aber auch tierische Milch oder fermentierte Nahrungsmittel als Herstellungsquelle verwendet, wobei die isolierten Stämme des menschlichen Mikrobioms im Vergleich zu tierischen oder pflanzlichen Stämmen eine bessere Haftbarkeit an die epitheliale Darmbarriere aufweisen (83).

1.7.4 Rezepturen und deren Eigenschaften

Vermarktet werden Probiotika in unterschiedlichsten Variationen: So sind sie als Joghurts, Getränke, Pulver in Kapseln oder Päckchen und in Tablettenform erhältlich (87).

Milchprodukte besitzen eine kürzere Halbwertszeit als gefriergetrocknete Kapseln und die Überlebensrate der Mikroorganismen in magensaftresistenten Kapseln ist höher als im Vergleich zu Kapseln, die nicht magensaftresistent sind (87).

Kapseln, die wiederum hitzegetrocknet und nicht gefriergetrocknet werden, haben bei Raumtemperatur keine Stabilität und limitieren somit die Transportmöglichkeiten (87). Welche Art der Rezeptur nun die effektivste darstellt, kann nicht wirklich bewiesen werden (87). Wichtig ist eine genaue Beschreibung des vermarkteten Produkts, sodass am Etikett ersichtlich ist, um welche Gattung, welche Spezies und welchen Stamm es sich bei dem enthaltenen Mikroorganismen handelt (88). Prinzipiell unterscheidet man zwischen Einzelstamm-Probiotika, welche einen einzelnen Bakterienstamm (Strain) beinhalten, und Multistamm-Probiotika, welche mehrere Bakterienstämme einer Spezies beinhalten (86).

1.7.5 Wirkung

Der genaue Wirkmechanismus der Probiotika ist Gegenstand aktueller Forschung. Es soll aber die Diversität des Mikrobioms erhöht werden, damit die Balance der Mikroorganismen im GIT verbessert wird, um somit das Risiko einer Ansiedelung von pathogenen Bakterien zu reduzieren (89). Die verwendeten Bakterienstämme sollen sich kompetitiv an die Mukosa und das Epithel anheften und somit die

epitheliale Barriere stärken, das Immunsystem modulieren oder antimikrobielle Substanzen produzieren (82,83). Daraus resultieren präventive und therapeutische Effekte (90). Aufgrund der Unterschiedlichkeiten zwischen Menschen – bezogen auf das Alter, die Ernährungsgewohnheiten, die Genetik und die daraus folgende unterschiedliche Zusammensetzung des Darmmikrobioms – können Menschen auch unterschiedlich auf dasselbe Probiotikum reagieren (91). Beispielsweise können diverse Lactobacilli die Schleimproduktion der Becherzellen erhöhen, indem sie die Expression des Gens MUC3 erhöhen (38). Andere wiederum veranlassen neben der bereits erwähnten Produktion antimikrobieller Peptide eine Verbesserung der Funktion der tight-junctions, sodass die Permeabilität des Epithels reduziert wird (38). Einige können die Reifung der dendritischen Zellen induzieren oder die regulatorische T-Zell-Antwort stärken, die Produktion proinflammatorischer Zytokine senken oder die Produktion der antiinflammatorischen Zytokine (wie TGF- β , IL-10) veranlassen (38).

Wirkung der Präbiotika: Als Nebenprodukt durch die Zersetzung der Präbiotika durch die Darmmikroben entstehen vor allem SCFAs, die antiinflammatorische Effekte aufweisen und damit auch die Gesundheit beeinflussen können (86).

1.7.6 Sicherheit

Die Verwendung der Probiotika gilt als generell sicher, besonders die verwendeten Gattungen Lactobacillus und Bifidobacterium (76,83). Wichtig dabei sind eine fehlende Virulenz und eine geringe Antibiotikaresistenz (83). Viele Antibiotika besitzen den GRAS-Status (generally regarded as safe) und gelten damit als sicher in der Verwendung (38). Obwohl eine Sicherheit bei gesunden Erwachsenen besteht, kann bei kritisch Kranken (Erwachsene sowie Kinder), vor allem auch bei immunsupprimierten Patient*innen, das Risiko für eine Infektion – im Sinne einer Bakteriämie und Fungiämie – auftreten (91). Daher gewährleistet selbst ein GRAS-Status keine durchgehende Kontrolle möglicher Risiken für z.B. das potenzielle Übertragen einer Antibiotika-Resistenz auf andere Mikroorganismen oder eine Invasivität des Bakteriums (38). Vorsicht geboten ist beim Gebrauch der Gattungen Bacillus und Enterococcus, da bei diesen Bakterien bereits eine Pathogenität beschrieben wurde (83). Eine

Kontraindikation für die Verwendung der Probiotika stellen Fremdkörper dar, wie beispielsweise ein zentraler Katheter, da es bei immunsupprimierten Patient*innen folglich zur Entwicklung einer Sepsis führte und sogar von tödlichen Folgen berichtet wurde (76).

Grundsätzlich muss bei der Einführung von neuen, höher potenten Probiotika beachtet werden, dass die verwendeten Bakterien bereits im menschlichen GIT beheimatet sind (83).

1.8 Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)

1.8.1 Sinn und Zweck

Mithilfe der fäkalen Mikrobiota-Transplantation (FMT), welche auch als Stuhltransplantation bezeichnet wird, kann eine Manipulation des Mikrobioms erfolgen: Im Rahmen der Transplantation wird in den GIT der erkrankten Person der Stuhl eines* einer gesunden Spender[s]*in eingebracht (92). Der Zweck besteht darin, wieder eine Eubiose herzustellen (49), indem die gastrointestinale, mikrobielle Homöostase wiederhergestellt wird (41). Bereits im 4. Jahrhundert wurde in China dieses Konzept beschrieben: Patient*innen, welche an einer Lebensmittelvergiftung oder einer schweren Durchfallerkrankung litten, bekamen als Therapie menschlichen Stuhl oral zugeführt (58).

1.8.2 Erfolg bei *Clostridium-difficile*-Infektionen

Mehrere Studien zeigten bereits, dass eine FMT bei rezidivierenden Infektionen mit dem Bakterium *Clostridium difficile* eine effektive Therapie darstellt: Die Erfolgsrate in den Studien lag bei 90% (58). Somit etablierte sich die FMT als Therapie für rezidivierende und refraktäre *Clostridium-difficile*-Infektionen in klinischen Guidelines (93). Der klinische Erfolg in der Bekämpfung des *Clostridium difficile* weist auf das Potenzial dieser Behandlung hin und lässt Interesse aufkommen, diese Therapiemethode zur Restaurierung der Dysbiose auch für andere gastrointestinale Erkrankungen, wie beispielsweise CU und MC, zu nutzen (94,95).

1.8.3 Verfahren

Die Durchführung kann über verschiedene Wege erfolgen: Der Stuhl wird entweder oral, nasogastrisch, nasointestinal oder via Coloskopie, Darmspülung oder Kapseln zugeführt (49), wobei die nasogastrische und nasointestinale Methode für Patient*innen die unangenehmste darstellt und auch eine radiologische Kontrolle, zur Lage der Sonde, erfordert. Zudem besteht das Risiko des Erbrechens und der Aspiration (75).

Bevor der Spender*innenstuhl zugeführt werden kann, muss das Material homogenisiert und verdünnt werden, um es in einer geeigneten Form applizieren zu können. Eine weitere Möglichkeit ist die Einnahme in Form von Kapseln aus Gelatine (75). Bislang gibt es für die Durchführung einer FMT noch keine standardisierte Methode (49). In der Regel sollten die Spender*innen mindestens 18 Jahre alt sein, um eine Einverständniserklärung unterzeichnen zu können (75).

1.8.4 Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH)

In einer im Jahr 2014 veröffentlichten Zeitschrift der ÖGGH wurde ein Leitfaden zur Anwendung der FMT herausgebracht (96). In diesem wird unter anderem das Screening der Spender*innen beschrieben, welche umfangreiche Kriterien erfüllen sollten (z.B. drei Monate zuvor keine Einnahme von Antibiotika; keine vorhandene chronische oder akute Grunderkrankung usw.) und einer genauen Abklärung (z.B. auf diverse Erreger) unterzogen werden sollten. Neben den Indikationen und dem Screening der Spender*innen wird auch über die Anwendungsmethodik der FMT verwiesen: Hierbei wird eine klare Empfehlung zur Verwendung von frischem Spender*innenstuhl (<6h alt), welcher bis zur Verarbeitung bei 2-8°C gekühlt und luftdicht verschlossen aufbewahrt werden soll, ausgesprochen. Die Patient*innen sollten zudem vor der Durchführung der Therapie eine Darmvorbereitung, anhand einer Darmlavage, erhalten, um die vorherrschenden Darmmikroben zu reduzieren.

2 Material und Methoden

Diese Arbeit beruht auf einer Literaturrecherche zum Thema *Therapeutische Beeinflussung des Darmmikrobioms bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen*. Zur Literaturlindung wurde die Datenbank *PubMed* herangezogen und zur Verarbeitung der Quellen wurde das Literaturverwaltungsprogramm *Zotero* genutzt. Als Zitierweise wurde der Vancouver-Stil verwendet. Die Diplomarbeit gliedert sich strukturell in *Einleitung*, mit relevanten Grundinformationen zum Thema, *Material und Methoden*, *Ergebnisse*, *Diskussion* und *Konklusion*.

Die für die Recherche des Ergebnisteils *Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)* verwendeten Begriffe inkludierten: „FMT and IBD“, „FMT and Crohn“, „FMT ulcerative“, „FMT CD“ und „FMT UC“. Die Suche erfolgte im Juni 2022, ohne Einbezug von Reviews und Metaanalysen. Insgesamt ergab die Suche 85 Treffer. Nachdem irrelevante und nicht für die Arbeit verwertbare Studien und doppelte Treffer aussortiert wurden, blieben 24 Studien zur Analyse übrig. Davon betrafen 7 Studien MC und 17 Studien CU. Eine Grazer Studie (97), betreffend CU, wurde zusätzlich in die Analyse miteinbezogen.

Da der Fokus dieser Arbeit auf den Ergebnissen der FMT liegt, der Einsatz von Probiotika aber auch für dieses Themengebiet relevant ist, liefert die Zusammenfassung einer aktuellen Metaanalyse zum Thema Probiotika einen Überblick zum derzeitigen Entwicklungsstand im Ergebnisteil *Probiotika*.

3 Ergebnisse

3.1 Probiotika

3.1.1 Zhang et al., systematische Metaanalyse, 2021

Zhang et al. (98) analysierten die klinischen Effekte und Mikrobiom-Veränderungen, nach der Therapie mit Probiotika, Präbiotika und Synbiotika, in einer systematischen Metaanalyse, bei der 32 Studien inkludiert wurden.

Ergebnisse Remissionsrate: Zusammenfassend beschrieben 21 Artikel mit insgesamt 1816 Patient*innen eine Remission nach der Therapie mit Probiotika, Präbiotika und Synbiotika, mit einem statistisch signifikanten Ergebnis ($p < 0,05$) und einer substantiellen Heterogenität ($I^2 = 55,1\%$). In der Interventionsgruppe verblieben 616 von 918 Teilnehmer*innen in Remission, in der Kontrollgruppe 520 von 898 Teilnehmer*innen. Untergruppenanalyse: Interventionen: Eine statistische Signifikanz ergab sich nur bei der Intervention mit Synbiotika ($p < 0,05$), ohne Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 0,0\%$). Versuchsdesign: Die Kombination von Pro-, Prä- und Synbiotika und klassischer Medikation war besser als eine alleinige konventionelle Therapie ($p < 0,05$ und milder Heterogenität $I^2 = 35,9\%$).

Erkrankungstyp: Es zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p < 0,05$) in den zusammengefassten Ergebnissen der CU mit einer Heterogenität zwischen den Gruppen ($I^2 = 61,7\%$). Bakterienstämme: Die Stämme Lactobacillus und Bifidobacterium zeigten eine statistische Signifikanz ($p < 0,001$) mit einer Heterogenität zwischen den Gruppen ($I^2 = 48,1\%$). Anzahl Bakterienstämme: Eine statistische Signifikanz zeigte sich in der Verwendung von 2-3 Stämmen ($p < 0,001$) oder multiplen Stämmen ($p < 0,05$), aber mit einer Heterogenität zwischen den Studien nur in der Subgruppe der multiplen Bakterienstämme ($I^2 = 55,7\%$).

Tägliche Dosis: Die Dosis zur Intervention wurde mit der koloniebildenden Einheit (CFU) angegeben. In der Analyse zeigte sich eine statistische Signifikanz bei 10^{10} - 10^{12} CFU pro Tag ($p < 0,05$), mit einer Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 64,8\%$). Ein Artikel in der Analyse zeigte eine statistische Signifikanz bei der verwendeten täglichen Dosis von 10^9 CFU pro Tag ($p < 0,05$).

Ergebnisse Krankheitsaktivität: Bei 1026 CU-Patient*innen (10 Artikel) zeigte sich eine Reduktion des Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) mit einer statistischen Signifikanz ($p < 0,05$) und einer substanziellen Heterogenität ($I^2 = 95,6\%$). Bei 206 MC-Patient*innen (13 Studien) zeigte sich eine Reduktion des CDAI, ohne eine statistische Signifikanz, mit einer substanziellen Heterogenität ($I^2 = 79,9\%$). Untergruppenanalyse: Die Reduktion der Krankheitsaktivität bei CU war in allen Studiendesign-Typen statistisch signifikant, besonders aber in der Gruppe Pro-, Prä-, und Synbiotika mit klassischer Therapie ($p < 0,001$), ohne Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 0,0\%$). Der UCDAI in der Interventionsgruppe mit einem Bakterienstamm zeigte eine geringere Veränderung, im Vergleich zur Kontrollgruppe, ohne Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 0,0\%$). Die Verwendung von 2-3 Stämmen zeigte, bezüglich des Rückgangs im UCDAI, eine statistische Signifikanz ($p < 0,001$). Auch die Verwendung der Bakteriengattungen Bifidobacterium oder Lactobacillus als Hauptstämme zeigte eine Effektivität im Rückgang des UCDAI ($p < 0,05$).

Ergebnisse Rezidivrate: Insgesamt wurde bei 1372 CED-Patient*innen (in 14 Studien) eine Rezidiventwicklung der Erkrankung beschrieben (216 von 687 der Interventionsgruppe und 240 von 685 der Kontrollgruppe), ohne eine statistische Signifikanz und mit einer substanziellen Heterogenität ($I^2 = 52,7\%$). Ein Artikel zeigte eine Interventionsdosis von 10^{11} CFU pro Tag als effektive Dosis in der Prävention eines Rezidivs ($p < 0,05$).

Mikrobiomanalyse: Die Interventionsgruppe, welche Probiotika oder Synbiotika (hauptsächlich Bifidobacteria) und die konventionelle Medikation erhielt, wurde mit der Kontrollgruppe, welche nur die konventionelle Medikation erhielt, verglichen.

Ergebnisse aus 2 Studien: Vor der Therapie war kein signifikanter Unterschied in der Zahl der Mikroben der Darmflora zwischen den Gruppen vorhanden. Nach der Therapie waren, vor allem in der Interventionsgruppe, die Zahlen der Gattungen Bacteroides, Candida, Enterobacteria, Enterococcus, Saccharomyces und Peptococcus vermindert und Bifidobacteria und Lactobacillus erhöht. In einer Studie zeigte sich, dass die Höhe der Konzentration der Darmflora in der Interventionsgruppe nach der Therapie die Konzentration der Flora der Gesunden erzielte. Weitere Ergebnisse aus Studien: In einer Synbiotika-Gruppe zeigte sich eine Zunahme der Bifidobacteria in der Mukosa. Eine andere Studie zeigte eine Verminderung der Familie der Bacteroidaceae nach Synbiotika-Einnahme, ohne

signifikanter Veränderung der Zahlen an Bifidobacterium, Enterobacteriaceae und Lactobacillus. In einer weiteren konnte eine signifikante Erhöhung der im Faeces vorkommenden Bifidobacteria und Lactobacillus in der Probiotika-Gruppe nachgewiesen werden. Nach einer Gabe eines probiotischen Joghurts für 8 Wochen zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Gattungen Bacteroides, Bifidobacterium und Lactobacillus. In 3 Studien mit einer Probiotika-Therapie (Bifidobacterium und Lactobacillus) und einer Kontrollgruppe mit Placebo wurden Unterschiede in der intestinalen Flora beschrieben: [1] Es zeigte sich eine Erhöhung des *Bifidobacterium breve* und des *Bifidobacterium pseudocatenulatum* in der Probiotika-Gruppe, aber nicht in der Placebogruppe. [2] In Anbetracht der Proband*innen, die eine Remissionserhaltung erzielten vs. Proband*innen mit Rezidiventwicklung, unabhängig der Gruppe, zeigte sich eine signifikante Verminderung der *Bifidobacterium* spp. zuvor bei denjenigen, die anschließend ein Rezidiv entwickelten. [3] Nach der Probiotika-Therapie zeigte sich, verglichen mit den Ausgangswerten, eine Reduktion des relativen Verhältnisses des *Bifidobacterium vulgatus*, obwohl kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Familie Bacteroidaceae oder der Gattung Bifidobacteria bestand. Eine Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied in den Mengen der Bifidobacteria oder des *Faecalibacterium prausnitzii* zwischen den Gruppen zum Ausgangszeitpunkt und nach einer 4-wöchigen Therapie.

Im Allgemeinen zeigte sich meistens eine signifikante Zunahme nützlicher Bakterien, meistens eine Zunahme des Bifidobacterium im GIT, nachdem eine Therapie mit Pro- oder Synbiotika stattgefunden hatte.

3.2 Fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT)

3.2.1 Colitis ulcerosa

3.2.1.1 Crothers et al., 2021, USA

Crothers et al. (99) untersuchten in einer monozentrischen, doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Studie (n=15) die Sicherheit und Durchführbarkeit einer initial coloskopisch durchgeführten FMT mit darauffolgender ambulanter oraler Therapie mit gefrorenen FMT-Kapseln (cFMT). Eingeschlossen wurden Erwachsene mit diagnostizierter CU, mit einer Entzündungsausbreitung bis mindestens zum rektosigmoidalen Übergang; ausgeschlossen wurden allerdings Patient*innen mit reiner Proctitis, asymptomatischer oder schwerer CU (Mayo Score ≥ 10 und „endoskopischer Befund“ ≥ 3). Benötigte Medikamente (TNF- α -Blocker, orale Immunmodulatoren, orale und topische 5-ASA, Methotrexat) mussten mindestens 6 Wochen lang in stabiler Dosis eingenommen werden (ausgenommen Glukokortikoide). Antibiotika und Probiotika durften 6 bzw. 4 Wochen vor der Studie nicht eingenommen werden. Erforderlich war ein Ausgangswert des Mayo-Scores zwischen 4-10 mit den Kategorien „endoskopischer Befund“ ≥ 1 , „rektale Blutungen“ ≥ 1 und „Stuhlfrequenz“ ≥ 1 . Eine endoskopische und histologische Abklärung der Krankheitsaktivität und die Abnahme aktueller Calprotectin-Werte wurden vor der FMT durchgeführt.

Auswahl Spender*in: Das gesamte Spender*innenmaterial, welches Mikroben mit hoher Butyrat-Produktion beinhaltet, wurde von zwei gesunden Spender*innen zur Verfügung gestellt, gefroren und bei -20°C transportiert.

Die Teilnehmer*innen erhielten 7 Tage vor FMT oder Placebo allesamt eine antibiotische Kombinationstherapie aus Ciprofloxacin und Metronidazol. Es erfolgte eine standardisierte Darmvorbereitung prä-FMT (keine genauere Angabe).

Applikationsmethode: Die Experimentalgruppe (n=6) erhielt eine Induktionstherapie (120ml coloskopisch zugeführtes Spender*innenmaterial eines*einer Spender[s]*in) mit darauffolgender 12-wöchiger Erhaltungstherapie (tägliche 550 μL cFMT, entsprechend 0,5g Stuhl). Die Kapseln verblieben bei den Teilnehmer*innen zuhause im Gefrierfach. Die Placebo-Kontrollgruppe (n=6)

erhielt ein visuell Stuhl-ähnliches Scheinmaterial in Form der coloskopischen Infusion und Kapseln.

Eine erneute endoskopische und histologische Untersuchung wurde nach 12 Wochen von einem verblindeten Gastroenterologen durchgeführt; ein Follow-up wurde nach 4, 8, 12, 18 und 36 Wochen durchgeführt.

Eine klinische Remission wurde definiert mit Mayo-Score ≤ 2 nach 12 Wochen, mit den Subscores „rektale Blutung =0, „Stuhlfrequenz“ =0 oder mindestens 1 Punkt weniger des Ausgangswerts, um in dieser Kategorie ≤ 1 zu erreichen. Ein klinisches Ansprechen wurde bei einer Verbesserung des totalen Mayo-Scores definiert. NW wurden 24 Stunden nach der Induktionstherapie und an 4 klinischen Untersuchungen in Woche 4, 8, 12 und 18, sowie eine telefonische Besprechung nach 36 Wochen durchgeführt.

Ergebnisse: Die ursprüngliche Gruppe mit 15 Patient*innen wurde auf 12 reduziert, da 3 Patient*innen die Kriterien der Subkategorie „endoskopischer Befund“ nicht erfüllten, 1 Patient*in der Placebogruppe musste die Studie vorzeitig verlassen, da sich die Erkrankung verschlechterte. Vor der FMT bestand in den histologischen und endoskopischen Scores kein Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Nach 12 Wochen erreichten 2 von 6 Patient*innen der FMT-Gruppe eine klinische Remission; in der Placebogruppe hingegen kein*e Patient*in. Klinisch sprachen 3 von 6 Patient*innen der FMT-Gruppe auf die FMT an (einer davon benötigte nach 6 Wochen eine Steroid-Therapie), 1 Patient*in sprach klinisch in der Placebogruppe an. Vier von 6 Patient*innen (66%) der Placebogruppe benötigten eine pharmakologische Therapieeskalation. Der durchschnittliche Mayo-Score der FMT-Gruppe reduzierte sich nicht-signifikant von 5,0 (SD: 1,5) auf 3,5 (SD: 3,2) mit $p=0,33$; der Mayo-Score der Placebogruppe blieb bei 4,2 (SD: 1,1) auf 4,0 (SD: 1,4), mit $p=0,70$, nahezu gleich. Die Calprotectin-Werte sanken in der FMT-Gruppe von 573 ± 659 auf 298 ± 428 und in der Placebogruppe von 413 ± 309 auf 369 ± 309 : Dies ergab eine statistische Signifikanz von $p=0,08$. Die CRP-Werte stiegen in beiden Gruppen. Die Werte wurden prä-FMT und 12 Wochen post-FMT erhoben.

Mikrobiomanalyse: *Alpha- und Beta-Diversität:* In den Ausgangswerten zwischen beiden Gruppen gab es keine Unterschiede in der Alpha- und Beta-Diversität. Die Durchführung der FMT erhöhte nicht die Alpha-Diversität, aber nahm einen Einfluss auf die Beta-Diversität und veränderte die Mikrobiom-Zusammensetzung

der Patient*innen, sodass eine Ähnlichkeit zu der des*der Spender[s]*in bestand. Diese Übereinstimmung blieb 8 Wochen lang statistisch signifikant ($p < 0,01$) und konnte auch noch nach 20 Wochen nachgewiesen werden ($p = 0,16$).

Mikrobiomzusammensetzung: Zu allen Zeitpunkten waren die dominierenden Bakterienphyla Bacteroidetes und Firmicutes mit 88,90%, weniger präsent die Phyla Actinobacteria mit 4,0% und Proteobacteria mit 6,9%. Die dominierenden Gattungen waren Clostridiales und Bacteroidales. Nach 7-tägiger Antibiotikagabe änderten sich die Konzentrationen in allen Teilnehmer*innen mit einer Erniedrigung der Firmicutes und Bacteroidetes sowie mit einer Erhöhung der Actinobacteria (Ordnungen Bifidobacteriales und Lactobacillales).

Nebenwirkungen: Es bestand eine schwere NW, in Form einer Verschlechterung der Erkrankung, bei je einem*einer Patient*in pro Gruppe. Milde NW beinhalteten Fieber 24 Stunden post-FMT und Übelkeit prä-Placebo-FMT.

3.2.1.2 Sood et al., 2019, Indien

Sood et al. (100) untersuchten in einer randomisiert-placebokontrollierten, doppelblinden, monozentrischen Studie die Rolle der FMT in der Remissionserhaltung bei CU-Patient*innen. Diese litten unter einer aktiven CU, mit einem Mayo-Score zwischen 4-10, und wurden mit einer medikamentösen, systemischen Standardtherapie behandelt (5-ASA, Kortikosteroide, Thiopurine). Ausgeschlossen wurden Patient*innen mit Proctitis (E1) und topischer 5-ASA-Therapie. Ihnen wurde die FMT als Zusatztherapie angeboten; insgesamt erhielten diejenigen, die einwilligten, 7x eine FMT via Coloskopie zur Remissionsinduktion. Die Patient*innen, die schließlich eine klinische Remission erreichten und für 6 Monate eine stabile Medikamentendosis erhielten, wurden für die Studie herangezogen ($n=61$), randomisiert und in eine FMT-Gruppe ($n=31$) oder Placebogruppe ($n=30$) aufgeteilt. Diese erhielten anschließend alle 8 Wochen eine coloskopische FMT oder Placebo, für insgesamt 48 Wochen; die medikamentöse Standardtherapie wurde beibehalten.

Auswahl Spender*in: Der Stuhl wurde von einem einzigen, gesunden 32-jährigen männlichen Spender für alle Patient*innen zur Verfügung gestellt. Um eine ununterbrochene Zufuhr an Material zu ermöglichen, wurde der Spenderstuhl bei -80°C in einer Stuhlbank gelagert und, im Fall einer nicht verfügbaren, frischen

Stuhlspende am gleichen Tag der Prozedur, herangezogen. Die Darmvorbereitung mit Polyethylenglykol erfolgte eine Nacht vor der Therapie.

Applikationsmethode: Nach der Vorbereitung wurde der Spenderstuhl (100g Stuhl verdünnt in 200ml NaCl, aufgeteilt in 4x 50ml), innerhalb einer Stunde nach Präparation, oder 6 Stunden nach Stuhlpassage, coloskopisch appliziert. Die Placebogruppe erhielt eingefärbtes NaCl. Die Teilnehmer*innen wurden aufgefordert den Inhalt für 4-6 Stunden im Darm zu belassen.

Primärer Endpunkt: Erhaltung einer steroidfreien klinischen Remission (Mayo-Score ≤ 2 , mit allen Subkategorien ≤ 1) in Woche 48.

Sekundärer Endpunkt: Erzielen einer endoskopischen Remission (Subkategorie „endoskopischer Befund“ 0) und histologischer Remission in Woche 48.

Ergebnisse: Das primäre Outcome der klinischen Remissionserhaltung wurde von 27 von 31 Patient*innen (87,1%) der FMT-Gruppe und von 20 von 30 Patient*innen (66,7%) der Placebogruppe erreicht. Es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen FMT und Placebo ($p=0,111$). Den sekundären Endpunkt der endoskopischen Remission erreichten 18 Patient*innen (58,1%) der Interventionsgruppe und 8 Patient*innen (26,7%) der Placebogruppe ($p=0,026$). Die histologische Remission erreichten 14 Patient*innen (45,2%) der FMT-Gruppe und 5 Patient*innen (16,7%) der Placebogruppe ($p=0,033$). Die in den Ausgangswerten zwischen den zwei Gruppen ähnlichen Entzündungsmarker BSG und CRP waren jeweils in Woche 48 in der Placebogruppe signifikant höher. Zu Beginn der Studie befanden sich insgesamt 9 Patient*innen in endoskopischer Remission (FMT-Gruppe $n=4$, Placebogruppe $n=5$); nach 48 Wochen verblieben die 4 Patient*innen der FMT-Gruppe in Remission und 14 weitere Patient*innen kamen hinzu (prä- vs. post-therapeutisch $p<0,001$). In der Placebogruppe verblieben diese 5 Patient*innen ebenfalls in endoskopischer Remission; 3 weitere Patient*innen kamen hinzu (prä- vs. post-therapeutisch nicht signifikant). In der FMT-Gruppe erlitten 3 Patient*innen (9,7%) und in der Placebogruppe 8 Patient*innen (26,7%) ein Rezidiv ($p=0,164$); die meisten davon nach Woche 24. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs war in der Placebogruppe erhöht ($p=0,07$).

Nebenwirkungen: Die häufigsten NW waren vorübergehende abdominelle Schmerzen und Flatulenzen, gefolgt von einer vorübergehenden Verschlechterung der Diarrhoe sowie selbstlimitierendes Fieber. Von anfänglichen perianalen oder

rektalen Schmerzen wurde ebenso berichtet. Es traten keine schwerwiegenden NW auf.

3.2.1.3 Paramsothy et al., 2019, Australien

Paramsothy et al. (101) untersuchten in einer doppelblinden, randomisiert-placebokontrollierten Studie, bei Patient*innen (n=81) mit aktiver CU, die Mikrobiomzusammensetzung bei einem Ansprechen auf die FMT-Therapie.

Auswahl Spender*in: Die insgesamt 14 Spender*innen waren Nicht-Verwandte. Der Stuhl wurde von 3-7 Spender*innen für eine*n Patient*in gemischt zur Verfügung gestellt. Die Stuhlspenden wurden bei -80°C direkt nach der Abgabe gelagert.

Applikationsmethode: Es erfolgte eine initiale Coloskopie und eine darauffolgende FMT via Darmspülungen oder Placebo-Darmspülungen 5x/Woche für insgesamt 8 Wochen. In der FMT-Gruppe erfolgte danach ein 8-wöchiges Follow-up (insgesamt 16 Wochen). Die Placebo-Gruppe erhielt die Möglichkeit nach den verblindeten 8 Wochen ebenfalls auf eine FMT-Therapie (offenes Design) einzuwilligen, diese wurde auch 5x/Woche für 8 Wochen durchgeführt, mit einem darauffolgenden 8-wöchigen Follow-up (insgesamt 24 Wochen).

Primärer Endpunkt: Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung nach 8 Wochen; klinische und endoskopische Remission.

Ergebnisse Mikrobiomanalyse: *Alpha-Diversität (Shannon-Index, OTU-Anzahl):* Die Alpha-Diversität war bei Patient*innen mit verblindeter FMT-Therapie erhöht, im Gegensatz zur Placebogruppe, mit einem signifikanten Unterschied ($p=0,039$). Es zeigten sich auch Unterschiede zu verschiedenen Zeitpunkten: Die Alpha-Diversität zeigte zwischen dem Ausgangswert, während und nach der FMT einen signifikanten Unterschied in der FMT-Gruppe ($p<0,0001$), aber nicht in der Placebogruppe ($p>0,9$). In Woche 4 und Woche 8 zeigte sich auch ein Unterschied zwischen FMT und Placebo ($p<0,0001$ und $p=0,0002$), aber nicht zum Zeitpunkt des Ausgangwertes ($p=0,92$). Diese Ergebnisse wiederholten sich in der Placebogruppe, nachdem die Studie entblindet wurde, und diese Patient*innen ebenfalls eine FMT erhielten. In der Analyse der Darmmukosa-Biopsien zeigte sich (im Gegensatz zu Placebo) in der FMT-Gruppe ebenfalls eine erhöhte Alpha-Diversität ($p<0,001$) und eine Verschiebung der Beta-Diversität ($p=0,001$). Die

Diversität war in den Stuhlproben der Patient*innen mit erreichter Remission größer als bei Patient*innen ohne Remission. Die Anzahl an Patient*innen in Remission wurde nicht angegeben. Beta-Diversität (Bray-Curtis-Index): Die Beta-Diversität veränderte sich in der FMT-Gruppe signifikant ($p=0,0001$), aber nicht in der Placebogruppe ($p=0,99$). Mikrobiomzusammensetzung: Patient*innen in Remission wiesen, im Vergleich zu Patient*innen ohne erreichte Remission, ein erhöhtes Aufkommen des *Eubacterium hallii* und des *Roseburia inulinivorans* auf. Die Patient*innen, die keine Remission erreichten, hatten ein erhöhtes Vorkommen der Bakterien *Fusobacterium gonidiaformans*, *Sutterella wadsworthensis* und *Escherichia* spp. In der Analyse des Spender*innenstuhls zeigten sich eine Assoziation zwischen dem Vorkommen der Gattung Bacteroides und dem Erreichen einer Remission sowie ein Vorkommen der Gattung Streptococcus und keinem darauffolgenden Ansprechen nach der FMT. Eine erhöhte Anzahl der Bakterien *Eubacterium hallii*, *Roseburia inulinivorans*, *Ruminococcus bromii* und *Eggerthella* spp. stellten die stärksten Prädiktoren für das Erreichen des primären Endpunktes dar. Auch ein vermehrtes Vorkommen der *Roseburia* spp. und anderen Bakterien des Phylums Firmicutes, wie *Oscillibacter* und *Clostridium* Cluster XVIII waren mit einem positiven Outcome assoziiert.

Nebenwirkungen: keine Angabe.

3.2.1.4 Moayyedi et al., 2015, Kanada

Moayyedi et al. (102) untersuchten in einer randomisiert-kontrollierten, doppelblinden Studie die Effektivität und Sicherheit der FMT an Patient*innen ($n=75$) mit aktiver CU (Mayo-Score ≥ 4 und endoskopischem Subscore ≥ 1). Es erfolgte ein Follow-up von insgesamt 12 Monaten.

Auswahl Spender*in: Die Spender*innen waren gesunde Freiwillige ($n=6$), meist ohne Bekanntschaft zu den Patient*innen. Das Material wurde innerhalb von 5 Stunden verarbeitet und entweder direkt appliziert oder bei -20°C gelagert.

Applikationsmethode: Die FMT-Gruppe ($n=38$) erhielt das Spender*innenmaterial (50ml) in Form einer Darmspülung zugeführt; die Placebogruppe ($n=37$) erhielt 50ml Wasser als Darmspülung. Insgesamt erfolgte die Prozedur 1x wöchentlich für 6 Wochen. Zuvor gefrorener Stuhl wurde 21 Patient*innen zugeführt; frischen

Stuhl erhielten 15 Patient*innen. Ein*e Patient*in erhielt (ohne die Angabe einer Begründung) beide Varianten. Insgesamt erfolgte die Prozedur 1x wöchentlich für 6 Wochen. Die Patient*innen wurden angewiesen das Material für mindestens 20 Minuten im Körper zu behalten. Es wurden Stuhlproben vor der Therapie und danach wöchentlich entnommen und analysiert. Die gleichzeitige Einnahme diverser Medikamente (5-ASA, Glukokortikoide, Immunsuppressiva wie Azathioprin, TNF- α -Blocker) wurde erlaubt, wenn die Dosis während der letzten 12 Wochen stabil blieb. Es wurden flexible Sigmoidoskopien vor der Therapie und in Woche 7 durchgeführt, wobei Biopsien entnommen wurden (aus Rektum, Colon sigmoideum und Colon descendens).

Primärer Endpunkt: Remission in Woche 7 (Mayo-Score ≤ 2 mit endoskopischem Subscore von 0).

Sekundärer Endpunkt: Verbesserung der Symptomatik (Verbesserung des Mayo-Scores von ≥ 3 Punkten), Veränderung des Mayo-Scores oder der Fragebögen.

Ergebnisse: Die Therapie beendeten 70 Patient*innen. In der FMT-Gruppe erreichten 9 der 38 Patient*innen (24%) eine klinische Remission; in der Placebogruppe 2 der 37 Patient*innen (5%), mit einer statistischen Signifikanz von $p=0,03$. Nach 12 Monaten verblieben noch 8 der 9 Patient*innen der FMT-Gruppe in Remission. Ob Patient*innen der Placebogruppe nach 12 Wochen in Remission verblieben wurde nicht erwähnt. Klinisch sprachen 15 Patient*innen (39%) der FMT-Gruppe und 9 Patient*innen (24%) der Placebogruppe auf die Therapie an ($p=0,16$). Gegenüberstellung des Mayo-Scores als Ausgangswert vs. Outcome: FMT-Gruppe: 8,24 ($\pm 2,61$) vs. 6,09; Placebogruppe: 7,86 ($\pm 2,28$) vs. 6,34.

Fünf von 11 Patient*innen (46%) mit einer immunsuppressiven Therapie erzielten für einen Therapieerfolg einen größeren Vorteil aus der FMT, im Vergleich zu 4 von 27 (15%) ohne Immunsuppressiva ($p=0,09$). Die Patient*innen, die die Diagnose einer CU ≤ 1 Jahr bekamen, sprachen statistisch signifikant besser auf die Therapie an, im Vergleich zu Patient*innen mit chronischem Verlauf: 3 von 4 (75%) vs. 6 von 34 (18%) ($p=0,04$).

Mikrobiomanalyse: Alpha-Diversität: Verglichen zum Ausgangszeitpunkt, bestand in Woche 6 in der FMT-Gruppe eine statistisch signifikante, größere Diversität des Mikrobioms, im Vergleich zur Placebogruppe ($p=0,02$). Beta-Diversität:

Patient*innen mit höherer Diversität zeigten post-FMT eine statistisch signifikante, größere Ähnlichkeit zum Spender*innenmikrobiom ($p=0,04$).

Mikrobiomzusammensetzung: Die zwei häufigsten Spender*innen (A und B) hatten ein signifikant höheres Vorkommen an den Bakteriengattungen Escherichia und Streptococcus (A) und des Bakterienstamms Ruminococcus (B). Einem Donor ist bei 7 von 18 Patient*innen (39%) aus der FMT-Gruppe (n=38) eine erfolgreiche Therapie zuzuschreiben, verglichen mit den anderen Spender*innen, die nur bei 2 von 20 Patient*innen (10%) einen Erfolg erzielten (p=0,06). Zudem zeigte sich ein Trend unter den Respondern, eine Ähnlichkeit zum Spender*innenmikrobiom dieses Donors zu erreichen (verglichen mit Non-Respondern, die ebenfalls den Stuhl jenes Donors erhielten), aber ohne Signifikanz (p=0,07).

Nebenwirkungen: Drei Patient*innen (8%) der Interventionsgruppe litten unter schweren NW (rektaler Abszess und ungleichmäßige Inflammationsherde, abdominelles Unbehagen mit *C.difficile*-Infektion) sowie 2 Patient*innen (5%) der Placebogruppe (Verschlechterung der Colitis mit Colektomie, rektaler Abszess und ungleichmäßige Inflammationsherde).

3.2.1.5 Costello et al., 2019, Australien

Costello et al. (103) analysierten die Eignung der FMT zur Remissionsinduktion bei 73 Patient*innen mit milder bis moderater, aktiver CU (Mayo-Score 3-10 Punkte und endoskopischer Subscore ≥ 2), in einer multizentrischen, randomisiert-kontrollierten, doppelblinden Studie.

Auswahl Spender*in: Spender*innen wurden über Werbung angeworben und insgesamt wurden 19 Spender*innen rekrutiert. Stuhl von 3-4 Donoren wurde nach 16 Sammelzeitpunkten vermischt und zu 16 Chargen unter anaerobischen Bedingungen verarbeitet und bei -80°C gelagert. Eine Charge ermöglichte die Therapie für 1-7 Patient*innen. Zusätzlich wurden 19 individuelle Spender*innen herangezogen. Pro Patient*in standen 3 Behälter zur Verfügung: Für die coloskopische Applikation einer mit 50g Stuhl in 200 ml NaCl und für die Applikation via Darmspülungen zwei mit 25g Stuhl in 100ml NaCl. Die Volumina für den autologen Stuhl waren dieselben, nur fand die Verarbeitung vor der Lagerung bei -80°C unter aerobischen Bedingungen statt.

Applikationsmethode: Insgesamt wurde 38 Patient*innen Spender*innenstuhl (= Donor-FMT; dFMT) und 35 Patient*innen autologer Stuhl (= aFMT) via Coloskopie zugeführt, gefolgt von 2 Darmspülungen innerhalb von 7 Tagen. Insgesamt

wurden 100g Stuhl zugeführt. Vor der Therapie erfolgte eine Darmvorbereitung mit Polyethylenglykol. Nach 8 Wochen wurde die Studie entblindet und den Patient*innen mit autologer Therapie eine offene Therapie (dFMT) angeboten und für weitere 12 Monate beobachtet. Vorab verschriebene Medikamente mussten in einer stabilen Dosis gehalten werden (5-ASA für 4 Wochen, Thiopurin und Methotrexat für 6 Wochen, Biologika für 8 Wochen). Eine fäkale Calprotectin-Analyse und Mikrobiomanalyse erfolgten in Woche 4, 8 und 52.

Primärer Endpunkt: Steroidfreie Remission (Definition Mayo-Score ≤ 2 mit endoskopischem Subscore von ≤ 1) in Woche 8.

Sekundärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse. Klinisches Ansprechen (Reduktion des Mayo-Scores um ≥ 3 Punkte in Woche 8 und 12 Monaten), etc.

Ergebnisse: Primärer Endpunkt: Vier Patient*innen schieden vor Ende der 8 Wochen aus; davon 3 aus der dFMT-Gruppe (aufgrund einer *C.difficile*-Infektion mit darauffolgender Colektomie, einer Verschlechterung der Colitis und einer Ablehnung der Coloskopie in Woche 8) und 1 aus der aFMT-Gruppe (Rücktritt aus Studie, wegen Verschlechterung der Colitis). Den primären Endpunkt erreichten 12 der 38 Patient*innen (32%), die Spender*innenstuhl erhielten, und 3 der 35 Patient*innen (9%), die autologen Stuhl erhielten ($p=0,03$). Es verblieben 5 der 12 Patient*innen (42%), die eine klinische Remission erreichten, noch nach 12 Monaten in Remission. Klinisches Ansprechen: Es sprachen 21 Patient*innen (55%) der dFMT-Gruppe und 8 Patient*innen (23%) der aFMT-Gruppe klinisch auf die Therapie an ($p=0,007$). Klinische Remission: Eine klinische Remission erreichten insgesamt 18 Patient*innen (47%) der dFMT-Gruppe und 6 Patient*innen (17%) der aFMT-Gruppe ($p=0,01$). Eine endoskopische Remission erreichten 4 Patient*innen (11%) der dFMT-Gruppe und 0 Patient*innen (0%) der aFMT-Gruppe ($p=0,12$). Nach 8 Wochen erhielten 34 von 35 Patient*innen der aFMT-Gruppe eine dFMT. Nachdem die Studie entblindet wurde, erhielten daher insgesamt 72 Patient*innen eine dFMT. Nach 12 Wochen waren 69 Patient*innen erreichbar, wovon 9 Patient*innen (13%) eine Colektomie benötigten. Von 38 Patient*innen (68%) der ursprünglichen dFMT-Gruppe erhielten 26 Patient*innen eine flexible Sigmoidoskopie, bei der bei 11 Patient*innen (42%) von einer klinischen und endoskopischen Remission berichtet wurde.

Mikrobiomanalyse: Die höchste mikrobielle Diversität zeigte der gemischte Spender*innenstuhl mehrerer Spender*innen, gefolgt von der individuellen

Stuhlspende und zuletzt der autologe Stuhl der CU-Patient*innen. In Woche 4 und 8 zeigte sich eine Assoziation diverser Bakterien mit der dFMT, die allesamt anaerob waren; das Auftreten blieb stabil, wobei nach 12 Monaten variable Häufigkeiten verblieben. Eine Verbesserung des Mayo-Scores konnte mit einem vermehrten Auftreten der Bakterien *Anaerofilum pentosovorans* (Familie Ruminococcaceae innerhalb des Phylums Firmicutes) und *Bacteroides coprophilus* (Familie Bacteroidaceae, innerhalb des Phylums Bacteroidetes) in Verbindung gebracht werden (beide $p < 0,001$).

Nebenwirkungen: Es traten 3 ernste, unerwünschte Ereignisse in der dFMT-Gruppe (Verschlechterung der Colitis, *C.difficile*-Colitis mit Colectomie und Pneumonie) und 2 in der aFMT-Gruppe (jeweils Verschlechterung der Colitis) nach 8 Wochen auf. Weitere NW inkludierten: Neu aufgetretene Anämie, leichte laborchemische Erhöhungen der AP (alkalische Phosphatase) und ALT (Alanin-Aminotransferase), ohne signifikanten Unterschied zwischen den dFMT- und aFMT-Gruppen. Nach 12 Monaten bei 61 Patient*innen: 8 Infektionen, 5 Immunsystem-assoziierte Erkrankungen, wie Psoriasis-Arthritis, enteropathische Arthritis, Morbus Crohn und eine Allergie gegen Infliximab.

3.2.1.6 Rossen et al., 2015, Niederlande

Rossen et al. (104) führten eine doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studie an Patient*innen (n=48) mit milder bis moderater CU, zur Ermittlung der Effektivität und Sicherheit der FMT, durch. Ein Teil erhielt eine FMT mit Stuhl von gesunden Spender*innen (dFMT, n=23) und ein Teil erhielt eine FMT mit autologem Stuhl (aFMT, n=25) als Kontrolle.

Auswahl Spender*in: Zur Verfügung standen insgesamt 15 Personen: Partner*innen, Verwandte und Freiwillige. Verwendet wurden im Schnitt 120g Stuhl. Der Stuhl wurde am Tag der FMT frisch gesammelt und innerhalb von 6h appliziert.

Applikationsmethode: Jede FMT wurde via nasoduodenaler Sonde durchgeführt und nach 3 Wochen wiederholt (85-208g Stuhl in 500ml NaCl). Vor der Durchführung erfolgte an beiden Zeitpunkten eine Darmvorbereitung mit 2 Liter Macrogol und 2 Liter klarer Flüssigkeit. Ein klinisches und endoskopisches Follow-up erfolgte 6 und 12 Wochen nach der ersten FMT.

Primärer Endpunkt: Klinische Remission SCCAI ≤ 2 , gemeinsam mit einem Rückgang von ≥ 1 Punkte des endoskopischen Mayo-Scores vom Ausgangswert) in Woche 12.

Sekundärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen (Reduktion SCCAI $\geq 1,5$), klinische Remission (SCCAI ≤ 2), endoskopisches Ansprechen, Veränderung des Scores im Fragebogen und NW in Woche 6 und 12.

Ergebnisse: Die Evaluierung des primären Endpunkts erfolgte über eine Intention-to-treat-Analyse (ITT) und eine Per-Protokoll-Analyse. Die ITT-Population beinhaltete alle Patient*innen, die mindestens eine FMT erhielten. Die Per-Protokoll-Population beinhaltete alle Patient*innen, die beide FMTs erhielten und die erste endoskopische und klinische Evaluierung in Woche 6 vollendeten.

Klinische Remission: Nach 6 Wochen erreichten 6 von 23 Patient*innen (26,1%) der dFMT-Gruppe und 8 von 25 (32%) der aFMT-Gruppe eine klinische Remission ($p=0,76$). Nach 12 Wochen erreichten 7 von 23 Patient*innen (30,4%) der dFMT-Gruppe und 8 von 25 (32%) der aFMT-Gruppe eine klinische Remission ($p=1,0$).

Klinisches Ansprechen: Intention-to-treat-Analyse: Nach 6 Wochen erfolgte bei 10 von 23 dFMT-Patient*innen (43,5%) und bei 13 von 25 aFMT-Patient*innen (52%) ein klinisches Ansprechen ($p=0,58$). Nach 12 Wochen erfolgte bei 11 von 23 dFMT-Patient*innen (47,8%) und bei 13 von 25 aFMT-Patient*innen (52%) ein klinisches Ansprechen (keine p-Wert-Angabe). Endoskopisches Ansprechen:

Intention-to-treat-Analyse: Nach 6 Wochen sprachen 5 von 23 Patient*innen (21,7%) der dFMT-Gruppe und 9 von 25 Patient*innen (36%) der aFMT-Gruppe endoskopisch an ($p=0,35$). Nach 12 Wochen sprachen 8 von 23 Patient*innen (34,7%) der dFMT-Gruppe und 9 von 25 Patient*innen (36%) der aFMT-Gruppe endoskopisch an ($p=1,0$). Per-Protokoll-Analyse: Nach 6 Wochen sprachen 5 von 17 Patient*innen (29,4%) der dFMT-Gruppe und 9 von 20 Patient*innen (45%) der aFMT-Gruppe endoskopisch an ($p=0,33$). Nach 12 Wochen sprachen 8 von 17 Patient*innen (47,1%) der dFMT-Gruppe und 9 von 20 Patient*innen (45%) der aFMT-Gruppe endoskopisch an ($p=0,90$). Primärer Endpunkt: Intention-to-treat-

Analyse: Nach 12 Wochen erreichten 7 von 23 Patient*innen (30,4%) der dFMT-Gruppe und 5 von 25 (20%) der aFMT-Gruppe den primären Endpunkt ($p=0,51$).

Per-Protokoll-Analyse: Nach 12 Wochen erreichten 7 von 17 Patient*innen (41,2%) der dFMT-Gruppe und 5 von 20 (25%) der aFMT-Gruppe den primären Endpunkt ($p=0,29$).

Mikrobiomanalyse: Prä-FMT: Die Mikrobiomzusammensetzung der Spender*innen zeigte sich signifikant stabiler im Vergleich zum Stuhl von 34 Patient*innen ($p=0,01$). CU-Patient*innen zeigten ein höheres Vorkommen an Bacteroidetes, Bacilli, Proteobacteria und Clostridium spp. (Cluster IX, XI) ($p<0,05$). Die Diversität (Shannon-Index) zum Ausgangszeitpunkt unterschied sich zwischen CU-Patient*innen und Spender*innen nicht signifikant ($p=0,81$). Post-FMT: Nach 12 Wochen stieg der Shannon-Index signifikant bei den Respondern der dFMT-Gruppe ($p=0,06$) und der aFMT-Gruppe ($p=0,01$). Nach 12 Wochen bestand eine signifikant höhere Ähnlichkeit der Responder der dFMT-Gruppe zum Spender*innenmikrobiom ($p=0,02$). Die Diversität der Responder in der dFMT-Gruppe verlagerte sich von einem Überlappen mit den Non-Respondern zum Ausgangszeitpunkt in Richtung Spender*innen nach 12 Wochen. Hier wurde der Shift vor allem durch eine Reduktion der Bacteroidetes und eine Erhöhung der Clostridium Cluster IV, XIVa und XVIII assoziiert. Die Responder der aFMT-Gruppe zeigten einen Shift weg von den Non-Respondern, aber in eine andere Richtung als die Responder der dFMT-Gruppe. Hier wurde der Shift vor allem mit einem vermehrten Auftreten von Bacilli, Proteobacteria und Bacteroides assoziiert. Bei Non-Respondern veränderte sich die Alpha-Diversität im Laufe der Zeit nicht. Nebenwirkungen: Es traten 4 schwere NW auf (2 in der dFMT-Gruppe), welche nicht in Verbindung mit der FMT gebracht werden: MC-Diagnose (1 Patient*in), Cytomegalievirus-Infektion (1 Patient*in), Bauchschmerzen 11 Tage post-FMT (1 Patient*in), Zervixkarzinom (1 Patientin). Milde NW inkludierten: Borborygmus (dFMT: 17,4%; aFMT: 32%), erhöhte Stuhlfrequenz (dFMT: 30,4%; aFMT: 4%), Erbrechen nach FMT (dFMT: 8,7%) und transientes Fieber (dFMT: 8,7%).

3.2.1.7 Schierová et al., 2020, Tschechien

Schierová et al. (105) verglichen das klinische Ansprechen zwischen einer FMT in Form einer Darmspülung ($n=8$) und einer Darmspülung mit 5-ASA ($n=8$), in einer randomisierten, monozentrischen Studie an Patient*innen mit linksseitiger CU.

Auswahl Spender*in: Der Stuhl wurde von einem einzelnen 32-jährigen männlichen Spender zur Verfügung gestellt, vor Studienstart gesammelt und bei -80°C gelagert.

Applikationsmethode: Vorbereitet wurden 50g Stuhl in 150ml NaCl, welcher in der ersten Woche 5x zugeführt wurde und danach 1x wöchentlich für insgesamt 6 Wochen. Die Darmspülungen mit 5-ASA (4g Mesalazin) wurden täglich für 2 Wochen appliziert, danach jeden zweiten Tag bis zum Ende der 6. Woche. Stuhlproben wurden in beiden Gruppen vor Therapiestart, in Woche 2, 4 und 6 sowie in Woche 12 nach der Therapie analysiert.

Primärer Endpunkt: Erzielen einer klinischen Remission (Mayo-Score ≤ 2 mit keinem Subscore >1)

Sekundärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen (Reduktion des Mayo-Scores von mindestens 2 Punkten) und eine endoskopische Remission (Mayo-Score Subkategorie „endoskopischer Befund“ von 0)

Ergebnisse: Die Therapie mit 5-ASA erzielte bei 4 von 8 Patient*innen (50%) eine klinische Remission, ohne einer Korrelation mit einer generellen Bakterienveränderung. Klinisch sprachen 5 von 8 Patient*innen (62,5%), die 5-ASA erhielten, an; 3 von 8 (37,5%) erreichten eine endoskopische Remission. Die Therapie der FMT erzielte bei 3 der 8 Patient*innen (37,5%) eine klinische Remission, mit einer signifikant erhöhten Assoziation der Bakterienfamilien Clostridiaceae, Lachnospiraceae und Ruminococcaceae (Phylum Firmicutes) sowie die Familien Bifidobacteriaceae und Coriobacteriaceae (Phylum Actinobacteria). Von 8 FMT-Patient*innen sprachen 5 (62,5%) klinisch an und 1 von 8 (12,5%) erreichte eine endoskopische Remission.

Mikrobiomanalyse: Alpha-Diversität: Der Shannon-Index zeigte eine Zunahme, aber keinen signifikanten Unterschied zwischen der Therapie mit 5-ASA oder der FMT oder zwischen Responder und Non-Responder. Die mikrobielle Zusammensetzung des Stuhls ähnelte bei FMT-Respondern mehr jener des Spenders, im Vergleich zu Non-Respondern. Beta-Diversität: Nach 2 Wochen konnte zwischen Responder und Non-Responder in der FMT-Gruppe ($p=0,001$) und 5-ASA-Gruppe ($p=0,003$) unterschieden werden. Die FMT-Responder zeigten eine höhere Ähnlichkeit zum Mikrobiom des Spenders als FMT-Non-Responder (Mann-Whitney U Test, $p=0,00003$).

Nebenwirkungen: Es traten keine NW während und 6 Wochen nach den Therapien auf.

3.2.1.8 Fang et al., 2021, China

Fang et al. (106) analysierten bei 20 Patient*innen mit rezidivierender CU (Mayo-Score zwischen 4-12) die Langzeit-Sicherheit und Effektivität einer einzelnen, frischen FMT, anhand einer offenen, randomisiert-kontrollierten, monozentrischen, prospektiven Studie. Die Patient*innen durften nur eine Therapie mit 5-ASA erhalten, deren Dosis 4 Wochen zuvor stabil gehalten werden musste; andere Pharmakotherapien waren nicht erlaubt. Ein Follow-up erfolgte in den Wochen 2, 4, 8, 12, 24 und nach 12 und 24 Monaten. Eine Evaluierung des Mayo-Scores und eine endoskopische Evaluierung erfolgten vor Beginn der Therapie und in den Wochen 4, 8 und 24 sowie nach 12 und 24 Monaten.

Auswahl Spender*in: Die Donoren waren Familienmitglieder.

Applikationsmethode: Die Behandlungsgruppe (n=10) erhielt die FMT (50g Stuhl in 250ml NaCl), im Durchschnitt innerhalb von 3,1 ($\pm 0,4$) Stunden nach Produktion, via Coloskopie, nach zuvor durchgeführter Darmvorbereitung mit Polyethylenglycol, zugeführt. Die Kontrollgruppe (n=10) erhielt eine Routinetherapie mit 5-ASA (mild bis moderater CU) oder Kortikosteroide zur Induktionstherapie und 5-ASA zur Erhaltungstherapie (schwere CU).

Primärer Endpunkt: Klinische Remission (Mayo-Score ≤ 2 mit jeweiligem Subscore ≤ 1) und Schleimhautremission (endoskopischer Subscore ≤ 1) nach 8 Wochen. Ein klinisches Ansprechen wurde definiert als einen Rückgang des Mayo-Scores von $\geq 30\%$ und ≥ 3 Punkten.

Sekundärer Endpunkt: Erhaltung der klinischen und endoskopischen Remission und mögliche NW während des Follow-ups.

Ergebnisse: Nach 8 Wochen erreichten 90% der FMT-Gruppe und 50% der Kontrollgruppe den primären Endpunkt und somit induzierten beide Therapien eine signifikante klinische Remission ($p=0,000$ und $p=0,000$). Der Mayo-Score der FMT-Gruppe verringerte sich verglichen mit der Kontrollgruppe in Woche 4 ($p=0,001$) und Woche 8 ($p=0,019$) signifikant. Nach 6 Monaten post-FMT bestand allerdings kein signifikanter Unterschied mehr ($p=0,691$). Ein*e Patient*in der FMT-Gruppe, der*die 6 Monate eine Remissionserhaltung erzielte, erlitt ein Rezidiv – eine darauffolgende erneute FMT zeigte kein Ansprechen. Nach 24 Monaten verblieben 5 von 8 Patient*innen (62,5%) der FMT-Gruppe in Remission. Vorhandene Schmerzen konnten in der FMT-Gruppe nach 2 Wochen signifikant verringert werden (Schmerzskala Ausgangswert von $4,5 \pm 2,2$ auf $0,9 \pm 1,6$ mit

p=0,000) sowie auch die durchschnittliche Durchfall-Häufigkeit (Ausgangswert $8,8 \pm 3,8$ auf $2,5 \pm 2,7$ mit p=0,000). In der Kontrollgruppe sprachen alle Patient*innen (n=10) klinisch auf die Routinetherapie an, hierbei verringerten sich ebenfalls signifikant die durchschnittliche Schmerzskala und die Durchfallhäufigkeiten ($4,9 \pm 2,1$ auf $1,8 \pm 1,3$ und $7,8 \pm 3,1$ auf $3,3 \pm 1,0$). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Remissionserhaltung zwischen der einmaligen FMT und der Kontrollgruppe (p=0,895).

Mikrobiomanalyse: *Alpha-Diversität*: Der Alpha-Diversität-Index zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patient*innen mit aktiver CU, Spender*innen oder Patient*innen post-FMT. *Beta-Diversität*: Es zeigte sich eine signifikante Unterscheidung zwischen CU-Patient*innen und Spender*innen (p=0,011). Nach der FMT zeigte sich ein Trend zu dem der Spender*innen.

Mikrobiomzusammensetzung: Die dominierenden Phyla in gesunden Donoren und bei Patient*innen mit aktiver CU waren Bacteroidetes, Firmicutes und Proteobacteria, wobei das Phylum Bacteroidetes signifikant reduziert und das Phylum Proteobacteria bei CU-Patienten signifikant erhöht waren. CU-Patient*innen zeigten ein gesteigertes Verhältnis zwischen Firmicutes und Bacteroidetes, im Vergleich zu den Spender*innen. Die FMT konnte eine Erhöhung der Bacteroidetes und eine Verringerung der Proteobacteria erzielen. Die Gattung Escherichia konnte bei signifikanter Erhöhung in Patient*innen mit aktiver CU nach FMT signifikant reduziert werden. Spender*innen zeigten ein erhöhtes Vorkommen der Gattung Prevotella, welche bei CU-Patient*innen, die eine Remission erzielten, ebenso in erhöhter Anzahl nachgewiesen werden konnten.

Nebenwirkungen: Es traten keine schwerwiegenden NW auf, bis auf eine Epstein-Barr-Virus-Infektion (eitrig-blutiger Stuhl, erhöhte Stuhlfrequenz, Abdominalschmerzen und Fieber) 2 Wochen post-FMT. Leichte NW inkludierten selbstlimitierende Übelkeit, Bauchschmerzen und Blähungen (innerhalb von 24 Stunden).

3.2.1.9 Chu et al., 2019, USA

Chu et al. (107) analysierten die Dynamik der Kolonisation der Mikroben an 12 Patient*innen mit milder bis moderater CU, welche mit einer FMT therapiert wurden, in einer monozentrischen, kontrollierten Studie.

Auswahl Spender*in: Zwei Spender*innen wurden ausgewählt, welche einen hohen Butyrat-Gehalt im Stuhl hatten. Stuhlproben wurden im Kühlschrank gelagert und wöchentlich auf Eis zur Klinik geschickt. Dort wurden diese verarbeitet und bei -80°C aufbewahrt.

Applikationsmethode: Nach einer 1-wöchigen Vortherapie mit Antibiotika (Ciprofloxacin und Metronidazol) und einer anschließenden standardisierten Darmvorbereitung (keine genaue Angabe), erhielten die Patient*innen coloskopisch das Material (1g Stuhl pro 2,5ml; gesamt 120ml) in das Caecum und terminale Ileum appliziert. Danach erfolgte eine tägliche Kapseleinnahme für 12 Wochen. Einerseits erfolgten diese zwei Applikationswege mit Spender*innenstuhl (n=6) und andererseits mit einem Placebopräparat (n=6), visuell an das Verum angepasst wurden. Einige (n=4) erhielten den Stuhl in Kapseln für 4 Wochen von einem alternativen Donors, um herauszufinden, ob die Mikroben von neuen Bakterien durch niedrig dosierte Kapseln infiltriert werden können; danach wurde wieder zum*zur ursprünglichen Spender*in gewechselt. Stuhlproben dieser Patient*innen nach FMT wurden nahezu wöchentlich für 18 Wochen gesammelt, per Post versendet und analysiert.

Mikrobiomanalyse: *Beta-Diversität (Bray-Curtis-Index)*: Hier zeigte sich ein Shift der FMT-Gruppe Richtung Spender*innenmikrobioms, da sich der Bray-Curtis-Index zwischen der FMT-Gruppe und der Spender*innen verringerte ($p < 0,05$). In der Placebogruppe hingegen war dies nicht der Fall. Dieser Unterschied hielt für ca. 150 Tage an, aber nicht in allen Patient*innen. Einige Patient*innen zeigten im Verlauf einen starken Shift der mikrobiellen Zusammensetzung als Reaktion auf die Antibiotikagabe. Danach variierten die Ergebnisse der Patient*innen mit folgenden 3 Veränderungen: [1] Ein Shift zurück zur vorbestehenden Mikrobiomzusammensetzung, [2] ein Shift in Richtung der Spender*innenstuhl-Zusammensetzung oder [3] eine völlig neue Zusammensetzung. Die Veränderung der bakteriellen Gemeinschaft im Vergleich zur Ausgangssituation (gemäß des Bray-Curtis-Index) waren zwischen den beiden Gruppen ähnlich. *Alpha-Diversität (Shannon-Index)*: In dieser Studie zeigte sich

keine größere Alpha-Diversität von Patient*innen nach FMT und Placebo: Der Shannon-Index und der Artenreichtum waren im Vergleich zur Ausgangssituation zwischen den beiden Gruppen ähnlich. Die Übertragung der Bakterienspezies des*der Spender[s]*in auf das Patient*innenmikrobiom variierte zwischen 15-85%. Die meisten Patient*innen zeigten eine initiale Kolonisation nach der FMT, gefolgt von einer Aufrechterhaltung der Bakterien über den Zeitraum der Kapseleinnahme bis Monate danach.

Informationen in Bezug auf ein klinisches Ansprechen oder eine Remission wurden nicht erwähnt.

Nebenwirkungen: Keine Angabe.

3.2.1.10 Ishikawa et al., 2016, Japan

Ishikawa et al. (108) untersuchten die Wirksamkeit der FMT in einer offenen, nicht-randomisiert-kontrollierten, prospektiven Studie. Patient*innen (n=41) mit milder bis schwerer CU (CAI ≥ 5) wurden in 2 Gruppen untersucht: Eine Gruppe erhielt eine antibiotische Vortherapie mit Amoxicillin, Fosfomycin und Metronidazol (AFM), gefolgt von einer FMT (n=21); die andere Gruppe erhielt zum Vergleich eine AFM-Monotherapie (n=20). Die kombinierte AFM-Therapie wurde 2 Wochen bis 2 Tage prä-FMT verabreicht. Ein Weiterführen der bestehenden Pharmakotherapie wurde gestattet.

Auswahl Spender*in: Ausgewählt wurden Verwandte oder Partner*innen. Der Stuhl wurde am Tag der FMT gesammelt und anschließend in das Krankenhaus transportiert. Die Applikation erfolgte innerhalb von 6h.

Applikationsmethode: Nach erfolgter Darmvorbereitung mit Polyethylenglykol, wurden 150-250g frischer Stuhl in 300-500ml NaCl via Coloskopie in das Caecum, Colon ascendens (2/3 der Menge) und Colon transversum (1/3 der Menge) zugeführt. Eine klinische Evaluierung erfolgte, gemessen am CAI, vor der Therapie, nach der AFM-Therapie und 4 Wochen post-FMT, sowie anhand des Mayo-Scores zum Zeitpunkt der FMT. Eine klinische Remission wurde definiert als ein CAI ≤ 3 Punkten; ein klinisches Ansprechen als ein CAI ≤ 10 Punkten oder ein Rückgang des CAI um ≥ 3 Punkte. In der AFM-Monotherapie-Gruppe erfolgte eine coloskopische Evaluierung nach der AFM-Therapie und des CAI nach 4 Wochen.

Ergebnisse: Insgesamt vollendeten 17 Patient*innen die Kombinations-Therapie (4 stiegen aus der Studie vor Beginn der FMT wegen aufgetretenen NW auf Antibiotika und wegen dem Bedarf einer Zusatztherapie bei schwerer Symptomatik aus) und 19 Patient*innen die AFM-Monotherapie (1 Patient*in benötigte eine Zusatztherapie aufgrund schwerer Symptomatik). Nach 4 Wochen konnte in der AFM-FMT-Gruppe ein klinisches Ansprechen bei 14 Patient*innen (82,3%) beobachtet werden; eine klinische Remission konnten 9 der 14 (53%) erzielen. Der mittlere CAI reduzierte sich in der AFM-FMT-Gruppe von $10,1 \pm 3,2$ auf $5,1 \pm 3,7$ ($p < 0,001$) und in der AFM-Gruppe von $10,1 \pm 2,5$ auf $6,7 \pm 3,5$ (ohne p-Wert-Angabe). Die klinische Ansprech- und Remissionsrate war in der AFM-FMT-Gruppe, im Vergleich zur reinen AFM-Gruppe, etwas besser, aber nicht signifikant ($p = 0,33$ und $p = 0,18$). Der endoskopische Mayo-Score wurde mit einem klinischen Ansprechen in der AFM-FMT-Gruppe ($n = 14$) assoziiert ($p = 0,04$).

Mikrobiomanalyse: AFM-FMT-Kombinationstherapie: Die relative Menge der Bacteroidetes verringerte sich von 20,4% ($\pm 11,1\%$) vor der Therapie auf 0,3% ($\pm 0,5\%$) nach der AFM-Vorthherapie ($p < 0,0001$). Die relative Menge der Proteobacteria steigerte sich von 9,1% vor der Therapie auf 78,6% nach 2 Wochen post-AFM ($p < 0,001$). In der AFM-FMT-Gruppe regenerierte sich die Zahl der Bacteroidetes in 14 von 17 Patient*innen auf 27,4% ($\pm 10,8\%$) nach 4 Wochen post-FMT. Diese Patient*innen zeigten auch eine Verbesserung der klinischen Symptome (Responder), während die 3 Patient*innen, ohne Regeneration des Phylums Bacteroidetes keine klinische Verbesserung zeigten. Im Vergleich stieg das Vorkommen der Bacteroidetes in Respondern signifikant ($p = 0,001$). AFM-Monotherapie: In 19 Patient*innen dieser Gruppe verringerte sich das Vorkommen der Bacteroidetes von 9,8% ($\pm 8,2\%$) auf 0,4% ($\pm 0,7\%$) ($p < 0,0001$). In 6 Fällen war das relative Vorkommen 4 Wochen post-AFM-Therapie bei 11,9% ($\pm 6,3\%$). Somit bestand ein signifikanter Unterschied in der Zahl der Bacteroidetes zwischen der AFM-FMT- und AFM-Gruppe nach 4 Wochen ($p < 0,0001$) (eine diesbezügliche p-Wert-Angabe zum Ausgangszeitpunkt fehlte).

Nebenwirkungen: Es traten keine schwerwiegenden NW auf. Nach der antibiotischen Therapie traten bei 8 von 41 Patient*innen (19,5%) Übelkeit und wässrige Diarrhoe auf, sodass 3 Patient*innen die Therapie abbrachen. Kurz nach der FMT trat bei 10 Patienten (47,6%) ein transienter Borborygmus auf.

3.2.1.11 Kump et al., 2017, Österreich

Kump et al. (97) führten eine kontrollierte, nicht-randomisierte, offene, prospektive, multizentrische (n=2) Studie an Patient*innen (n=27), im Alter von 16-80 Jahren, mit aktiver, chronischer CU (Mayo-Score ≥ 4 und endoskopischer Subscore ≥ 1) durch. Alle Patient*innen erhielten eine antibiotische Vortherapie für 10 Tage. Die anschließende Aufteilung erfolgte in eine FMT-Gruppe (n=17) und eine Kontrollgruppe, die nur die antibiotische Vortherapie (Vancomycin 250 mg 4x/Tag; Paromomycin 250 mg 3x/Tag und Nystatin 10 ml, 1 Million IE, 4x/Tag) erhielt (AB-Gruppe; n=10).

Alle Patient*innen waren von einem Therapieversagen von mindestens einem Immunsuppressivum und/oder TNF- α -Blocker betroffen. Ein Fortführen der in stabiler Dosis bestehenden Pharmakotherapie war notwendig und wurde gestattet.

Auswahl Spender*in: Insgesamt standen 14 Spender*innen zur Verfügung. Zwei Donoren spendeten Stuhl für mehr als eine*n Patient*in. Mehrheitlich standen nicht-verwandte, anonyme Spender*innen zur Verfügung (n=6), aber auch Freund*innen (n=3), Partner*innen (n=2) und Verwandte (n=3).

Applikationsmethode: Die FMT-Gruppe erhielt mindestens 50g Stuhl in 250-500ml NaCl via Coloskopie, innerhalb von 6h nach der Spende in das terminale Ileum und rechte Colon zugeführt. Insgesamt wurden 5 FMTs im Abstand von 14 Tagen durchgeführt. Eine Darmvorbereitung mit Polyethylenglykol erfolgte nur vor der ersten FMT. Das Follow-up dauerte 90 Tage; bei jeder Evaluierung (Tag 1, 3, 14, 28, 42, 56 und 90) wurden der Mayo-Score, das fäkale Calprotectin und Standard-Labortests untersucht. Das Follow-up in der AB-Gruppe erfolgte klinisch und endoskopisch an Tag 1, 14 und 90 (Mikrobiomanalyse, fäkales Calprotectin, Standard-Labortests).

Primärer Endpunkt: Reduktion des Mayo-Scores an Tag 90. Eine Reduktion von ≥ 3 Punkten wurde als klinisches Ansprechen definiert; ein Mayo-Score ≤ 2 als klinische Remission.

Sekundärer Endpunkt: Die Beobachtung spezifischer mikrobieller Charakteristika in Responder und Non-Responder und zwischen Spender*innen.

Ergebnisse: Von 27 Patient*innen vollendeten 25 die Studie (FMT: 17/17; AB: 8/10). FMT-Gruppe: Die mehrmalig durchgeführte FMT erzielte in 10 Patient*innen (59%) ein klinisches Ansprechen nach 90 Tagen. Davon erreichten 4 (24%) eine klinische Remission. Der totale Mayo-Score an Tag 90 betrug bei Non-

Respondern $8,0 \pm 2,4$, bei Respondern $3,9 \pm 3,1$ und bei Patient*innen in Remission $0,5 \pm 1,0$. Das ergibt einen p-Wert von 0,013 zwischen Non-Respondern und Respondern und einen p-Wert von 0,0001 zwischen Non-Respondern und Patient*innen in Remission.

Insgesamt litten 10 der 17 Patient*innen an einer Steroid-abhängigen (keine spezifische Angabe) aktiven Erkrankung mit einer durchschnittlichen Dosierung von 23,1mg pro Tag zum Ausgangswert. Nach 90 Tagen reduzierte sich die Menge auf 3,5mg pro Tag ($p < 0,05$). AB-Gruppe: Hier zeigte sich nur 1 Patient*in (10%) mit einem partiellen klinischen Ansprechen nach 90 Tagen.

Mikrobiomanalyse: Alpha-Diversität: Die Gabe der Antibiotika resultierte in einem signifikanten Rückgang des Artenreichtums der Bakterien ($p = 0,001$). Die FMT erhöhte, verglichen mit der Kontrollgruppe, die nur Antibiotika erhielt, an Tag 1 (post-AB-Therapie) und Tag 90 den Artenreichtum ($p = 0,003$). Im Vergleich zu Patient*innen in Remission und Non-Respondern zeigte sich prä- und post-FMT kein signifikanter Unterschied im Artenreichtum. Beta-Diversität: In der PCoA zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der mikrobiellen Gemeinschaft zwischen den Proben prä- und post-FMT ($p < 0,001$). Der Spender*innenstuhl, der für Patient*innen mit anschließender Remission verwendet wurde, zeigte ein signifikant größeres Bakterienreichtum, verglichen mit Spender*innen, die kein Ansprechen in den Empfänger*innen bewirkten ($p = 0,011$). Allerdings zeigte der Vergleich des Mikrobioms zwischen den Spender*innen mit und ohne erzieltes Ansprechen keine Signifikanz ($p = 0,193$). Die PCoA zeigte auch hier eine signifikant unterschiedliche mikrobielle Gemeinschaft, mit einer starken Trennung der Gruppen ($p < 0,001$). Mikrobiomzusammensetzung: Der Spender*innenstuhl, welcher mit einer Remission in Patient*innen assoziiert wurde, wies ein signifikant höheres Vorkommen an Actinobacteria, Ruminococcaceae (unklassifiziert), *Ruminococcus* spp und *Akkermansia muciniphila* auf. Eine geringere, aber ebenso signifikante Erhöhung der *Ruminococcus* spp. und des *Akkermansia muciniphila* konnte im Stuhl der Spender*innen, der zu einer Remission führte, nachgewiesen werden, im Vergleich zu dem Stuhl, der kein Ansprechen erzielte. Das Bakterium *Akkermansia muciniphila* war bei Patient*innen zum Ausgangszeitpunkt und bei Non-Respondern nach FMT (im Vergleich zu Respondern post-FMT) beinahe fehlend ($p < 0,001$). Ein Tag nach der initialen FMT stieg die Zahl des *Akkermansia muciniphila* in Patient*innen mit anschließender Remission ($p < 0,001$), aber nicht

bei Non-Respondern oder Patient*innen mit partiellem Ansprechen. In den Proben mit partiellem Ansprechen zeigte sich ein erhöhtes Vorkommen an Firmicutes und bei Proben ohne Ansprechen ein erhöhtes Vorkommen an Proteobacteria. Im Gegensatz dazu, zeigte sich (verglichen zum Ausgangswert) eine reduzierte Anzahl der *Dialister* spp. bei Patient*innen in Remission post-FMT ($p < 0,001$) als auch nach der antibiotischen Therapie ($p < 0,5$). In der Analyse zeigte sich zudem ein Shift in Richtung Spender*innenmikrobiom in allen Patient*innen, mit oder ohne Therapie-Ansprechen, was die Autoren darauf schließen lässt, dass das Anwachsen des Mikrobioms der Spender*innen kein Faktor für einen Therapieerfolg ist. AB-Gruppe: Vor der antibiotischen Therapie zeigte sich ein erhöhtes Vorkommen der Phyla Actinobacteria und Bacteroidetes, verglichen zu Proben nach der antibiotischen Therapie.

Nach der antibiotischen Vortherapie zeigte insgesamt eine Subgruppe aus 5 Patient*innen (aus der FMT- und AB-Gruppe) ein partielles klinisches Ansprechen (gemessen am Mayo-Score) und 20 Patient*innen zeigten kein Ansprechen.

Nebenwirkungen: Keine Angabe.

3.2.1.12 Jacob et al., 2017, USA

Jacob et al. (109) untersuchten in einer prospektiven, offenen Studie ($n=20$) die Sicherheit, Effektivität und mikrobielle Kolonisation bei einer einmalig coloskopisch durchgeführten FMT bei CU-Patient*innen (Mayo-Score ≥ 3 Punkte und endoskopischer Subscore ≥ 1 Punkt). Hierbei wurden fäkale DNA-Untersuchungen und rektale Biopsien vor und nach der Therapie entnommen, um das Mikrobiom der Darmmukosa zu charakterisieren. Die Erkrankungsaktivität wurde mit dem Mayo-Score eingeschätzt: Die Spannweite betrug 3-11 Punkte mit einem Mittelwert von 8,1 und einer Standardabweichung (SD) von 2,4. Alle Patient*innen erhielten einen Tag zuvor eine Standard-Darmpvorbereitung mit Polyethylenglycol und Magnesiumcitrat.

Auswahl Spender*in: Der Spender*innenstuhl wurde von einer universalen Stuhl-Bank bezogen. Es wurden dabei 60ml Material von je zwei Spender*innen verwendet, deren Stuhl direkt vor der FMT aufgetaut, zusammengemischt und homogenisiert wurde.

Applikationsmethode: Das Material wurde coloskopisch in das rechte Colon und Ileum appliziert.

Untersuchungen: Eine Anamnese und physikalische Untersuchung mit Evaluierung des Mayo-Scores erfolgten 2, 4 und 12 Wochen post-FMT sowie telefonische Besprechungen 24 Stunden, 1 Woche und 6 Wochen post-FMT. Stuhlproben wurden in der 2. und 4. Woche post-FMT analysiert und eine Sigmoidoskopie mit einer Entnahme von Schleimhautbiopsien der rektalen Mukosa ebenfalls in der 4. Woche durchgeführt. NW wurden innerhalb der ersten 24 Stunden evaluiert, danach wöchentlich für 6 Wochen.

Primärer Endpunkt: Sicherheit, ermittelt anhand eines Assessments über die NW.

Sekundärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen (Δ Mayo-Score ≥ 3 und Subscore „rektale Blutung“ ≤ 1), klinische Remission (Mayo-Score ≤ 2 und kein Subscore > 1) und Krankheitsentwicklung, gemessen am Einsatz von TNF- α -Blockern, Dosierungserhöhung oder Colektomie.

Ergebnisse: Alle 20 Patient*innen konnten die Studie bis Woche 4 vollenden. Nach 4 Wochen sprachen 7 Patient*innen klinisch auf die Therapie an (klinische Ansprechrate bei 35% mit einem Δ Mayo Score ≥ 3 und in der Kategorie „rektale Blutung“ ≤ 1), 3 Patient*innen waren in klinischer Remission (klinische Remissionsrate bei 15% mit einem Δ Mayo Score ≤ 2 und in keiner Kategorie > 1), 2 Patient*innen (10%) erreichten eine Heilung der Mukosa, mit einem endoskopischen Subscore von 0. Zwei Patient*innen benötigten eine Therapieeskalation nach Erhöhung des Mayo-Scores mit TNF- α -Blockern oder einer Colektomie. Ein*e Patient*in sprach zwar klinisch an, wünschte aber in weiterer Folge ebenfalls eine anti-TNF- α -Therapie. Bei Patient*innen, die keine Therapieeskalation benötigten, bestand eine signifikante Verbesserung des endoskopischen Befunds mit einem medianen Rückgang von 1,0 ($p=0,01$) und einer Verbesserung des Mayo-Scores mit einem medianen Rückgang von 1,5 ($p=0,02$). Es erfolgte keine Veränderung der BSG- und CRP-Werte.

Mikrobiomanalyse: *Beta-Diversität:* Das Mikrobiom wurde vor und nach der FMT analysiert und es zeigten sich signifikante Unterschiede ($p < 0,034$). Die Proben ähnelten 2 bzw. 4 Wochen post-FMT denen des Spender*innenstuhls, im Vergleich zu den Proben prä-FMT.

Nebenwirkungen: Es traten keine schwerwiegenden NW auf. Leichte NW inkludierten Fieber (1 Patient*in, 5%), Schüttelfrost (1 Patient*in, 5%), Fatigue (4

Patient*innen, 20%), Abdominalschmerzen (3 Patient*innen, 15%), Anorexie (1 Patient*in, 5%), Diarrhoe (2 Patient*innen, 10%), Obstipation (1 Patient*in, 5%).

3.2.1.13 Chen et al., 2020, China

Chen et al. (110) untersuchten in einer monozentrischen, offenen, prospektiven Studie Patient*innen (n=9) mit moderater bis schwerer CU (Mayo-Score zwischen 6-12 und der Kategorie „endoskopischer Befund“ ≥ 2 Punkte).

Applikationsmethode: Die Patient*innen erhielten eine gewaschene FMT (mikrofiltrierter Stuhl, der wiederholt zentrifugiert wurde, plus eine Suspension, damit eine präzisere Dosis an Mikroben zugeführt werden kann) über eine nasojejunale Sonde (NJT, nasojejunal tube) oder über eine transendoskopische Darmsonde (TET, transendoscopic enteral tubing). Die NJT wurde am Jejunum fixiert, die TET wurde am Caecum fixiert. Dreimal täglich erhielten die Patient*innen 200-250 ml Material an Tag 1, 3 und 5 und mussten danach jeweils für 30 Minuten in seitlicher Position verbleiben. Insgesamt wurden die Patient*innen für 12 Wochen beobachtet. Alle Patient*innen erhielten eine standardisierte Darmvorbereitung mit Polyethylenglykol einen Tag vor der FMT. Es fand keine antibiotische Therapie prä-FMT statt. Die Zeit zwischen Stuhlgewinnung bis zur Transplantation betrug unter 1h.

Auswahl Spender*in: Jede*r Patient*in erhielt Material von einem*einer einzigen, gesunden, nicht-verwandten Spender*in. Insgesamt standen 2 Spender*innen zur Verfügung.

Primärer Endpunkt: Klinische Ansprechrate (definiert als Veränderung des Mayo Scores ≥ 3 Punkte und $\geq 30\%$ des Referenzwertes; Verminderung des Subscores „rektale Blutung“ um ≥ 1 Punkte oder ≤ 1 Gesamtpunkte in dieser Kategorie) 2 Wochen nach FMT.

Sekundärer Endpunkt: Klinische Remission (definiert als Mayo Score ≤ 2 Punkte, kein Subscore > 1) 12 Wochen nach FMT; endoskopische Remission mit Mayo Subscore = 0 in Woche 12 nach FMT und eine Krankheitsprogression, gemessen an der anti-TNF- α -Therapie oder Colektomie.

Die Sicherheit wurde anhand der NW 24 Stunden post-FMT und wöchentlich bis Woche 12 evaluiert.

Ergebnisse: Insgesamt sprachen 7 der 9 Patient*innen 2 Wochen post-FMT auf die Therapie an (klinische Ansprechrate von 77,8%). Nach 12 Wochen erreichten 5 Patient*innen eine klinische Remission (klinische Remissionsrate von 55,6%); 3 Patient*innen erreichten eine endoskopische Remission (endoskopische Remissionsrate von 33,3%). Zwei Patient*innen verblieben langfristig in klinischer und endoskopischer Remission bis 6 Monate post-FMT. Ein*e Kortikosteroid-abhängiger Patient*in erreichte nach 16-jähriger Krankheitsdauer eine Steroid-freie klinische und endoskopische Remission. Zwei Patient*innen sprachen nicht auf die Therapie an – diese unterliefen einer Therapieeskalation einerseits mit TNF- α -Blockern und andererseits mit einer Colectomie. Die Evaluierung des Labors zeigte in allen (außer zwei) Patient*innen eine Normalisierung oder Verbesserung der CRP-Werte 2 Wochen post-FMT.

Zwischen den Applikationsmethoden (TET und NJT) zeigte sich weder im klinischen Ansprechen noch in der klinischen Remission eine Signifikanz ($p=0,167$; $p=0,206$). In der NJT-Gruppe ($n=4$) sprachen 50% (2 Patient*innen) 2 Wochen post-FMT klinisch auf die Therapie an und 25% (1 Patient*in) erreichte 12 Wochen post-FMT eine klinische Remission, 0% dieser Gruppe erreichte eine endoskopische Remission. In der TET-Gruppe ($n=5$) sprachen 100% der Patienten 2 Wochen post-FMT klinisch auf die Therapie an, 80% (4 Patient*innen) erreichten nach 12 Wochen eine klinische Remission und 60% (3 Patient*innen) erreichten eine endoskopische Remission.

Nebenwirkungen: Es traten keine ernsthaften NW auf. Milde, selbstlimitierende NW, wie Bauchschmerzen, Diarrhoe und Fatigue traten innerhalb der NJT-Gruppe bei 3 Patient*innen auf.

3.2.1.14 Damman et al., 2015, Großbritannien

Damman et al. (111) analysierten den Grad der Kolonisierung des Mikrobioms nach einer Einzel-FMT in Patient*innen ($n=7$) mit milder bis moderater CU (UCDAI von 3-10) in einer prospektiven, offenen, unkontrollierten, monozentrischen Pilot-Studie. Die Patient*innen wurden aufgefordert ihre aktuelle Medikation während der Studie beizubehalten. Der mediane UCDAI betrug 7,6 Punkte. Vier Patient*innen waren an einer linksseitigen Colitis erkrankt, die restlichen 3 Patient*innen an einer Pancolitis. Vier Patient*innen hatten in der Vorgeschichte

extraintestinale Manifestationen (Uveitis, Pyostomatitis vegetans, Stomatitis aphthosa, Sakroiliitis).

Auswahl Spender*in: Alle Spender waren männlich; 4 der 7 Spender lebten mit dem jeweiligen Empfänger in einem Haushalt.

Applikationsmethode: Vor der Therapie erfolgte eine Darmvorbereitung mit 4 Liter Polyethylenglykol und einer Elektrolytlösung. Der Spenderstuhl wurde am Tag der FMT frisch abgegeben und innerhalb von 6 Stunden transplantiert (in den meisten Fällen zwischen 2 und 3 Stunden), aber auch eine Woche vor der FMT gesammelt und bei -80°C tiefgefroren. Der Spenderstuhl (2-3ml NaCl pro Gramm Stuhl; gesamt 175-290ml) wurde manuell zubereitet und anschließend via Coloskopie in das rechte Colon bzw. terminale Ileum appliziert. Während der initialen FMT und nach 4 Wochen wurden Biopsien entnommen. Stuhlproben wurden prä-FMT und nach 1, 4 sowie 12 Wochen gesammelt. Es erfolgte eine Analyse des Mikrobioms prä- und post-FMT und eine Analyse der fäkalen Calprotectin-Werte (medianer Wert: 523 µg/g).

Primärer Endpunkt: Kolonisation des Donorstuhls 4 Wochen post-FMT (Definition: Über 50% Ähnlichkeit zum Mikrobiom des Spenders)

Sekundärer Endpunkt: Ähnlichkeit des Stuhls größer als 50% eine Woche und 12 Wochen post-FMT, klinisches Ansprechen, klinische Remission, Rückgang des fäkalen Calprotectin und eine histologische Verbesserung in Woche 4.

Ergebnisse: Ein*e Patient*in erreichte eine Verbesserung des UCDAI von 8 auf 2 Punkte und war der*die einzige, der*die eine klinische Remission 4 Wochen post-FMT erreichte (sowie eine histologische Verbesserung ohne Inflammationszeichen). Die übrigen 5 Patient*innen erreichten weder ein klinisches Ansprechen noch eine klinische Remission. Der UCDAI verringerte sich zwar nach 1 Woche (Mittelwert 1,6) und nach 4 Wochen (Mittelwert 0,8), aber ohne statistische Signifikanz. Alle Patient*innen, inklusive dem Patienten in Remission, durchliefen eine Verschlechterung der Symptomatik 3 Monate post-FMT. Das fäkale Calprotectin stieg nach 1 Woche initial nicht signifikant an und normalisierte sich wieder nach 4 Wochen.

Mikrobiomanalyse: Es erreichte 1 von 5 Patient*innen den primären Endpunkt der 50%igen Ähnlichkeit des Spendermikrobioms, aber ohne Remission. Ein*e Patient*in mit 40%iger Ähnlichkeit erreichte eine klinische und histologische Remission 4 Wochen post-FMT. Alpha-Diversität: Der Shannon-Index zeigte

keinen signifikanten Unterschied zwischen den Stuhlproben der Spender und den Patient*innen prä- und post-FMT. Mikrobiomzusammensetzung: Auffallend waren drei Bakterienarten (Phylum Bacteroidetes: *Alistipes shahii* und *Parabacteroides merdae*; Phylum Actinobacteria: *Gordonibacter pamelaee*), die in gesunden Spendern in höherem Maße vorkamen und sich nach Transplantation in mindestens 1 Patient*in nachweisen ließen.

Nebenwirkungen: Es traten bei einigen Patient*innen innerhalb einer Woche milde NW auf (Bauchschmerzen, Stuhlgang direkt nach der FMT). Ein Übersichtsröntgen zeigte freie Luft im Abdomen, das auf eine aufgetretene Mikroperforation schließen ließ – diese*r Patient*in wurde für die weitere Mikrobiomanalyse ausgeschlossen.

3.2.1.15 Nishida et al., 2017, Japan

Nishida et al. (112) untersuchten die Effektivität und Sicherheit einer einzelnen coloskopisch durchgeführten FMT in einer monozentrischen, offenen Studie, bei Patient*innen (n=41) mit milder bis moderater CU (Mayo-Score 3-9 Punkte). Ein Fortführen der bestehenden Medikation wurde gestattet.

Auswahl Spender*in: Die Spender*innen waren gesunde Verwandte 2. Grades, deren Stuhl 4 Stunden prä-FMT gewonnen wurde.

Applikationsmethode: Nach einer Darmvorbereitung mit Polyethylenglykol, wurde das Material verdünnt (150-200g Stuhl in 500ml NaCl), gefiltert und via Coloskopie in das Caecum appliziert.

Primärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen 8 Wochen post-FMT. Ein Ansprechen wurde als Verringerung des totalen Mayo-Scores um 3 Punkte definiert. Eine Remission wurde definiert als Mayo-Score ≤ 2 und keine Subkategorie > 1 . Eine Schleimhautheilung wurde mit der Subkategorie „endoskopischer Befund“ ≤ 1 festgelegt.

Sekundärer Endpunkt: Evaluation schwerwiegender NW.

Ergebnisse: Kein*e Patient*in erreichte 8 Wochen post-FMT eine klinische Remission. Ein klinisches Ansprechen zeigten 11 Patient*innen (26,8%). Der Mayo-Score verringerte sich signifikant vom durchschnittlichen Ausgangswert von 5,5 (SD: $\pm 2,4$) auf 4,6 (SD: $\pm 2,2$) mit $p < 0,004$. Die Subkategorie „endoskopischer Befund“ des Mayo-Scores ergab keine statistisch signifikante Veränderung.

Mikrobiomanalyse bei 26 Patient*innen (7 Responder, 19 Non-Responder): Der Anteil der Gattung Bifidobacterium war im Spender*innenstuhl, welcher für Patient*innen mit einem in weiterer Folge aufgetretenem, klinischen Ansprechen verwendet wurde, signifikant erhöht ($p=0,03$), verglichen zum Spender*innenstuhl für Patient*innen, die in weiterer Folge nicht klinisch auf die Therapie ansprachen (Non-Responder). Patient*innen, die nicht auf die FMT ansprachen, hatten eine Stuhlspende erhalten, die einen signifikant höheren Anteil der Klassen Lactobacillales und Clostridiales (Clostridium Cluster IV) ($p=0,04$; $p=0,04$). Es bestand kein Unterschied in den Basis-Charakteristika (wie Medikation, Krankheitstyp, Laborwerte etc.) der Responder und Non-Responder vor der Therapie. Beta-Diversität: Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zum Spender*innenmikrobiom zwischen Respondern und Non-Respondern. Alpha-Diversität: Es gab keinen signifikanten Unterschied im Shannon-Index zwischen Spender*innenstühle, welche Responder und Non-Responder erhielten. In einigen, aber nicht allen, Respondern zeigte die Mikrobiomzusammensetzung post-FMT Ähnlichkeiten zum Spender*innenmikrobiom. Nebenwirkungen: Es traten keine NW während des 8-wöchigen Follow-ups auf.

3.2.1.16 Kunde et al., 2013, USA

Kunde et al. (113) untersuchten die Sicherheit und Durchführbarkeit der FMT bei Kindern und jungen Erwachsenen ($n=9$), im Alter von 7-21 Jahren, mit milder bis moderater CU (PUCAI zwischen 15 und 65 Punkte), in einer offenen, unkontrollierten, monozentrischen Studie.

Applikationsmethode: Die Proband*innen erhielten die FMT als Einläufe täglich für 5 Tage und wurden während der Therapie und post-FMT wöchentlich für 4 Wochen untersucht. Vorausgesetzt wurde eine stabile Krankheitsaktivität und gleichbleibende medikamentöse Therapie in den vorhergehenden 2 Monaten. Es erfolgte keine Darmvorbereitung vor der FMT. Jede*r Teilnehmer*in erhielt eine wiederholte 5-minütige Darmspülung für insgesamt 1 Stunde (60ml alle 15 Minuten) für 5 Tage, jeweils in seitlicher Position, wobei währenddessen die Körperposition um 180° abwechselnd langsam rotiert werden sollte.

Auswahl Spender*in: Die Spender*innen (>18 Jahre) wurden innerhalb der Familie und Freund*innen des*der Proband*in ausgewählt. Die Stuhlspende wurde 6

Stunden vor der FMT frisch abgegeben und verarbeitet (durchschnittlich 90g Stuhl in 250ml NaCl).

Ergebnisse: Ein Rückgang des PUCAI um >15 Punkte wurde als klinisches Ansprechen und ein Rückgang des PUCAI auf <10 Punkte als klinische Remission definiert. Es zeigten 78% (7 Patient*innen) ein klinisches Ansprechen innerhalb 1 Woche, davon 67% (6 Patient*innen) auch noch nach 1 Monat. Es erzielten 33% (3 Patient*innen) eine klinische Remission 1 Woche post-FMT, welche auch nach 4 Wochen aufrecht blieb. Der mediane PUCAI verbesserte sich signifikant im Vergleich zum Ausgangswert (p=0,03).

Nebenwirkungen: Es traten keine schwerwiegenden NW auf. Selbstlimitierende NW waren Bauchkrämpfe, Flatulenzen, Blähungen, Diarrhoe, blutiger Stuhl und Fieber.

3.2.1.17 Uygun et al., 2017, Türkei

Uygun et al. (114) führten eine prospektive, unkontrollierte, monozentrische Studie mit Patient*innen (n=30) mit moderater bis schwerer CU (Mayo-Score ≥ 6 und endoskopischer Subscore ≥ 2) durch, um die Effektivität der FMT, im Sinne eines klinischen und endoskopischen Ansprechens, zu analysieren. Jegliche Medikation, bis auf 5-ASA, wurde einen Monat zuvor gestoppt. Es durften keine Antibiotika oder Probiotika 4 Wochen vor der Studie eingenommen werden. Der Mayo-Score wurde vor der Therapie und nach 12 Wochen analysiert.

Auswahl Spender*in: Die Spender*innen waren Verwandte, Partner*innen oder Freiwillige ≥ 18 Jahre. Diese wurden aufgefordert Stuhl in einem Behälter zu sammeln und am Tag der FMT mitzubringen; zusätzlich wurde auch frisches Material verwendet. Eine genaue Zeitangabe für das Sammeln des Stuhls wurde nicht angegeben.

Applikationsmethode: Nach einer am Vortag stattgefundenen Darmvorbereitung mit 500ml Sennosid A und B Calcium und 2 Liter Wasser, erfolgte die FMT (120-150g Stuhl in insgesamt 500ml NaCl) via Coloskopie bis 40cm proximal des terminalen Ileums. Um eine optimale Wirkung zu erzielen, erhielten die Patient*innen 3 Stunden zuvor Loperamid zur Peristaltikhemmung.

Primärer Endpunkt: Berechnung des Mayo-Scores in Woche 12. Ein klinisches Ansprechen wurde definiert als eine Verringerung des Mayo-Scores um $\geq 30\%$ und

≥3 Punkten, im Vergleich zum Ausgangswert. Eine klinische Remission wurde definiert als Mayo-Score ≤2 und eine vollständige Heilung der Schleimhaut mit einem endoskopischen Subscore ≤1.

Ergebnisse: Nach 12 Wochen zeigten 13 Personen (43,3%) eine klinische und endoskopische Remission und 8 Patient*innen (26,7%) ein klinisches Ansprechen. Neun Patient*innen (30%) galten als Non-Responder. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des Mayo-Scores ($p=0,682$) oder endoskopischen Subscores ($p=0,247$) zwischen Respondern und Non-Respondern post-FMT. Die CRP-, BSG- und Hb-Werte verbesserten sich signifikant ($p=0,001$; $p=0,022$; $p=0,007$); die Leukozyten hingegen nicht. Die CRP-Werte veränderten sich in der Gruppe der Responder stärker, im Vergleich zu den Non-Respondern ($p=0,038$). Es zeigte sich zudem keine signifikante Assoziation zwischen dem klinischen Ansprechen und klinischen Charakteristika (Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Krankheitsausdehnung, vorangegangene Pharmakotherapie).

Nebenwirkungen: Es traten keine schwerwiegenden NW auf; insgesamt traten bei 7 Patient*innen (23,3%) leichte NW in Form von Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe und Fieber auf.

3.2.1.18 Suskind et al., 2014, USA

Suskind et al. (115) führten eine prospektive, offene, monozentrische Studie an männlichen pädiatrischen Patienten ($n=4$), im Alter von 13-16 Jahre und mit einer milden bis moderaten CU, durch, wobei alle unter einer Pancolitis litten.

Auswahl Spender*in: Es wurden über einen Fragebogen mögliche Spender*innen evaluiert. Spezifischere Details wurden nicht angegeben.

Applikationsmethode: Es wurde mit einer nasogastrischen Sonde eine einmalige FMT (30g Stuhl in 100ml NaCl) durchgeführt, mit anschließendem Follow-up in Woche 2, 6 und 12. Die ursprüngliche Medikation durfte weitergeführt werden. Es erfolgte die Evaluation des PUCAI, CRP-Wertes und des fäkalen Calprotectin. Die Patienten erhielten das Breitbandantibiotikum Rifaximin für 3 Tage vor Beginn der FMT.

Ergebnisse: Keiner der Patienten verbesserte sich klinisch. Der PUCAI sowie die Laborwerte (fäkales Calprotectin, CRP, Albumin, Hämatokrit) änderten sich 2 Wochen post-FMT nicht signifikant. Drei Patienten benötigten 2 Wochen post-FMT

und somit vor Ende der Studie eine medikamentöse Zusatztherapie (Methotrexat, Prednisolon und Mesalazin). Nach 6 Wochen sowie nach 12 Wochen verbesserte sich daraufhin der PUCAI; die Laborwerte verblieben auf ähnlichem Niveau.

Nebenwirkungen: Die NW waren mild und selbstlimitierend (verlegte Nase, Blähungen, Flatulenzen, Emesis). Zwei Patienten entwickelten eine durch *C.difficile* ausgelöste Diarrhoe 3-4 Monate nach der FMT, wobei ein Patient bereits eine Vorgeschichte mit *C.difficile*-Infektionen hatte. Die Spender*innen waren *C.difficile*-negativ.

Tabelle 9: Colitis ulcerosa. Übersicht der doppelblinden Studien mit randomisiert-(placebo-) kontrolliertem Studiendesign

Studie/Autor	Studiendesign; Probandenanzahl;	FMT Applikationsform; Methode	Primärer Endpunkt	Klinisches Ansprechen	Ergebnis; p-Wert
	Schweregrad der CU & Zusatzinformation	Spender*innen- Stuhl	Untersuchungen & Follow-Up	Klinische Remission	
Crothers et al. (99)	randomisiert-placebokontrolliert, doppelblind, monozentrisch n=12 FMT: n=6 Placebo: n=6	initial coloskopisch (120ml); danach 12-wöchige Erhaltungstherapie mit Kapseln (cFMT); Placebo: coloskopische Infusion, Kapseln als Scheinmaterial; mit Darmvorbereitung	k.A.	FMT: 3 Pat Placebo: 1 Pat	Reduktion Calprotectin-Werte FMT von 573 ± 659 auf 298 ± 428; Placebo von 413 ± 309 auf 369 ± 309; mit p=0,08 n.s. durchschnittliche Reduktion Mayo-Score FMT von 5,0 (SD: 1,5) auf 3,5 (SD: 3,2) mit p=0,33; Placebo von 4,2 (SD: 1,1) auf 4,0 (SD: 1,4) mit p=0,7.
	CU: leicht bis moderat; Ausprägung mind. bis rektosigmoidalem Übergang Stabile Medika-Dosis 6 Wochen prä-FMT; Antibiotikatherapie für 7 Tage prä-FMT	2 Spender*innen; zuvor bei -20°C tiefgefroren	Endoskopische und histologische Untersuchung nach 12 Wochen Follow-up nach 4, 8, 12, 18 und 36 Wochen	FMT: 2 Pat Placebo: 0 Pat	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
Alpha-Diversität: Keine Erhöhung Beta-Diversität: Veränderung für 8 Wochen mit p<0,01 ; nach 16 Wochen mit p=0,16					
Sood et al. (100)	randomisiert-placebokontrolliert, doppelblind, monozentrisch n=61 FMT: n=31 Placebo: n=30 CU: leicht bis moderat (Mayo-Score 4-10)	coloskopisch (100g Stuhl in 200ml NaCl) alle 8 Wochen für 48 Wochen; Beibehaltung der Standardtherapie; mit Darmvorbereitung	Erhaltung einer steroidfreien klinischen Remission (Mayo-Score ≤2, mit allen Subkategorien ≤1) in Woche 48	k.A.	Erzielen einer endoskopischen Remission: p=0,026 Erreichen einer histologischen Remission: p=0,033
	CU: leicht bis moderat (Mayo-Score 4-10) Pat erhielten eine FMT – eine erzielte Remission und 6-monatige stabile Medikamentendosis waren das Einschlusskriterium zur erneuten Therapie der Studie	1 Spender*in für alle Pat frisch und tiefgefroren bei -80°C frische Stuhlgewinnung bis FMT <6h oder aufgetaut <1h	k.A.	<u>Nach 48 Wochen:</u> FMT: 27 Pat (87,1%) Placebo: 20 Pat (66,7%) Endoskopische Remission: FMT: 18 Pat (58,1%) Placebo: 8 Pat (26,7%) Histologische Remission: FMT: 14 Pat (45,2%) Placebo: 5 Pat (16,7%)	Ergebnis des primären Endpunkts ist n.s. (p=0,111)
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
nicht durchgeführt					
Paramsothy et al. (101)	randomisiert-placebokontrolliert, doppelblind n=81	initial coloskopisch und dann 5x/Woche Darmspülungen	Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung nach 8 Wochen; klinische und endoskopische Remission	k.A.	FMT erhöhte mikrobielle Diversität und veränderte die Zusammensetzung (prä-FMT vs. post-FMT); Pat in Remission: Erhöhtes Aufkommen von <i>Eubacterium hallii</i> <i>Roseburia inulinivorans</i> ; Pat ohne Remission: Erhöhtes Aufkommen von <i>Fusobacterium gonidiaformans</i> , <i>Sutterella wadsworthensis</i> <i>Escherichia</i> spp
	CU: aktiv	Spender*innen (n=14): unverwandt 3-7 Spender*innen pro Pat tiefgefroren bei -80°C	Follow-up für 8 Wochen, insgesamt 16 Wochen Placebogruppe konnte im offenen Design einwilligen, eine FMT zu erhalten – wieder 8 Wochen Follow-up, insgesamt 24 Wochen	k.A.	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
Alpha-Diversität (Shannon-Index, OTU-Anzahl): FMT vs Placebo: Erhöhung in FMT-Gruppe mit p=0,039 ; zum Ausgangszeitpunkt: p=0,92; in Woche 4 (p<0,0001), Woche 8 (p=0,0002); ähnliche Ergebnisse nach Öffnen der Studie Beta-Diversität (Bray-Curtis-Index): Änderung in FMT-Gruppe (p=0,0001), Placebo (p=0,99)					

Moayyedi et al. (102)	randomisiert-placebokontrolliert, doppelblind n=75 (70 vollendeten Therapie) FMT: n=38 Placebo: n=37 CU: moderat bis schwer (Mayo-Score ≥ 4 und endoskopischem Subscore ≥ 1) Stabile Dosis der Pharmakotherapie erlaubt	Darmspülung; (50ml) 1x/Woche für 6 Wochen; mind. 20min im Körper belassen	Remission in Woche 7 (Mayo-Score ≤ 2 mit endoskopischem Subscore von 0)	<u>Nach 7 Wochen:</u> FMT: 15 Pat (39%) Placebo: 9 Pat (24%)	Erreichen der klinischen Remission mit p=0,03 ; (klinisches Ansprechen p=0,16) Patienten mit Diagnosestellung ≤ 1 Jahr besseres Ansprechen (6/4; 75%) auf Therapie im Vergleich zu Pat mit chronischem Verlauf (6/34; 18%); p=0,04
		Spender*innen anonym frisch (n=15) oder tiefgefroren bei -20°C (n=21); 1 Pat beides; frische Zufuhr <5h	Follow-up von 12 Monaten; Sigmoidoskopien prä-Therapie und in Woche 7 mit Biopsie-Entnahme	<u>Nach 7 Wochen:</u> FMT: 9 Pat (24%) Placebo: 2 Pat (5%)	
	Mikrobiomanalyse; p-Wert				
<u>Alpha-Diversität:</u> FMT-Gruppe größere Diversität; p=0,02 <u>Beta-Diversität (Bray-Curtis-Index):</u> Höhere Similarität zu der Stuhlspende; p=0,04					
Costello et al. (103)	randomisiert-kontrolliert, doppelblind, multizentrisch n=73 dFMT: n=38 aFMT: n=35 CU: mild bis moderat (Mayo-Score 3-10 und endoskopischer Subscore ≥ 2) Medika in stabiler Dosis erlaubt	Einmalig coloskopisch (50g in 200ml NaCl), gefolgt von zweimaliger Darmspülung in 7 Tagen (3x FMT: gesamt 100g Stuhl); mit Darmvorbereitung 19 Spender*innen (3-4 produzierten 16 Chargen, 1 Charge für 1-7 Pat) tiefgefroren bei -80°C	Steroidfreie Remission (Mayo-Score ≤ 2 mit endoskopischem Subscore von ≤ 1) in Woche 8 Mikrobiomanalyse und fäkale Calprotectin-Messung in Woche 4, 8 und 52	<u>Nach 8 Wochen:</u> dFMT: 21 Pat (55%) aFMT: 8 Pat (23%) <u>Nach 8 Wochen:</u> dFMT: 18 Pat (47%); aFMT: 6 Pat (17%) endoskopische Remission: dFMT: 4 Pat (11%); aFMT: 0 Pat (0%)	Erreichen des primären Endpunkts (dFMT: 12/38; 32%; aFMT: 3/35; 9%); p=0,03 Erreichen einer klinischen Remission: p=0,01 (5/12 Pat (42%) verblieben nach 12 Monaten in Remission) Klinisches Ansprechen: p=0,007 Erreichen einer endoskopischen Remission n.s.: p=0,12
	Mikrobiomanalyse; p-Wert				
	Verbesserung des Mayo-Scores in Verbindung mit vermehrtem Auftreten der Bakterien: Bakterien <i>Anaerofilum pentosovorans</i> (Familie Ruminococcaceae innerhalb des Phylums Firmicutes) und <i>Bacteroides coprophilus</i> (Familie Bacteroidaceae, innerhalb des Phylums Bacteroidetes) mit p<0,001 und p<0,001				
Rossen et al. (104)	randomisiert-kontrolliert, doppelblind n=48 dFMT: n=23 aFMT: n=25 CU: mild bis moderat	nasoduodenale Sonde 2. FMT nach 3 Wochen; mit Darmvorbereitung Spender*innen: Partner*innen, Verwandte, Freiwillige frisch; Spende bis FMT <6h	Klinische Remission (Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) ≤ 2 , gemeinsam mit einem Rückgang von ≤ 1 des endoskopischen Mayo-Scores vom Ausgangswert in Woche 12) = „Responder“ Klinisches und endoskopisches Follow-up in Woche 6 und 12	<u>Nach 6 Wochen:</u> dFMT: 10 Pat (43,5%) aFMT: 13 Pat (52%) <u>Nach 12 Wochen:</u> dFMT: 11 Pat (47,8%) aFMT: 13 Pat (52%) <u>Nach 6 Wochen:</u> dFMT: 6 Pat (26,1%) aFMT: 8 Pat (32%) <u>Nach 12 Wochen:</u> dFMT: 7 Pat (30,4%) aFMT: 8 Pat (32%)	n.s. Ergebnisse im Erreichen des primären Endpunkts, klinischen Remission, klinischen Ansprechen und endoskopischen Ansprechen
	Mikrobiomanalyse; p-Wert				
	<u>Alpha-Diversität:</u> Nach 12 Wochen: Signifikante Ähnlichkeit der Responder der dFMT-Gruppe zum Spender*innen-Mikrobiom, p=0,02 und Anstieg des Shannon-Index bei Respondern der dFMT-Gruppe (p=0,06) und aFMT-Gruppe (p=0,01)				

Tabelle 10: Colitis ulcerosa. Übersicht der offenen Studien mit randomisiert- und nicht-randomisiert-kontrolliertem Studiendesign

Studie/Autor	Studiendesign; Probandenanzahl;	FMT Applikationsform; Methode	Primärer Endpunkt	Klinisches Ansprechen	Ergebnis; p-Wert
	Schweregrad der CU & Zusatzinformation	Spender*innen- Stuhl	Untersuchungen & Follow-Up	Klinische Remission	
Schierová et al. (105)	randomisiert-kontrolliert, monozentrisch n=16 FMT: n=8 5-ASA: n=8 CU: linksseitig	Darmspülung (50g Stuhl in 150ml NaCl); 5x in der 1. Woche, dann 1x/Woche für 6 Wochen	Klinische Remission (Mayo-Score ≤2 und kein Subscore >1 = "Responder")	<u>Nach 6 Wochen:</u> FMT: 5 Pat (62,5%) 5-ASA: 5 Pat (62,5%)	k.A. von Details 5-ASA: keine Korrelation einer Bakterienveränderung bei Remission
		1 männlicher Spender vor Therapie gesammelt, tiefgefroren bei -80°C	Stuhlproben in beiden Gruppen vor Therapie, nach 2, 4, 6 und 12 Wochen	<u>Nach 6 Wochen:</u> FMT: 3 Pat (37,5%) 5-ASA: 4 Pat (50%) Endoskopische Remission: FMT: 1 Pat (12,5%) 5-ASA: 3 Pat (37,5%)	FMT: signifikant erhöhte Assoziation der Familien Clostridiaceae, Lachnospiraceae & Ruminococcaceae (Firmicutes) und Bifidobacteriaceae & Coriobacteriaceae (Actinobacteria)
	Mikrobiomanalyse; p-Wert				
<u>Alpha-Diversität (Shannon-Index):</u> n.s. <u>Beta-Diversität:</u> FMT-Responder höhere Ähnlichkeit zum Mikrobiom des Spenders als Non-Responder (Mann-Whitney U Test p=0,00003)					
Fang et al. (106)	prospektiv, offen, randomisiert-kontrolliert, monozentrisch n=20 FMT: n=10 5-ASA: n=10	coloskopisch (50g Stuhl in 250ml NaCl); einmalig; mit Darmvorbereitung	Klinische Remission Mayo-Score ≤2 mit jeweiligem Subscore ≤1) und Schleimhautremission (endoskopischer Mayo-Subscore ≤1) nach 8 Wochen	<u>Nach 8 Wochen:</u> 5-ASA: 10 Pat (100%)	Induktion einer klinischen Remission in beiden Gruppen mit jeweils p=0,000 ; Verringerung des Mayo-Scores in Woche 4 (p=0,001) und Woche 8 (p=0,019) – nach 6 Monaten keine Signifikanz mehr (p=0,691); Verringerung Schmerzsкала: FMT: signifikant p=0,000 Verringerung Häufigkeit Diarrhoe: FMT: signifikant p=0,000 5-ASA: p=0,000
	CU: rezidivierend, mild bis schwer (Mayo-Score 4-12) Pharmakotherapie nur mit 5-ASA gestattet	familiäre Spender*innen; frisch; Stuhlgewinnung bis FMT: 3,1h (± 0,4)	Follow-up in Wochen 2, 4, 8, 12, 24 und nach 12 bis 24 Monaten; Endoskopische Evaluierung und Evaluierung des Mayo-Scores prä-Therapie und in Wochen 4, 8, 24, nach 12 und 24 Monaten	<u>Nach 8 Wochen:</u> FMT: 9 Pat (90%) 5-ASA: 5 Pat (50%)	
	Mikrobiomanalyse; p-Wert				
<u>Alpha-Diversität:</u> n.s. <u>Beta-Diversität (PCoA):</u> signifikanter Unterschied zwischen CU-Pat und Spender*innen, p=0,011					
Chu et al. (107)	placebokontrolliert, monozentrisch n=12 FMT: n=6 Placebo: n=6	coloskopisch (120ml; 1g Stuhl pro 2,5ml) in das Caecum und terminale Ileum; anschließende Kapseleinnahme für 12 Wochen mit Darmvorbereitung	k.A.	k.A.	n.s.
	CU: mild bis moderat Antibiotische Therapie prä-FMT	2 Spender*innen mit hohem Butyrat-Gehalt im Stuhl wöchentlich gesammelt, kühl aufbewahrt, versendet und dort tiefgefroren	Sammlung Stuhlproben circa wöchentlich (versendet per Post); von 8 Pat frisch entnommen vor Antibiotikagabe und in Woche 4, 12 und 18 post-FMT	k.A.	
	Mikrobiomanalyse; p-Wert				
<u>Alpha-Diversität (Shannon-Index):</u> n.s. <u>Beta-Diversität (Bray-Curtis-Index):</u> Verringerung zwischen FMT-Gruppe und Spender*innen; p<0,05 (nicht bei Placebo)					

Ishikawa et al. (108)	offen, nicht-randomisiert, kontrolliert, prospektiv n=41 AFM-FMT: n=21 AFM: n=20	coloskopisch (150-250g frischer Stuhl in 300-500ml NaCl) in das Caecum, Colon ascendens und transversum; mit Darmvorbereitung	k.A. Definition klinische Remission: CAI ≤3; klinisches Ansprechen: CAI ≤10 oder Rückgang um ≥3	<u>Nach 4 Wochen:</u> AFM-FMT: 14 Pat (82,3%)	n.s. klinische Remissions- und Ansprechrate Signifikante Reduktion des mittleren CAI von 10,1 auf 5,1 (p<0,001)
	CU: mild bis schwer (CAI ≥5) Pharmakotherapie erlaubt	Spender*innen: Verwandte, Partner*innen frisch; Spende bis FMT <6h	FMT: Klinische Evaluierung (CAI) & Mayo-Score vor Therapie, nach AFM und 4 Wochen post-FMT. AFM: Evaluierung (CAI und coloskopisch) nach 4 Wochen	<u>Nach 4 Wochen:</u> AFM-FMT: 9 Pat (53%)	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
Die relative Menge der Bacteroidetes verringerte sich nach der AFM-Therapie in beiden Gruppen. AFM-FMT: 20,4% auf 0,3% (p<0,0001); AFM: 9,8% auf 0,4% (p<0,0001). Nach 4 Wochen post-FMT Regeneration der Bacteroidetes von 0,3% auf 27,4% bei Respondern; nicht bei Non-Respondern. Verhältnis Responder vs. Non-Responder p=0,001					
Kump et al. (97)	offen, nicht-randomisiert-kontrolliert, prospektiv, multizentrisch (n=2) n=27 FMT: n=17 AB: n=10 16-80 Jahre	coloskopisch (50g in 250-500ml NaCl) in das terminale Ileum, rechte Colon; gesamt: 5x FMT (14 Tage Abstand); mit Darmvorbereitung	Reduktion des Mayo-Scores an Tag 90 Definition klinisches Ansprechen: Reduktion ≥3 Punkte Definition klinische Remission: Mayo-Score ≤2	<u>Nach 90 Tagen:</u> FMT: 10 Pat (59%) AB: 1 Pat (10%)	25/27 Pat vollendeten die Studie. Bei 10 Pat mit Notwendigkeit einer Steroidtherapie, Reduktion der Steroid-Menge von 23,1mg/d auf 3,5mg/d; p<0,05
	CU: chronisch-aktiv (Mayo-Score ≥4) vor der 1. FMT antibiotische Therapie 10 Tage prä-FMT; Pharmakotherapie erlaubt	Spender*innen (n=14): mehrheitlich Verwandte, auch Anonyme, Freund*innen und Partner*innen frisch; Spende bis FMT <6h	Follow-up für 90 Tage (Mayo-Score, fäkales Calprotectin, Standard-Labortest) Follow-up in der AB-Gruppe an Tag 1, 14 und 90 (klinisch und endoskopisch)	<u>Nach 90 Tagen:</u> FMT: 4 Pat (24%) AB: 0 Pat (0%)	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
Stuhl mit erzielter Remission in Pat wies ein erhöhtes Vorkommen an Actinobacteria, Ruminococcaceae (unklassifiziert), <i>Ruminococcus</i> spp und <i>Akkermansia muciniphila</i> auf (p<0,05). Zum Ausgangszeitpunkt war das <i>Akkermansia muciniphila</i> bei Pat beinahe fehlend (p<0,001). Nach initialer FMT stieg die Zahl dieses Bakteriums bei Pat in Remission an (p<0,001), nicht bei Non-Respondern oder Pat mit partiellem Ansprechen. Reduzierte Anzahl der <i>Dialister</i> spp. bei Pat in Remission post-FMT (p<0,001) und bei Pat nach AB-Therapie (p<0,05) <u>Alpha-Diversität:</u> AB-Therapie erzielte Rückgang des Artenreichtums (p=0,001); FMT erhöhte den Artenreichtum, im Vergleich zur Kontrollgruppe an Tag 1 und 90 (p=0,003); Vergleich Pat in Remission und Non-Responder n.s. <u>Beta-Diversität:</u> Unterschied in Proben prä- und post-FMT (p<0,001)					

Tabelle 11: Colitis ulcerosa. Übersicht der Studien mit offenem Studiendesign

Studie/Autor	Studiendesign; Probandenanzahl;	FMT Applikation; Durchführung	Primärer Endpunkt	Klinisches Ansprechen	Ergebnis; p-Wert
	Schweregrad der CU & Zusatzinformationen	Spender*innen- Stuhl	Untersuchungen & Follow- Up	Klinische Remission	
Jacob et al. (109)	prospektiv, offen; n=20;	coloskopisch; in das rechte Colon und Ileum; einmalig 120ml (60ml je 2 Spender*innen); mit Darmvorbereitung	Sicherheit, ermittelt anhand der Nebenwirkungen (Assessment)	<u>Nach 4 Wochen:</u> ΔMayo Score ≥3 und Subscore "rektale Blutung" ≤1: 7 Pat (35%)	Verbesserung des endoskopischen Befunds mit medianem Rückgang von 1,0 und p=0,01
	CU: leicht, moderat & schwer	Universelle Stuhlbank; vor FMT aufgetaut, vermischt	Anamnese + physikalische U. nach 2, 4, 12 Wochen post-FMT. Telefonisch nach 24h, 1 und 6 Wochen Stuhlproben in 2. und 4. Woche, Sigmoidoskopie mit Biopsie Rektum in 4. Woche	<u>Nach 4 Wochen:</u> ΔMayo Score ≤2 und in keiner Kategorie >1: 3 Pat (15%) Endoskopische Remission (Subscore von 0): 2 Pat (10%)	Verbesserung Mayo-Score mit medianem Rückgang von 1,5 und p=0,02
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
<u>Beta-Diversität (Bray-Curtis-Index): p<0,034</u> (vor FMT vs. 2 und 4 Wo post-FMT) – Probenähnlichkeit mit Stuhlspende					
Chen et al. (110)	prospektiv, offen, monozentrisch; n=9;	gewaschene FMT; nasojejunale Sonde (NJT; n=4) oder transendoskopische Sonde (TET; n=5); 200-250ml 3x/Tag an Tag 1, 3 und 5, danach 30min in seitlicher Position; mit Darmvorbereitung	Klinische Ansprechrate (= Mayo Score ≥3 und ≥30% des Referenzwertes; Verminderung des Subscores „rektale Blutung“ um ≥1 Punkte oder ≤1 Gesamtpunkte in dieser Kategorie) 2 Wochen post-FMT	<u>Nach 2 Wochen:</u> 7 Pat (77,8%); NJT: 2 (50%) TET: 5 (100%)	Keine Signifikanz im klinischen Ansprechen (p=0,167) und in der klinischen Remission (p=0,206) zwischen NJT und TET
	CU: moderat & schwer	1 Spender*in; Unverwandt (insgesamt 2 Spender*innen) Stuhlgewinnung bis FMT <1h	12 Wochen Beobachtung	<u>Nach 12 Wochen:</u> 5 Pat (55,6%); NJT: 1 (25%) TET: 4 (80%) Endoskopische Remission: 3 Pat (33,3%); NJT: 0 (0%); TET: 3 (60%)	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
nicht durchgeführt					
Damman et al. (111)	prospektiv, offen, monozentrisch n=7	coloskopisch, in das rechte Colon, terminale Ileum; einmalig; 2-3ml NaCl/g Stuhl; mit Darmvorbereitung	Kolonisation des Spenderstuhls 4 Wochen post-FMT (mit >50% Ähnlichkeit zum Spender-Mikrobiom)	Bis auf eine Remission, erreichte niemand ein klinisches Ansprechen	n.s. (k.A. von Details); 1/5 Pat erreichte den primären Endpunkt 1 Pat erreichte mit 40%iger Ähnlichkeit eine klinische und histologische Remission 1 Monat post-FMT
	CU: mild bis moderat (UCDAI 3-10) Beibehaltung der Standardtherapie	7 männliche Spender; 4/7 lebten mit dem jeweiligen Pat in einem Haushalt frisch und tiefgefroren bei -80°C; Zufuhr <6h manuelle Zubereitung	Biopsieentnahme bei initialer FMT und nach 4 Wochen; Analyse Mikrobiom prä- und post-FMT sowie Calprotectin-Werte Stuhlproben prä-FMT, nach 1, 4 und 12 Wochen	<u>Nach 4 Wochen:</u> 1 Pat Keiner der übrigen Pat erreichte eine klinische Remission	Verschlechterung der Symptomatik nach 3 Monaten post-FMT Anstieg des fäkalen Calprotectins, mit Abfall unter dem Ausgangswert
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
<u>Alpha-Diversität (Shannon-Index): n.s.</u> 3 Bakterienarten in Spendern in höherem Maße: (Phylum Bacteroides: <i>Alistipes Shahii</i> und <i>Parabacteroides merdae</i> ; Phylum Actinobacteria: <i>Gordonibacter pamelaeeae</i>) – nach FMT ließen sich diese in mind. 1 Pat nachweisen					
Nishida et al. (112)	offen, monozentrisch n=41	coloskopisch (150-200g Stuhl in 500ml NaCl), ins Caecum mit Darmvorbereitung	Klinisches Ansprechen 8 Wochen post-FMT; „Responder“ = Verringerung Mayo-Score um 3 Punkte; „Remission“= Mayo-Score ≤2 und keine Subkategorie >1	<u>Nach 8 Wochen:</u> 11 Pat (26,8%)	Verringerung des Mayo-Scores von 5,5 (SD: ± 2.4) auf 4,6 (SD: ± 2.2) mit p<0,004
	CU: mild bis moderat (Mayo-Score 3-9) Beibehaltung der Pharmakotherapie	Verwandte Spender*innen; frisch; Stuhlgewinnung bis FMT <4h	8 Wochen Follow-up	<u>Nach 8 Wochen:</u> 0 Pat (0%)	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					

	<p>Alpha-Diversität (Shannon-Index): n.s. Beta-Diversität: n.s. Gattung Bifidobacterium in Stuhlspende für Responder erhöht (p=0,03); Lactobacillales & Clostridium Cluster IV in Stuhlspende für Nonresponder erhöht (p=0,04; p=0,04)</p>				
Kunde et al. (113)	offen, monozentrisch n=9 (Kinder und Jugendliche!)	Darmspülung (90g Stuhl in 250ml NaCl) – 60ml alle 15min 1x/Tag für 5 Tage, liegende seitliche Position, abwechselnde Rotation	k.A. Definitionen: <i>klinisches Ansprechen</i> : Rückgang des PUCAI >15 <i>Klinische Remission</i> : Rückgang des PUCAI <10	<u>Nach 1 Woche</u> : 3 Pat (33%) <u>Nach 4 Wochen</u> : ident	Verbesserung des medianen PUCAI signifikant im Vergleich zum Ausgangswert: p=0,03
	CU: mild bis moderat (PUCAI 15-65)	Spender*innen verwandt oder befreundet; frisch; Stuhlgewinnung bis FMT <6h	k.A.	<u>Nach 1 Woche</u> : 7 Pat (78%) <u>Nach 4 Wochen</u> : 6 Pat (67%)	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
nicht durchgeführt					
Uygun et al. (114)	prospektiv, monozentrisch n=30	coloskopisch (120-150g Stuhl in 500ml NaCl), bis 40cm proximal des terminalen Ileums 3h prä-FMT Loperamid-Gabe zur Peristaltikhemmung; mit Darmvorbereitung	Berechnung des Mayo-Scores in Woche 12 Definitionen: Klinisches Ansprechen: Verringerung Mayo-Score $\geq 30\%$ und ≥ 3 Punkten; Klinische Remission: Mayo-Score ≤ 2 und endoskopischen Subscore ≤ 1 .	<u>Nach 12 Wochen</u> : 8 Pat (26,7%)	Mayo-Score n.s. Signifikante Verbesserung der CRP-, BSG-, und Hb-Werte (p=0,001 ; p=0,022 ; p=0,007) Stärkere Veränderung der CRP-Werte bei Respondern, im Vergleich zu Non-Respondern (p=0,038)
	CU: moderat bis schwer (Mayo-Score ≥ 6 und endoskopischer Subscore ≥ 2) Stopp der Medikation (außer Mesalazin); keine Antibiotika oder Probiotika-Einnahme 4 Wochen vor der Studie	Spender*innen: Verwandte, Partner*innen, Freiwillige >18a; frisch Keine Zeitangabe	Analyse Mayo-Score prä-FMT und nach 12 Wochen	<u>Nach 12 Wochen</u> : 13 Pat (43,3%) + endoskopische Remission	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
nicht durchgeführt					
Suskind et al. (115)	prospektiv, offen, monozentrisch n=4 pädiatrische Pat (13-16 Jahre)!	Nasogastrische Sonde (30g Stuhl in 100ml NaCl); einmalig	k.A.	k.A.	Keine klinische Verbesserung n.s. Änderung des PUCAI n.s. Änderung der Laborwerte
	CU: mild bis moderat; Pancolitis Pharmakotherapie erlaubt; Antibiotische Therapie für 3 Tage prä-FMT	Spender*innen: Keine spezifischen Angaben	Follow-up in Woche 2, 6 und 12 Evaluierung PUCAI, CRP- und fäkales Calprotectin-Werte	k.A.	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
nicht durchgeführt					

3.2.2 Morbus Crohn

3.2.2.1 Sokol et al., 2020, Frankreich

Sokol et al. (116) evaluierten den Gebrauch der FMT in einer multizentrischen (6 Zentren), einfachverblindeten, randomisierten, placebokontrollierten Studie an Patient*innen (n=17) mit MC des Colons oder Ileocolons, welche zuvor eine klinische Remission mit Kortikosteroiden erreichten. Die Patient*innen mit aktiver Erkrankung (HBI >4) wurden ausgewählt und erhielten eine orale Therapie mit Prednisolon. Diejenigen, die nach 3 Wochen eine klinische Remission erzielten (HBI <5) wurden randomisiert und in die FMT- oder Placebogruppe aufgeteilt. Die maximale Zeitspanne zwischen Kortikosteroiden und FMT/Placebo betrug 5 Wochen. Eine Evaluierung mit einem klinischen Assessment und einer Laboruntersuchung (CRP, Calprotectin) erfolgten an Wochen 2, 6, 10, 14, 18 und 24 nach der Therapie; eine erneute Endoskopie erfolgte in Woche 6.

Auswahl Spender*in: Rekrutierung über Werbung; insgesamt verblieben 5 Spender*innen. Am Tag der geplanten FMT wurde frischer Donorstuhl (gelagert bei 4°C) innerhalb von 6h nach Erhalt verabreicht.

Applikationsmethode: Insgesamt wurden 17 Patient*innen randomisiert: Patient*innen der FMT-Gruppe (n=8) erhielten via Coloskopie eine einzelne Spende (50-100g Stuhl in 250-350ml sterilem NaCl, insgesamt Volumen von je 300ml) eines*einer gesunden Spender[s]*in. Die Darmvorbereitung erfolgte mit 4 Litern Polyethylenglykol. Die Placebogruppe (n=9) erhielt coloskopisch eine physiologische Kochsalzlösung.

Primärer Endpunkt: Die Kolonisation des Spender*innenmikrobioms in Woche 6 mit einer höheren Ähnlichkeit zum Spender*innenmikrobioms verglichen mit dem Mikrobiom der Patient*innen vor der Therapie; dazu notwendiger Sorensen-Index von $\geq 0,6$. Der Sorensen-Index (zur Bestimmung der Ähnlichkeit) und der Bray-Curtis-Index sind untereinander nahezu gleichzusetzen.

Sekundärer Endpunkt: Durchführbarkeit der FMT und akuter Entzündungsschub (definiert als CDAI >220 Punkte oder CDAI >70 Punkte mehr im Vergleich zum Ausgangswert oder Notwendigkeit einer Operation).

Ergebnisse: Sechs Patient*innen (jeweils 3 in jeder Gruppe) haben ohne vorliegenden Grund frühzeitig die Studie verlassen, wobei in 4 Patient*innen vor

dem Verlassen eine klinische Verschlechterung auftrat. Die Inzidenz für einen akuten Entzündungsschub war in der FMT-Gruppe, im Vergleich zur Placebogruppe, geringer, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,23$). Eine steroidfreie klinische Remission bestand in Woche 10 bei 7 von 8 Patient*innen der FMT-Gruppe (87,5%) und bei 4 von 9 Patient*innen der Placebogruppe (44,4%), ohne Signifikanz. Nach 6 Wochen blieben die CRP-Werte der FMT-Gruppe auf einem stabilen Level (von 3,0 auf 3,0mg/dl) und stiegen in der Placebogruppe signifikant (von 3,0 auf 6,9 mg/l; $p=0,008$). Die Krankheitsaktivität (gemessen durch den HBI-Score und CDAI-Score) und die Calprotectin-Werte unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant.

Der CDEIS als Maß der endoskopischen Aktivitätsbeurteilung verringerte sich nach 6 Wochen signifikant von 8,5 auf 3,5 Punkte in der FMT-Gruppe ($p=0,03$); in der Placebogruppe hingegen nicht (von 2,4 auf 2,7 Punkte; $p=0,8$).

Mikrobiomanalyse: Keine*r der Studienteilnehmer*innen erreichte den primären Endpunkt mit einer deutlichen Kolonisation des Spender*innenmikrobioms (Sorensen-Index $<0,6$). Zwei Patient*innen der FMT-Gruppe hatten einen sehr niedrigen Sorensen-Index und spiegelten somit ein fehlgeschlagenes Kolonisieren durch das Spender*innenmikrobiom wider. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz in der Ähnlichkeit, gemessen anhand des Sorensen-Index. Bei einem*einer Patient*in mit einer erfolgreichen Kolonisation zeigte sich ein starke Veränderung Richtung Spender*innen-Mikrobiom post-FMT, welches sich auch in weiteren Follow-up Untersuchungen als stabil herausstellte. Die 2 Teilnehmer*innen mit fehlgeschlagener FMT wiesen eine frühere Entzündungsaktivität, ähnlich zur Placebogruppe, auf. Die Teilnehmer*innen, die post-FMT eine erfolgreiche Kolonisation aufwiesen, zeigten eine geringere Entzündungsaktivität (FMT mit Erfolg vs. Placebo $p=0,054$). Die klinische, steroidfreie Remissionsrate in Woche 10 war in der FMT-Gruppe höher (100%), im Vergleich zur Placebo-Gruppe (44,4%) ($p=0,04$). Alpha-Diversität: Es zeigte sich ein signifikanter, jedoch transienter Anstieg des Shannon-Index in der FMT-Gruppe, der sich nach 14 Wochen zum Ausgangswert reduzierte. Beta-Diversität (Bray-Curtis-Index): Vergleicht man die zwei p-Werte zwischen FMT-Gruppe und Placebogruppe ($p=0,07$ und $p=0,7$), zeigte sich ein Trend in der FMT-Gruppe in der Veränderung des Mikrobioms zwischen Tag 0 und Woche 6. Eine Analyse zur Erklärung des Erfolgs oder Misserfolgs der FMT zeigte keine eindeutigen

Merkmale bei Donoren, jedoch zeigte sich in Patient*innen mit fehlgeschlagener FMT eine signifikante Assoziation mit erhöhten Ausgangslevel von Bakterien der Klasse Gammaproteobacteria (Phylum Proteobacteria).

Mikrobiomzusammensetzung: Ebenso erfolgte eine Analyse für mikrobielle Prädiktoren, die erhöhte Entzündungsaktivität begünstigen könnten: Mikroben, die mit dem Auftreten einer akuten Entzündung in Verbindung gebracht wurden, sind: Bakterien der Ordnung Clostridiales, hier vorangehend *Ruminococcus gnavus* (Familie Ruminococcaceae), und Bakterien der Klasse Gammaproteobacteria (Actinobacillus, Haemophilus, Klebsiella). Die analysierten Bakterien, die mit einer Remissionserhaltung assoziiert wurden, sind: Die Gattung Desulfovibrio (Klasse Deltaproteobacteria), die Gattung Coprococcus (Klasse Clostridia) und die Familie Ruminococcaceae (Klasse Clostridia).

Nebenwirkungen: Insgesamt wurden 13 schwere NW dokumentiert, wie ein akuter Entzündungsschub des MC bei 9 Patient*innen (6 in der Placebogruppe, 3 in der FMT-Gruppe). Des Weiteren traten folgende (nicht mit der FMT in Verbindung gebrachte) NW auf: Gastroenteritis, kutaner Abszess, transiente Asthenie, Lebensmittelvergiftung, verminderte Sehschärfe und Schulterfraktur.

3.2.2.2 Yang et al., 2020, China

Yang et al. (117) untersuchten die Effektivität der FMT an Patient*innen (n=31) mit aktivem, mild bis moderaten MC, in einer randomisierten, prospektiven, monozentrischen, doppelblinden Studie.

Auswahl Spender*in: Mögliche Spender*innen waren Verwandte, Partner*innen und Freiwillige.

Applikationsmethode: Der Donorstuhl wurde am Morgen der geplanten Therapie gesammelt (insgesamt 200g Stuhl in 500ml NaCl), vorbereitet und innerhalb von 2h verabreicht. Die Applikation erfolgte bei 16 Patient*innen coloskopisch und bei 15 Patient*innen gastrokopisch. Eine zweite FMT wurde 1 Woche später erneut durchgeführt.

Primärer Endpunkt: Klinische Remission (CDAI <150) oder eine endoskopische Remission (Rückgang des SES-CD auf 0-2) in Woche 8.

Sekundärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen (Rückgang des CDAI >100) oder ein endoskopisches Ansprechen (Rückgang SES-CD >50%).

Eine klinische Evaluierung mit serologischer Untersuchung erfolgte in Woche 1, 2, 4, 6, und 8, sowie eine Endoskopie in Woche 8. Stuhlproben wurden vor der FMT und 2 Wochen danach analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt absolvierten 27 Patient*innen der 31 Teilnehmer*innen die Studie. Klinisch sprachen 21 Patient*innen (77,8%) auf die FMT an und 18 Patient*innen (66,7%) zeigten eine klinische Remission 2 Wochen post-FMT. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Applikationsarten.

Gastroskopie: 76,9% klinisches Ansprechen; 69,2% klinische Remission.

Coloskopie: 78,6% klinisches Ansprechen; 64,3% klinische Remission. Trotz fehlender Signifikanz konnte ein vermehrtes Erreichen einer klinischen Remission bei 14 von 19 Patient*innen (73,7%) beobachtet werden, die Stuhl von verwandten Donoren erhielten. Patient*innen, die Stuhl von nicht-verwandten Spender*innen erhielten, erreichten in 4 von 8 Fällen (50%) eine Remission. Eine endoskopische Remission konnte bei keinem*keiner der Patient*innen erreicht werden, da niemand eine SES-CD Rückgang von >50% oder einen Rückgang auf 0-2 in Woche 8 erreichen konnte. Der CDAI erreichte ein Minimum nach Woche 1 und erhöhte sich ab Woche 2. Die CRP-Werte verringerten sich vom Ausgangswert 23,1mg/L (IQA 10,2-57,2) auf 13,1mg/L (IQA 5,1-22,0) in Woche 8 ($p<0,05$). Die BSG-Werte verringerten sich vom Ausgangswert 27,8mm/h (IQA 8,8-51,6) auf 21,9mm/h (IQA 7,7-38,3) in Woche 8 ($p<0,05$).

Mikrobiomanalyse: *Mikrobiomzusammensetzung:* Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen MC-Patient*innen und Spender*innen. MC-Patient*innen wiesen, verglichen zum Spender*innenmikrobiom, eine niedrigere Anzahl der Gattungen *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* und *Roseburia* auf sowie eine höhere Anzahl der Gattungen *Clostridium*, *Cronobacter*, *Fusobacterium* und *Streptococcus* ($p<0,05$). Zudem wiesen MC-Patient*innen eine signifikant niedrigere Anzahl der Stämme *Bacteroides stercoris*, *Eubacterium halli*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* und *Phascolarctobacterium faecium* sowie eine höhere Anzahl der Stämme *Clostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum*, *Ruminococcus gnavus*, *Streptococcus oligofermentans*, und *Veillonella dispar* auf ($p<0,05$). *Alpha-Diversität:* Der Shannon-Index betrug bei MC-Patient*innen im Ausgangswert 2,05 (IQA: 1,85-2,32) und bei Spender*innen 3,46 (IQA: 2,78-3,92) ($p<0,05$). Die OTU-Anzahl betrug bei MC-Patient*innen im Ausgangswert 117 (IQA: 107-143) und bei Spender*innen 258 (IQA: 207-292)

($p < 0,05$). Der Shannon-Index stieg 2 Wochen post-FMT bei MC-Patient*innen signifikant auf 3,18 (IQA: 2,73-3,73) und die OTU-Anzahl auf 210 (IQA: 180-246) (jeweils $p < 0,05$).

Nebenwirkungen: Es traten keine schwerwiegenden NW auf. In den FMT-Gruppen mit gastrokopischer Applikation berichteten 76,9% der Patient*innen von milden NW und 64,3% der Patient*innen mit coloskopischer Applikation. Dazu gehörten (gastroskopisch vs. coloskopisch): Diarrhoe (14,3% vs. 57,1%) und eine Zunahme der Bauchschmerzen (21,4% vs. 14,3%). In der gastrokopischen FMT-Gruppe litten zudem 4 Patient*innen (28,5%) an Reflux und 2 Patient*innen an transientem Fieber.

3.2.2.3 Xiang et al., 2020, China

Xiang et al. (118) führten eine FMT an Patient*innen ($n=174$) mit moderatem bis schwerem MC durch. Der mediane Follow-up-Zeitraum betrug 43 Monate. Die Verbesserung von 7 möglichen Komplikationen des MC wurden als Ziel festgelegt und vor der FMT und während des Follow-ups analysiert. Diese beinhalteten: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Hämatochezie, Fieber, Steroidabhängigkeit, enterkutane Fisteln und aktive perianale Fisteln. Das Auftreten dieser Symptome wurde in einem Assessment mit Ja (1 Punkt) oder Nein (0 Punkte) festgehalten und 1, 3, 6, 12, 24 und 36 Monate post-FMT analysiert. Die Strategie der Behandlung wurde in 3 Stufen aufgebaut: Einzelne FMT (Stufe 1), ≥ 2 FMT (Stufe 2), FMT gefolgt von einer pharmakologischen Therapie mit Glukokortikoiden, Immunmodulatoren oder ausschließlich enteraler Ernährung (Stufe 3). Im Falle einer fehlenden Ansprechbarkeit der Stufe 1 nach einer Woche, erfolgte Stufe 2. Stufe 3 erfolgte nach 2-4 Wochen.

Auswahl Spender*in: Die Spender*innen wurden aus der universalen Stuhlbank sowie aus Verwandten und Freund*innen der Studienteilnehmer*innen ausgewählt.

Applikationsmethode: Die FMT (automatisiert verarbeitet) wurde innerhalb von 1h durchgeführt. Die Suspension (ca. 100ml NaCl mit ca. 50cm³ Material) wurde via gastrokopischer Infusion, NJT oder TET in den Mitteldarm („mid gut“) eingebracht.

Primärer Endpunkt: Die Verbesserungsrate der 7 untersuchten Symptome in Woche 1, 3, 6, 12, 24 und 36 post-FMT.

Sekundärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen 1 Monat post-FMT.

Die klinische Remission wurde als HBI ≤ 4 definiert, ein klinisches Ansprechen mit einem Rückgang des HBI-Scores > 3 .

Ergebnisse: Klinisch sprachen nach 1 Monat 131 Patient*innen (75,3%) klinisch auf die Therapie an. Von diesen 131 Teilnehmer*innen, erreichten 12 (9,2%) eine anhaltende klinische Remission nach einer einzelnen FMT. Es erfolgte bei 99 (75,6%) der 131 Patient*innen eine zweite FMT. Aufgrund eines Verlustes der Ansprechbarkeit, mussten 14 Patient*innen (10,7%) die Therapie wechseln. Während des Follow-ups erhielten 109 Patient*innen mehrere FMTs. Klinisch sprachen 64 (58,7%) der 109 Patient*innen an und 23 (21,1%) davon erreichten eine anhaltende klinische Remission. Die mediane Anzahl der FMTs lag bei 3,5. Der mediane Abstand zwischen der ersten und zweiten FMT lag bei 123 Tagen. Am Ende des Follow-ups sprachen 76 Patient*innen (43,7%) der 174 Patient*innen klinisch an und 35 (20,1%) erreichten eine anhaltende klinische Remission.

Von den 174 Studienteilnehmer*innen litten prä-FMT 139 (79,9%) an Bauchschmerzen, 146 (83,9%) an Diarrhoe, 25 (14,4%) an Hämatochezie, 17 (9,8%) an Fieber und 20 (11,5%) an einer Steroidabhängigkeit. Post-FMT erfolgte eine signifikante Verringerung des Assessment-Scores bezüglich dieser 7 Symptome nach 1 Monat ($p < 0,001$), 3 Monaten ($p < 0,001$), 6 Monaten ($p < 0,001$), 12 Monaten ($p < 0,001$), 24 Monaten ($p < 0,001$) und 36 Monaten ($p < 0,001$). Eine Besserung der Bauchschmerzen konnte bei 72,7% 1 Monat post-FMT erreicht werden, wovon 52,5% 3 Jahre post-FMT diese Besserung noch beibehielten. Eine Besserung der Diarrhoe erreichten 52,1% (76 von 146 Patient*innen) innerhalb eines Jahres post-FMT. Eine Besserung der Hämatochezie erreichten 76% (19 von 25 Patient*innen) 1 Monat post-FMT. Insgesamt erreichten 10 von 20 steroidabhängigen Patient*innen (50%) eine steroidfreie Remission post-FMT. Fünf Patient*innen litten an einer enterokutanen Fistel, welche sich nach 1 Monat bei 4 der 5 Patient*innen (80%) verschloss; ein*e Patient*in erlitt ein Rezidiv mit einer intestinalen Hämorrhagie und pulmonalen Infektion und darauffolgendem Exitus. Sechs Patient*innen litten prä-FMT an einer perianalen Fistel, wobei sich bei 2 (33,3%) eine Besserung zeigte. Insgesamt musste bei 42 der 174

Patient*innen (24,1%) eine Operation (Resektion oder Stomaanlage) durchgeführt werden – von diesen 42 Patient*innen sprachen 17 (40,5%) 1 Monat post-FMT nicht auf die Therapie an.

Während des Follow-ups starben, neben dem bereits erwähnten, noch 3 Patient*innen: Eine*r innerhalb von 2 Wochen post-FMT (aufgrund einer hartnäckigen intestinalen Blutung), eine*r nach einem Jahr post-FMT (aufgrund einer kardiopulmonalen Dysfunktion) und eine*r nach 54 Monaten post-FMT (an einer schweren enterokutanen Fistel).

3.2.2.4 He et al., 2017, China

He et al. (119) untersuchten die Wirkung der FMT, im Rahmen einer Studie an 25 Teilnehmer*innen mit schwerem MC und einer mit MRT oder CT nachgewiesenen, massiven intraabdominellen Entzündung (Phlegmone und Abszesse). Sieben Patient*innen erhielten vor Therapie, aufgrund einer vorliegenden schweren Infektion, eine antibiotische Therapie (Metronidazol oral und/oder als Einlauf oder eine Kombination mit Levofloxacin intravenös). Der mittlere HBI-Score unter den Teilnehmer*innen betrug 11,0 (SD: 2,68).

Auswahl Spender*in: Das Alter betrug 10-25 Jahre. Detailliertere Angaben wurden nicht beschrieben.

Applikationsmethode: Das frische Spender*innenmaterial wurde innerhalb einer Stunde nach Defäkation via Gastroskopie in das distale Duodenum eingebracht, während 2 Patient*innen das Material via TET erhielten. Die Teilnehmer*innen erhielten anschließende FMTs im Abstand von 3 Monaten. Die letzte FMT wurde nach 18 Monaten durchgeführt. Erfolgte kein Ansprechen innerhalb einer Woche, wurde eine erneute FMT durchgeführt. Klinische Assessments wurden nach 1 Woche, 1 Monat, 3 Monaten und alle weiteren 3 Monate (für mindestens 12 Monate) durchgeführt. Rezidive wurden mit einer erneuten FMT therapiert.

Primärer Endpunkt: Klinisches Ansprechen (Verbesserung und Remission) und anhaltende klinische Remission nach 12 Monaten. Definition klinische Remission: HBI-Score ≤ 4 . Definition klinische Verbesserung: Abnahme des HBI >3 .

Sekundärer Endpunkt: Verbesserung der Ausprägung der Phlegmone oder Abszesse.

Ergebnisse: Eine klinische Remission 3 Monate nach initialer FMT erreichten 13 Patient*innen (52%). Ein klinisches Ansprechen erfolgte nach 3 Monaten bei 17 Patient*innen (68%). Sieben Patient*innen erhielten auf Wunsch weitere FMTs: Nach 6 Monaten erreichten 12 von 25 Patient*innen (48%) eine klinische Remission; nach 12 Monaten 8 von 25 Patient*innen (32,0%) und nach 18 Monaten 5 von 22 Patient*innen (22,7%). Während des Follow-ups erlitten 9 Patient*innen ein Rezidiv, welches durch eine anschließende FMT verbessert werden konnte oder sogar eine erneute Remission erzielte. Zwei Patient*innen sprachen weder auf die initiale FMT oder auf weitere FMTs an, obwohl teilweise eine Symptombesserung bestand. Drei Patient*innen (12%) wurden operiert. Die Werte des HBI-Scores in Woche 1 bis 18 Monate post-FMT sanken, im Vergleich zum Ausgangswert, signifikant. Die CRP-Werte verringerten sich am 3. Tag post-FMT von 18,5 (IQA 11,25-55,25) auf 11,0 (IQA 9,0-20,0) ($p=0,012$). Es kam zu keiner signifikanten Veränderung der BSG-Werte. Die vorab durchgeführte bildgebende Diagnostik (MRT oder CT) wurde am Ende erneut bei 21 von 25 Patient*innen durchgeführt: Zwei Patient*innen (9,5%) erreichten eine radiologische Heilung; 15 Patient*innen (71,5%) eine radiologische Verbesserung, 2 Patient*innen (9,5%) keine Veränderung und 2 Patient*innen (9,5%) eine radiologische Verschlechterung des Befundes.

Nebenwirkungen: Es wurden keine schweren NW während der Therapie oder des Follow-ups verzeichnet. Kurz nach der FMT aufgetretene NW waren Fieber (2 Patient*innen) und selbstlimitierende Diarrhoe (3 Patient*innen).

3.2.2.5 Wang et al., 2018, China

Wang et al. (120) untersuchten in einer monozentrischen Studie die Effektivität der FMT (kurzfristig) und die Risikofaktoren für NW (langfristig) an mild bis schwer erkrankten (HBI >4) MC-Patient*innen ($n=139$). Die Effektivität der FMT wurde über den HBI-Score nach 1 Monat post-FMT evaluiert (das klinische Ansprechen wurde mit HBI-Rückgang >3 festgelegt; eine klinische Remission wurde als HBI ≤ 4 definiert). Mögliche Faktoren für NW wurden während des Follow-ups nach der FMT aufgezeichnet. Der durchschnittliche HBI-Ausgangswert lag bei 9.

Auswahl Spender*in: Gesunde Spender*innen wurden über Freund*innen, Verwandte oder einer universellen Stuhlbank herangezogen.

Applikationsmethode: Das Spender*innenmaterial wurde bei allen Patient*innen gastrokopisch oder über eine nasojejunale Sonde in den Mitteldarm („mid gut“) appliziert. Die Zubereitung erfolgte teilweise manuell und ab ca. der Hälfte der Studiendauer automatisiert. Das Material wurde innerhalb einer Stunde in den Darm der Patient*innen eingebracht oder bei -80°C gelagert. Einige Patient*innen (n=33) erhielten mehrere FMTs, um ein klinisches Ansprechen zu erreichen. Der Zeitpunkt einer zweiten FMT lag bei 3-6 Monaten nach der ersten FMT; 6 Patient*innen erhielten wegen eines ernsten Zustandes die zweite FMT allerdings früher.

Ergebnisse: Das klinische Ansprechen und die klinische Remission waren bei Patient*innen mit aufgetretenen NW geringer als bei Patient*innen ohne NW. Das klinische Ansprechen bei Patient*innen ohne NW lag bei 75,6% (90 von 119 Patient*innen) und mit NW bei 45% (9 von 20 Patient*innen). Die klinische Remission lag bei Patient*innen ohne NW bei 63,0% (75 von 119 Patient*innen) und mit NW bei 20% (4 von 20 Patient*innen). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Effektivität der FMT abhängig von der Zubereitungsmethode des Materials (manuell vs. automatisiert). Jedoch zeigte sich die manuelle Zubereitung als Risikofaktor für das Auftreten von NW ($p=0,007$): Insgesamt traten bei 15 von 69 Patient*innen (21,7%), nach einer manuell zubereiteten FMT, NW auf. Im Vergleich dazu traten bei 10 von 115 Patient*innen (8,7%), nach einer automatisch zubereiteten FMT, NW auf.

Nebenwirkungen: Insgesamt wurden 184 FMTs bei 139 Patient*innen durchgeführt, von denen 25 Patient*innen (13,6%) von milden NW innerhalb der ersten Woche post-FMT berichteten. Dazu gehörten eine gesteigerte Defäkation (13 Patient*innen), Fieber (8 Patient*innen), Flatulenzen (2 Patient*innen), Brechreiz (1 Patient*in), Blähungen (1 Patient*in), Hämatochezie (1 Patient*in) und Herpes zoster (1 Patient*in).

3.2.2.6 Li et al., 2019, China

Li et al. (121) untersuchten an 69 Patient*innen mit aktivem MC den optimalen Zeitpunkt der Durchführung einer zweiten FMT, um die klinischen Effekte nach der ersten FMT beizubehalten. Eingeschlossen wurden Patient*innen, die trotz medikamentöser Therapie einen HBI-Score >4 aufwiesen und klinisch auf die

erste FMT ansprachen. Es litten 38 Patient*innen (55,1%) an einem moderaten MC und 31 Patient*innen (44,9%) an einem schweren MC.

Auswahl Spender*in: Die meisten Spender*innen wurden über ein FMT-Spender*innen-Register ausgewählt. Die Auswahl von Familienmitgliedern oder Freund*innen wurde ebenso gestattet. Der frische Stuhl wurde in einem Einwegbeutel gesammelt.

Applikationsmethode: Die Zufuhr des Stuhls erfolgte entweder gastrokopisch in das distale Duodenum oder via TET in den Mitteldarm („mid gut“). Das Spender*innenmaterial wurde automatisiert zubereitet und innerhalb von 1h nach Erhalt dem*der Patient*in zugeführt. Nach der ersten FMT wurden die Patient*innen an Tag 3, in Woche 4 und 12 und darauffolgend alle 3 Monate im Rahmen eines Follow-ups untersucht. Alle Patient*innen erhielten täglich 5-ASA (vor der Ermittlung der Ausgangswerte und während des Follow-ups), danach wurde die Dosis reduziert. Insgesamt verblieben am Ende 56 Patient*innen bis zum letzten Follow-up. Eine klinische Verbesserung wurde als HBI >4 und einer HBI-Reduktion von >3 definiert; eine klinische Remission als HBI ≤4. Bei erneuter Entzündungsreaktion wurde die FMT wiederholt.

Ergebnisse: Vier Wochen nach der ersten FMT erreichten 47 Patient*innen (68,1%) eine klinische Remission und 16 Patient*innen (23,2%) zeigten eine klinische Verbesserung. Damit sprachen insgesamt 63 Patient*innen (91,3%) klinisch auf die Therapie an. Sechs Patient*innen (8,7%) zeigten teilweise eine Verbesserung der bestehenden Symptomatik. Kurz vor der zweiten FMT bestand noch bei 30 von 69 Patient*innen (43,5%) eine klinische Remission und bei 43 von 69 Patient*innen (62,3%) ein klinisches Ansprechen. Der HBI-Score vor der ersten FMT lag bei 8,51 (± 2,55) und verringerte sich 4 Wochen nach der ersten FMT signifikant auf 4,12 (± 1,69) (p<0,001). Kurz vor der zweiten FMT war der HBI-Score noch immer niedriger als zum Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangswerte mit 5,48 (± 2,92) (p<0,001). Die mediane Zeit, in der noch ein klinisches Ansprechen nach der ersten FMT bestand, betrug bei den 69 Patient*innen 125 Tage (IQA 82,5-225,5). Der Zeitpunkt von 125 Tage wurde als Maßstab für die Analyse des klinischen Ansprechens der zweiten FMT herangezogen. Nach der ersten FMT wurden insgesamt 7 von 69 Patient*innen exkludiert, da sie eine kombinierte pharmakologische Therapie benötigten. Von den übrig gebliebenen 62 Studienteilnehmer*innen wurden 56 (90,3%) länger als 125 Tage nach der

zweiten FMT analysiert. Nach der zweiten FMT blieb bei 36 der 56 Patient*innen (64,3%) ein klinisches Ansprechen über 125 Tage erhalten und bei 20 Patient*innen (35,7%) unter 125 Tage – insgesamt bestand eine mediane Zeit von 176,5 Tage (IQA 98,5-280), in der noch ein klinisches Ansprechen nach der zweiten FMT vorhanden war.

Mikrobiomanalyse: Die Mikrobiom-Zusammensetzung wurde an 9 Patient*innen analysiert (prä-FMT, 3 Tage post-FMT, kurz vor zweiter FMT) und mit der des Spender*innenstuhls verglichen. Prä-FMT: Alpha-Diversität: Unter den MC-Patient*innen zeigte sich eine signifikant geringere OTU-Anzahl, verglichen zu gesunden Spender*innen ($p=0,0003$). Der Shannon-Index zeigte allerdings keinen signifikanten Unterschied ($p=0,077$). Mikrobiomzusammensetzung: Vor der FMT zeigte sich, im Vergleich zum Spender*innenstuhl, eine signifikante Erhöhung der Familie Fusobacteriaceae ($p=0,03$) und eine signifikante Verringerung des Phylums Firmicutes ($p=0,047$). Insgesamt trat ein unterschiedlich hohes Vorkommen an 11 Bakterienfamilien zwischen Patient*innen- und Spender*innenstühle auf. Neben der bereits erwähnten Erhöhung der Familie Fusobacteriaceae zeigte sich auch eine signifikante Erhöhung der Familie Enterobacteriaceae ($p=0,038$) bei MC-Patient*innen. Auch der Bakterienstamm Ruminococcus war in den Stuhlproben der ausgewählten MC-Patient*innen signifikant erhöht ($p=0,002$). Zudem lag eine signifikante Verringerung diverser Bakterienstämme (Anaerostipes, Coprococcus, Dorea, Faecalibacterium, Lachnospira und Pseudomonas) vor. Post-FMT: Alpha-Diversität: Die OTU-Anzahl und der Shannon-Index stiegen, im Vergleich zum Ausgangswert, nach 3 Tagen signifikant an. Kurz vor der zweiten FMT stieg die OTU-Anzahl weiterhin signifikant, der Shannon-Index hingegen änderte sich nicht mehr. Beta-Diversität: Es zeigte sich eine Verschiebung der bakteriellen Zusammensetzung des Patient*innenmikrobioms Richtung Spender*innenmikrobioms. Nebenwirkungen: Es traten keine schwerwiegenden NW nach einer FMT oder während des Follow-ups auf.

3.2.2.7 Suskind et al., 2015, USA

Suskind et al. (122) führten eine prospektive, offene, monozentrische Studie an Patient*innen ($n=9$) im Alter von 12-19 Jahre durch. Die Patient*innen litten an

mildem bis moderatem MC, gemessen am Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) zwischen 10-29 Punkten. Ein PCDAI von <10 Punkte bedeutet eine Remission, 10-29 Punkte eine milde Krankheitsaktivität und ≥ 30 Punkte eine moderate bis schwere Krankheitsaktivität. Der Index beinhaltet die Vorgeschichte, Laborwerte und die klinische Untersuchung der Patient*innen.

Auswahl Spender*in: Die Spender*innen waren bei jedem*jeder Patient*in jeweils ein Elternteil.

Applikationsmethode: Der Stuhl (30g in 100-200ml NaCl) wurde via nasogastrischer Sonde zugeführt. Ein Follow-up erfolgte in Woche 2, 6 und 12. Die Patient*innen durften drei Monate vor Therapie keine Antibiotika einnehmen. Prä-FMT erhielten alle Teilnehmer*innen das Breitbandantibiotikum Rifaximin für 3 Tage. Ein Weiterführen der aktuellen CED-Medikation wurde gestattet.

Ergebnisse: Nach 2 Wochen waren 7 der 9 Patient*innen in klinischer Remission. Nach 12 Wochen waren 5 der 9 Patient*innen noch in Remission, zwei davon erhielten eine zusätzliche Pharmakotherapie (Metronidazol, Infliximab, Prednisolon). Der mittlere PCDAI betrug im Ausgangswert $19,7 \pm 7,2$. Nach 2 Wochen reduzierte er sich auf $6,4 \pm 6,6$ und nach 6 Wochen auf $8,6 \pm 4,9$. In allen, bis auf einem*einer Patient*in, verbesserten sich die CRP-Werte oder normalisierten sich (mittlere CRP-Werte im Ausgangswert $2,4 \pm 1,2$ mg/dl, 2 Wochen post-FMT $1,5 \pm 0,6$ mg/dl). Die mittleren Calprotectin-Werte betragen im Ausgangswert 936 ± 782 mg/l und nach 2 Wochen 671 ± 474 mg/l. Nach 12 Wochen stiegen die Werte allerdings bei den meisten Teilnehmer*innen wieder an.

Mikrobiomanalyse: Drei Patient*innen entwickelten während der 12 Wochen des Follow-ups eine Ähnlichkeit zum Spender*innenmikrobiom. Die Ähnlichkeit des Mikrobioms zwischen Patient*innen und Spender*innen prä-FMT betrug im Mittel 41,7% (SD: $\pm 16,1\%$). Die Similarität wurde durch die relative Änderung in Richtung der*des Spender[s]*in gemessen. Der Score reichte von -15-46%, mit einem Mittelwert von 15,7% (SD: $\pm 18,9\%$). Die Patient*innen zeigten folgende Veränderungen: Keine Ähnlichkeit zum Spender*innenmikrobiom (n=2), graduelle Ähnlichkeit (n=4) und schnelle Ähnlichkeit innerhalb von 2 Wochen (n=3). Zwei Patient*innen erreichten eine Ähnlichkeit bereits in der zweiten Woche. Von den 2 Patient*innen ohne Ähnlichkeit, erreichte eine*r kein klinisches Ansprechen, der*die andere nur ein leichtes klinisches Ansprechen.

Mikrobiomzusammensetzung: Von den 30 am häufigsten vorkommenden Bakterienspezies, die im Donorstuhl vorkamen (bei gesamt 116 nachgewiesenen Spezies), konnte ca. ein Drittel (11 Spezies) in allen Spender*innen nachgewiesen werden; von diesen 30 Spezies konnten allerdings nur 3 in allen 9 Patient*innen nachgewiesen werden. Bakterien, die anfänglich nicht vorhanden waren, aber 2 Wochen post-FMT nachgewiesen werden konnten (von insgesamt 31 Spezies), waren: *Bilophila wadsworthia* (5 von 9), *Odoribacter splanchnicus* und *Bacteroides caccae* (4 von 9) und *Alistipes shahii*, *Alistipes putredinis* und *Parabacteroides merdae* (3 von 9). Die post-FMT entdeckten Bakterien korrelierten mit dem Score (Ähnlichkeit) in Woche 2.

Interessanterweise zeigte ein*e Patient*in, mit der geringsten Ähnlichkeit von 13% zum Mikrobiom des Donors (prä-FMT), den größten Rückgang des PCDAI von 27,5 auf 7,5 Punkte und den Rückgang des CRP-Werts von 3,1mg/dl auf 1,1mg/dl (post-FMT).

Im Vergleich dazu erreichte die Person mit der größten Ähnlichkeit von 69% zum Mikrobiom des Donors (prä-FMT) keine klinische Remission und benötigte eine zusätzliche Pharmakotherapie am Ende der Studie. Der PCDAI dieser Person reduzierte sich von 27,5 auf nur 22,5 Punkte; der CRP-Wert von 2,6mg/dl auf 1,5mg/dl. Während einer Verschlechterung der Erkrankungen zeigte sich ein erhöhtes relatives Auftreten des Bakteriums *Escherichia coli*. Bei Patient*innen, die anfänglich auf die FMT ansprachen, dann aber eine erhöhte Krankheitsaktivität aufwiesen, wurde eine Assoziation zwischen dem Auftreten von *Escherichia coli*, einer Erhöhung des Calprotectins und einer Verschlechterung der Entzündung hergestellt.

Nebenwirkungen: Es traten (bis auf eine*n Patient*in mit moderaten Bauchschmerzen) nur selbstlimitierende, milde NW auf, wie leichte Bauchschmerzen (4 Patient*innen), Blähungen (5 Patient*innen), Diarrhoe (4 Patient*innen), Flatulenzen (1 Patient*in), Rhinorrhoe (1 Patient*in) und Heiserkeit (2 Patient*innen).

Tabelle 12: Morbus Crohn. Übersicht der einzigen randomisiert-placebokontrollierten Studie mit einer weiteren doppelblinden, randomisierten Studie

Studie/Autor	Studiendesign; Probandenanzahl;	FMT Applikationsform; Methode	Primärer Endpunkt	Klinisches Ansprechen	Ergebnis; p-Wert
	Schweregrad der CU & Zusatzinformation	Spender*innen- Stuhl	Untersuchungen & Follow- Up	Klinische Remission	
Sokol et al. (116)	randomisiert- placebokontrolliert, einfachverblindet, multizentrisch (6 Zentren) n=17 FMT: n=8 Placebo: n=9	coloskopisch (50- 100g Stuhl in 250- 350ml NaCl); mit Darmvorbereitung	Kolonisation des Spender*innen-Mikrobioms in Woche 6 (Sorensen-Index ≥0,6)	k.A.	Primärer Endpunkt nicht erreicht; nach 6 Wochen CRP-Werte bei FMT auf stabilem Level (3,0 vs. 3,0 mg/l) mit p=0,05 und bei Placebo Anstieg (3,0 vs. 6,9mg/l) mit p=0,008 Verringerung des CDEIS: FMT: (8,5 vs. 3,5), p=0,03 Placebo (2,4 vs. 2,7) n.s. Steroidfreie Remissionsrate höher in FMT, p=0,04
	MC: Colon, Ileocolon Pat erhielten 3 Wochen lang Kortikosteroide – diejenigen in Remission wurden randomisiert	5 Spender*innen, Rekrutierung über Werbung frisch; Spende bis FMT <6h	Evaluierung (klinisches Assessment und Laboruntersuchung (CRP, Calprotectin) in Woche 2, 6, 10, 14, 18 und 24	(steroidfrei): FMT: 7 Pat (87,5%); Placebo: 4 Pat (44,4%)	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
<p><u>Alpha-Diversität (Shannon-Index)</u>: kurzfristiger Anstieg mit p<0,05; Rückgang nach 14 Wochen zur Baseline <u>Beta-Diversität (PCoA, Bray-Curtis-Index)</u>: n.s., aber ein Trend erkennbar – FMT p=0,07 vs. Placebo p=0,7 Fehlgeschlagene Kolonisation bei 2 Pat. Starke Veränderung des Mikrobioms Richtung Spender*in bei 1 Pat. Assoziation zu Gammaproteobacteria bei fehlgeschlagener FMT (p<0,05). Begünstigende Inflammation ebenso bei der Familie Ruminococcaceae (<i>Ruminococcus gnavus</i>). Assoziation für Remissionserhaltung: Gattungen Desulfovibrio (Deltaproteobacteria), Coprococcus (Clostridia)</p>					
Yang et al. (117)	randomisiert, doppelblind, prospektiv, monozentrisch n=31	gastroskopisch (n=15) oder coloskopisch (n=16); (200g Stuhl in 500ml Suspension) zweimalige FMT	Klinische Remission (CDAI <150) oder endoskopische Remission (Rückgang des SES-CD auf 0-2)	<u>Nach 2 Wochen</u> (n=27): 21 Pat (77,8%)	Unterschied zwischen Applikationsmethoden n.s. Verringerung der CRP- und BSG-Werte (je p<0,05) Niemand erreichte eine endoskopische Remission
	MC: mild bis moderat	Spender*innen: Verwandte, Partner*innen, Freiwillige frisch; Spende bis FMT <2h	Klinische Evaluierung mit Serologie in Woche 1, 2, 4, 6 und 8; Endoskopie in Woche 8 Analyse von Stuhlproben prä-FMT und 2 Wochen post- FMT	<u>Nach 2 Wochen</u> : 18 Pat (66,7%)	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
<p><u>Alpha-Diversität</u>: Signifikanter Anstieg des Shannon-Index und der OTU-Anzahl mit je p<0,05 <u>Beta-Diversität</u>: k.A.</p>					

Tabelle 13: Morbus Crohn. Übersicht der restlichen offenen Studien

Studie/Autor	Studiendesign; Probandenanzahl;	FMT Applikationsform; Methode	Primärer Endpunkt	Klinisches Ansprechen	Ergebnis; p-Wert
	Schweregrad der CU & Zusatzinformation	Spender*innen-Stuhl	Untersuchungen & Follow-Up	Klinische Remission	
Xiang et al. (118)	interventionelle Studie, monozentrisch n=174	gastroskopische Infusion, NJT oder TET (ca. 50 cm ³ Stuhl in 100ml NaCl) in den Mitteldarm Stufentherapie: einmalige FMT (Stufe 1), ≥ 2 FMT (Stufe 2), FMT mit Pharmakotherapie (Stufe 3) keine Darmvorbereitung	Verbesserungsrate in jedem therapeutischen Ziel in Woche 1, 3, 6, 12, 24 und 36 7 Ziele in Assessment (Ja 1 Punkt, Nein 0 Punkte) festgehalten: Bauchschmerzen, Diarrhoe, Hämatochezie, Fieber, Steroidabhängigkeit, enterkutane Fisteln, aktive perianale Fisteln)	<u>Nach 4 Wochen:</u> 131 Pat (75,3%) nach 1x FMT <u>Nach Follow-up:</u> 76 Pat (43,7%)	Verbesserung aller 7 Ziele mit p<0,001
	MC: moderat bis schwer Gewaschene FMT	Spender*innen: universelle Stuhlbank und Verwandte, Freund*innen (5-24 Jahre) frisch, Spende bis FMT <1h	Medianer Follow-up Zeitraum: 43 Monate	<u>Nach 4 Wochen:</u> 12 Pat (9,2%) nach 1x FMT <u>Nach Follow-up:</u> 35 Pat (20,1%)	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
nicht durchgeführt					
He et al. (119)	interventionelle Studie, monozentrisch n=25	gastroskopisch in das distale Duodenum und TET (n=2) multiple FMT (initial, dann alle 3 Monate), bei fehlendem Ansprechen erneute FMT nach 1 Woche	Klinisches Ansprechen (Verbesserung und Remission) und anhaltende klinische Remission nach 12 Monaten Definition klinische Remission: HBI-Score ≤ 4. Definition klinische Verbesserung: Abnahme des HBI >3.	<u>Nach 3 Monaten:</u> 17 Pat (68%)	9 Pat erlitten ein Rezidiv – Verbesserung durch anschließende FMT Signifikanter Rückgang des HBI-Scores nach 1 Woche bis 18 Monate p<0,05 Verringerung der CRP- Werte nach 3 Tagen post-FMT, p=0,012
	MC: schwer (mit Phlegmonen, Abszessen) Antibiotische Therapie bei 7 Pat prä-FMT, da schwere Infektion	Spender*innen (10-25 Jahre), keine detaillierte Angabe frisch; Spende bis FMT <1h	Klinische Assessments nach 1 Woche, 1 Monat, 3 Monaten, alle weiteren 3 Monate für gesamt 12 Monate	<u>3 Monate nach initialer FMT:</u> 13 Pat (52%) <u>Nach 12 Monaten:</u> 8 Pat (32%) <u>Nach 18 Monaten (n=22):</u> 5 Pat (22,7%)	MRT/CT bei 21 Pat am Ende: 2 Pat radiologische Heilung (9,5%), 15 Pat Verbesserung (71,5%), 2 Pat keine Veränderung, 2 Pat Verschlechterung
Mikrobiomanalyse; p-Wert:					
nicht durchgeführt					
Wang et al. (120)	monozentrisch n=139	gastroskopisch oder NJT in den Mitteldarm teilweise multiple (n=33), nach 3-6 Monaten	k.A. Definitionen klinisches Ansprechen: HBI- Rückgang >3 Klinische Remission: HBI ≤4	<u>ohne NW:</u> 90/119 (75,6%) <u>mit NW:</u> 9/20 (45%)	n.s. Unterschied in der Zubereitungsmethode (manuell vs. automatisiert) für Effektivität Manuelle Zubereitung aber Risikofaktor für NW, p=0,007
	MC: mild bis schwer (HBI >4)	Spender*innen: Verwandte, Freund*innen, Stuhlbank teilweise manuelle Zubereitung; frisch und tiefgefroren bei - 80°C; Spende bis FMT oder Lagerung <1h	Evaluierung der Effektivität nach 1 Monat	<u>ohne NW:</u> 75/119 (63%) <u>mit NW:</u> 4/20 (20%)	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
nicht durchgeführt					

Li et al. (121)	monozentrisch n=69	gastroskopisch (ins distale Duodenum) oder TET (in den Mitteldarm)	k.A. Definitionen klinische Verbesserung: HBI >4 und einer HBI-Reduktion von >3; Klinische Remission: HBI ≤4	<u>Nach 4 Wochen:</u> 16 Pat (23,2%) mit klinischer Verbesserung	Signifikante Verringerung des HBI mit p<0,001 , ebenso bis kurz vor der 2.FMT (p<0,001) Dauer des klinischen Ansprechens zwischen 1. und 2. FMT n.s.
	MC: moderat (38 Pat) bis schwer (31 Pat) mit HBI >4 trotz medikamentöser Therapie tägliche Mesalazin-Gabe mit Dosisreduktion	Spender*innen: Stuhlbank, Verwandte, Freund*innen frisch; Spende bis FMT <1h	Follow-up an Tag 3, Woche 4, 12, danach alle 3 Monate	<u>Nach 4 Wochen:</u> 47 Pat (68,1%)	
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
Pat-Stuhl: ↑ Familien Fusobacteriaceae (p=0,03), Enterobacteriaceae (p=0,038), Bakterienstamm Ruminococcus (p=0,002) ↓ Phylum Firmicutes (p=0,047), Stämme Anergostipes, Coprococcus, Dorea, Faecalibacterium, Lachnospira, Pseudomonas (p<0,05); im Vergleich zum Stuhl der Spender*innen <u>Alpha-Diversität:</u> Prä-FMT: kleinere OTU-Anzahl der Pat vs. Spender*innen (p=0,0003). Post-FMT: Signifikanter Anstieg der OTU-Anzahl und des Shannon-Index (p<0,05) <u>Beta-Diversität:</u> Der PCoA zeigte eine Verschiebung der Zusammensetzung Richtung Spender*innen-Mikrobiom					
Suskind et al. (122)	offen, prospektiv, monozentrisch n=9 (12-19 Jahre)	nasogastrische Sonde (30g in 100-200ml NaCl)	k.A.	k.A.	Mittlerer PCDAI vom Ausgangswert 19.7±7.2 Punkte; 2 Wochen post-FMT 6.4 ± 6.6, nach 6 Wochen 8.6 ± 4.9.
	MC: mild bis moderat (PCDAI 10-29) antibiotische Therapie für 3 Tage prä-FMT; Weiterführen der Pharmakotherapie	Spender*innen: Elternteile	Follow-up in Woche 2, 6 und 12	<u>Nach 2 Wochen:</u> 7 Pat <u>Nach 12 Wochen:</u> 5 Pat	k.A. eines p-Werts
Mikrobiomanalyse; p-Wert					
3 Pat erreichten Ähnlichkeit zu Spenderstuhl während der 12 Wochen (2 Pat davon bereits nach 2 Wochen)					

4 Diskussion

Das Auftreten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen wird immer häufiger. Umso wichtiger ist es, neben den bisherigen konventionellen, medikamentösen Therapiemöglichkeiten auch die Therapiemethoden zu betrachten, die direkt am Ort des Problems Einfluss nehmen können – dem Darmmikrobiom. Das Hauptziel der Arbeit ist es in diesem Sinne, im Rahmen der Literaturrecherche, näher auf die Wirksamkeit und Evidenz der FMT einzugehen und die diesbezüglich in den Resultaten erwähnten Studien näher zu betrachten. Aber um Probiotika nicht außer Acht zu lassen, welche innerhalb der Bevölkerung eher bekannt sind, wurden diese ebenso für einen kurzen Überblick zur derzeitigen Studienlage in die Arbeit miteingeschlossen. In diesem Teil folgt deshalb nun eine kurze Zusammenfassung der Erkenntnisse einer aktuellen Metaanalyse zum Thema Probiotika und eine anschließende, genauere Analyse über den Aufbau, die Methoden und Outcomes der FMT der in dieser Arbeit erwähnten Studien zur Colitis ulcerosa und zum Morbus Crohn.

4.1 Probiotika

Zusammenfassend zeigte die systematische Metaanalyse von Zhang et al. (98) eine statistisch signifikante Effektivität der Probiotika, Präbiotika und Synbiotika im Erzielen einer Remission und in der Erhaltung dieser, bei der sich auch zeigte, dass eine Kombination aus Pro-, Prä- und Synbiotika mit der klassischen Pharmakotherapie besser abschnitt als die alleinige konventionelle Therapie. Synbiotika konnten dabei eine bessere Effektivität aufweisen als die beiden anderen. Bezogen auf das Erreichen einer Remission, betrug die Dosis mit einer statistischen Signifikanz 10^{10} - 10^{12} CFU pro Tag, wobei auch in einer Studie schon 10^9 CFU pro Tag ausreichten, um eine Signifikanz zu zeigen. Probiotika mit den Bakteriengattungen Bifidobacterium oder Lactobacillus erreichten einen signifikanten Effekt im Erzielen einer Remission in der Behandlung, ebenso die Verwendung von 2-3 oder multiplen Bakterienstämmen einer Art (Strains), im Gegensatz zur Verwendung eines einzelnen Stamms einer Art. In Bezug auf die Krankheitsaktivität reduzierte sich der UCDAI allgemein signifikant; der CDAI

verringerte sich zwar, aber ohne Signifikanz. Betrachtet man dabei das Ergebnis der Untergruppenanalyse, zeigte sich eine Reduktion der Krankheitsaktivität bei der CU in allen Studiendesign-Typen statistisch signifikant, jedoch besonders in jenen, die eine Kombinationstherapie aus Pro-, Prä-, und Synbiotika mit konventioneller Therapie beinhalteten. Auch in Bezug auf den UCDAI konnte die Verwendung der Gattungen *Bifidobacterium* und *Lactobacillus* sowie die Verwendung von 2-3 oder multiplen Strains eine Signifikanz zeigen; die Verwendung nur eines Strains zeigte auch hier nur eine geringe Veränderung, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Als Prävention eines Rezidivs waren Pro-, Prä- und Synbiotika allerdings nicht effektiv. Nach der Therapie mit Pro- oder Synbiotika konnte eine Zunahme nützlicher Bakterien (vor allem *Bifidobacterium*) beobachtet werden.

So lässt sich daraus schließen, dass bei einer CED, insbesondere bei der CU, die Kombination aus konventioneller Pharmakotherapie und Pro-, Prä- oder Synbiotika sinnvoll erscheint, wenn vor allem die Stämme *Bifidobacterium* oder *Lactobacillus* mit mindestens 2 Strains und eine CFU von 10^{10} - 10^{12} pro Tag verwendet wird, um eine Besserung der Beschwerden zu erzielen. Trotzdem besteht weiterhin ein genauerer Forschungsbedarf in der Verwendung dieser Therapieoptionen.

Ein Bakterienstamm, der in dieser Metaanalyse nicht explizit mit einem Benefit erwähnt wurde, aber zur Behandlung der Colitis ulcerosa in der aktuellen S3-Leitlinie (123) als Alternative zu 5-ASA in der Remissionserhaltung aufgeführt wird, ist das *Escherichia coli Nissle 1917* (EcN). Es wird unter anderem beschrieben, dass das EcN bei der CU zur Remissionsinduktion gegenüber 5-ASA zwar keine gleichwertige Wirkung besitzt, aber es im Rahmen der Remissionserhaltung als Alternative zu 5-ASA in Erwägung gezogen werden kann, da (auf Grundlage der zu diesem Zeitpunkt aktuellen Studien) zwischen den beiden in der Wirkung kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte (124). Nichtsdestotrotz wird auch in der Leitlinie beschrieben, dass mehrere Studien notwendig seien, um den Standpunkt des EcN im Rahmen der Therapie klarer definieren zu können.

4.2 FMT

Derzeit existiert noch kein etabliertes, standardisiertes Verfahren für eine FMT, daher gibt es auch keine einheitlichen Vorgaben zur Spender*innenauswahl, zur Stuhlzubereitung oder zur Abwicklung der Methodik der FMT. Zwischen den Studien herrscht eine große Heterogenität, da unterschiedliche Vorgehensweisen herangezogen und unterschiedliche Ziele gesetzt wurden, wodurch ein konkreter Vergleich des Outcomes erschwert wird.

Beispielsweise wurde bei den erwähnten MC-Studien nur bei 1 von 7 (116) eine Darmvorbereitung vor der FMT durchgeführt; bei den CU-Studien waren es 13 von 18 Studien (97,99,100,103,104,106–112,114), die eine Darmvorbereitung erwähnten. Nach einer validierten Empfehlung der ÖGGH (96) sollte vor der Therapie eine Darmlavage erfolgen, um die zu diesem Zeitpunkt vorherrschenden Darmmikroben zu reduzieren. Eine weitere Empfehlung der ÖGGH besteht (aufgrund der derzeitigen Datenlage) aus der Verwendung frischen Stuhls, der nicht älter als 6h sein soll. Anhand der Angaben der CU-Studien, verwendeten insgesamt 7 Studien nur frischen Stuhl (97,104,106,108,110,112,113), 3 Studien frischen oder tiefgefrorenen Stuhl (100,102,111), 6 Studien nur tiefgefrorenen Stuhl (99,101,103,105,107,109) und 2 Studien (114,115) machten keine spezifischen Angaben dazu. Frischer Stuhl wurde bei den meisten innerhalb von 6h – vom Zeitpunkt der Produktion bis zur FMT – appliziert, nur teilweise wurden geringere Zeiten angegeben [innerhalb von 5h (102); 3,5h (106) und 1h (110)]. Vergleicht man die Zeiten mit den MC-Studien, bei welchen 5 Studien nur frischen Stuhl verwendeten, zeigt sich ein deutlicher Unterschied: Xiang et al. (118), He et al. (119) und Li et al. (121) applizierten den Stuhl innerhalb von 1h; Yang et al. (117) innerhalb von 2h; Sokol et al. (116) innerhalb von 6h. Wang et al. (120) verwendeten frischen oder tiefgefrorenen Stuhl (ebenso Applikation des frischen Stuhls innerhalb von 1h). Suskind et al. (122) machten darüber keine spezifische Angabe. Ein Grund zur Verwendung tiefgefrorenen Stuhls könnte sein, dass die Autoren sichergehen wollten, dass am Tag der FMT (genügend) Material zur Verfügung steht und es zu keinem Ausfall der Spende kommt, da eine frische Produktion stark Spender*innen-abhängig ist. Positiverweise war in den Studien die Zahl der frisch verwendeten Stühle höher als die der zuvor tiefgefrorenen. Betrachtet man die Ergebnisse aller Studien hinsichtlich der Verwendung einer

frischen oder tiefgefrorenen Stuhlspende, lässt sich hier aufgrund gemischter Ergebnisse nicht daraus schließen, ob eine Variante zu besseren Outcomes geführt hat als die andere.

Auch in der Gabe von Medikamenten zeigen sich zwischen den Studien, sofern darüber berichtet wurde, Unterschiede in der Handhabung: Wenige Studien führten prä-FMT eine Antibiotikatherapie durch [CU: (97,99,107,115); MC: (119,122)] und viele erlaubten ein Weiterführen der bestehenden Pharmakotherapie [CU: (97,108,111,112,115); MC: (122)], teilweise aber mit dem Kriterium einer stabilen Dosis [CU: (99,100,102)]. Eine CU-Studie (106) erlaubte nur die Therapie mit 5-ASA und eine Studie (114) verlangte einen Stopp der Medikation. Eine MC-Studie (116) führte eine Prä-Therapie mit Kortikosteroiden durch; eine weitere (121) eine tägliche Gabe von Mesalazin mit Dosisreduktion. Die Gestaltung und Abwicklung in Bezug auf die Pharmakotherapie sind daher zwischen den Studien äußerst heterogen. Eine aktuelle Studie von Smith et al. (125) stellte fest, dass Patient*innen, die eine 5-tägige Prätherapie mit Antibiotika erhielten, größere Erfolge im Erreichen einer Remission verzeichneten (6 von 11), als Patient*innen ohne AB-Vortherapie (2 von 11), bei einer Studienpopulation von n=22. Zusätzlich zeigte sich bei den AB-vorbehandelten Personen eine umfangreiche Fluktuation des Mikrobioms mit signifikanter Ausprägung. Daraus schließend scheinen AB einen Beitrag in der Etablierung des Spender*innenmikrobioms in Patient*innen zu leisten und weisen eine mögliche klinische Effektivität auf. Betrachtet man die Ergebnisse der CU-Studien dieser Diplomarbeit, hinsichtlich eines (besseren) Therapieerfolgs bei durchgeführter antibiotischer Vortherapie, zeigten sich bei diesen Studien keine besonderen Auffälligkeiten oder eine Homogenität eines Erfolgs innerhalb der Studien. Crothers et al. (99) konnten trotz antibiotischer Therapie für 7 Tage (bei einer initialen coloskopischen FMT mit darauffolgender 12-wöchiger Kapseleinnahme) keine Signifikanz in der Reduktion des Mayo-Scores erzielen; auch die Beta-Diversität veränderte sich nur nach dem 8 Wochen Follow-up signifikant, verlor diese Signifikanz aber bereits wieder nach 16 Wochen. Suskind et al. (115) führten eine 3-tägige AB-Vortherapie (bei einer einmaligen FMT mittels nasogastrischer Sonde) durch, erreichten damit aber weder eine klinische Verbesserung noch signifikante Veränderungen. Chu et al. (107) gaben keinen

Zeitraum der AB-Therapie an, erreichten aber auch keine signifikanten Ergebnisse. Kump et al. (97) hingegen registrierten einen signifikanten Rückgang des Artenreichtums direkt nach der AB-Therapie, wohingegen die FMT in weiterer Folge den Artenreichtum mit signifikantem Unterschied zur Kontrollgruppe wieder erhöhen konnte. Bezüglich des MC zeigten sich im Durchführen einer AB-Vorthherapie in zwei Studien (119,122) keine auffällig besseren Resultate, verglichen zu den anderen Studien ohne AB-Therapie, aber es bestand in den Resultaten eine Verbesserung der klinischen Situation und eine Verringerung der Scores. Man muss hier allerdings berücksichtigen, dass die untereinander verglichene, niedrige Studienanzahl nicht sehr repräsentativ ist, um ein erkennbares Muster identifizieren zu können. Bei Ishikawa et al. (108) zeigte sich eine signifikante Reduktion der relativen Menge der Bacteroidetes in beiden Gruppen (AFM-FMT und AFM) und interessanterweise steigerte sich die relative Menge der Proteobacteria in der AFM-FMT-Gruppe 2 Wochen nach der AFM-Therapie von 9,1% auf 78,6%.

Eine weitere Inhomogenität zwischen den Studien besteht z.B. im Einschluss der Krankheitsausprägungen der CED. Zum Großteil (vor allem bei der CU) wurden milde bis moderate Krankheitsausprägungen miteinbezogen und schwere Verläufe nicht in den Studien inkludiert. Beispielsweise enthielten nur wenige Studien alle Ausprägungen von mild bis schwer [CU: (106,108,109,112); MC: (120)]. Studien zur CU inkludierten meist eine milde bis moderate Krankheitsaktivität (99,100,103,104,107,111,113,115); andere nur eine moderate bis schwere CU (102,110,114); wiederum andere machten keine spezifische Angabe (97,101,105). Bezogen auf den MC stellt sich hierbei ein bunteres Bild dar: Bis auf 2 Studien, die einen milden bis moderaten MC beinhalteten (117,122), hatten die anderen jeweils ein unterschiedliches Einschlusskriterium: Milder bis schwerer (120), moderater (121), moderat bis schwerer (118) und schwerer (119) MC und keine spezifische Angabe dazu (116).

Zusätzlich gibt es einen großen Unterschied zwischen den einzelnen Applikationsformen: Zum Teil bestanden Studien aus einer einmaligen FMT oder auch mehrmaligen FMTs, jeweils mit unterschiedlichen Applikationsarten: Via Coloskopie [CU: (97,100,106,108,109,111,112,114); MC: (116)], via Coloskopie

mit darauffolgender Kapseleinnahme [CU: (99,107)], via Coloskopie mit darauffolgenden Darmspülungen [CU: (101,103)], via reiner Darmspülungen [CU: (102,105,113)], via NJT [CU: (104)], via NJT oder TET [CU: (110)] via nasogastrischer Sonde [CU: (115); MC: (122)], via Gastroskopie oder Coloskopie [MC: (117)], via Gastroskopie oder NJT oder TET [MC: (118)], via Gastroskopie oder TET [MC: (121)], via Gastroskopie oder NJT [MC: (120)] und via Gastroskopie und TET [MC: (119)].

Im Großen und Ganzen verlief die Abwicklung der Spender*innenauswahl in der Abklärung und in den Ausschlusskriterien in den Studien recht ähnlich. Sofern es erwähnt wurde, erfolgte in den meisten Fällen eine genaue Abklärung diverser Krankheitserreger im Blut und Stuhl, Spender*innen mit Vorerkrankungen und Operationen vor allem im Magen-Darm-Bereich oder mit einer Einnahme von Antibiotika wurden sofort ausgeschlossen.

Größere Unterschiede zeigen sich zwischen den Studien in der Auswahl der Spender*innen: Teilweise wurden diese aus einer universellen Stuhlbank herangezogen, teilweise waren es Bekannte, Partner*innen oder Verwandte oder sie wurden anderweitig rekrutiert. Da es sich häufig um individuelle Spender*innen handelte oder mehrere Spender*innen für alle Patient*innen herangezogen wurden, ist es schwer rückschließbar, welche Eigenschaften ein optimaler Donor aufweisen sollte, um einen Erfolg in der Therapie zu versprechen. Fünf CU-Studien (99,100,105,107,110) verwendeten beispielsweise nur 1-2 Spender*innen für alle Patient*innen.

In einem systematischen Review von Rees et al. (126) untersuchten die Autoren mögliche Prädiktoren für einen Therapieerfolg bei der CU, woraus folgende Punkte ersichtlich wurden: Bezogen auf den Donorstuhl wurde eine große bakterielle Vielfalt des Mikrobioms (davon z.B. Bacteroides, Familien Ruminococcaceae und Lachnospiraceae) mit einem klinischen Ansprechen bzw. einer Remission assoziiert. Hinsichtlich der Patient*innen präsentierte sich ein Faktor in einer bereits prätherapeutisch vorliegenden, höheren Ähnlichkeit der Mikrobiome zwischen Patient*innen und Spender*innen, aber auch das Vorliegen einer allgemein erhöhten Diversität des Mikrobioms, mit vermehrt spezifisch SCFA- (vor allem Butyrat-)produzierenden Bakterien, wie z.B. die Ordnung Clostridiales. Weitere Charakteristika hinsichtlich der Patient*innen für ein

potenziell besseres Ansprechen waren z.B. ein jüngeres Alter, eine nicht zu schwer ausgeprägte Krankheitsaktivität oder eine geringere Ausdehnung der Erkrankung mit erst kurzer Dauer. Dies sind Hinweise, die sich als potenzielle Einflussfaktoren für ein positives Outcome darstellen könnten und in zukünftigen Studien zum Thema FMT registriert werden sollten. Nichtsdestotrotz bedarf es in dieser Hinsicht trotzdem noch an weiteren, genaueren Untersuchungen.

Colitis ulcerosa. Vergleicht man das Outcome von 3 der 4 randomisiert-placebokontrollierten Studien zur CU aus Tabelle 9 untereinander, die einen ähnlichen primären Endpunkt definierten, zeigte sich bei 2 der 3 Studien ein signifikantes Ergebnis im Erreichen einer endoskopischen und histologischen Remission (100) und dem Erreichen einer klinischen Remission (102). Eine Kritik zur Studie von Sood et al. (100) besteht im Treffen einer Vorauswahl der Studienteilnehmer*innen, da nur Patient*innen mit einer bereits erzielten Remission nach einer FMT in die Studie miteingeschlossen wurden und somit das positive Outcome nicht überraschend ausfällt. Crothers et al. (99) erwähnten nur eine Reduktion der Calprotectinwerte, aber ohne signifikante Verbesserung des Mayo-Scores; hier war die Studienpopulation allerdings sehr gering (n=12). Im Fokus der Studie von Paramsothy et al. (101) standen die Ergebnisse der Mikrobiomanalyse, ohne Angaben einer klinischen Verbesserung oder Remission. Drei der placebokontrollierten Studien führten eine Mikrobiomanalyse durch (99,101,102), bei denen zwei eine signifikante Erhöhung der Alpha-Diversität (101,102) und alle eine signifikante Veränderung der Beta-Diversität aufweisen konnten. Die beiden mit autologem Stuhl kontrollierten Studien (103,104) wiesen unterschiedliche Ergebnisse auf: Einerseits zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Alpha-Diversität, aber ohne Signifikanz im Erreichen einer Remission; hierbei ist allerdings die erfolgte Applikation der Stuhlspende nicht direkt in das Colon, sondern über eine nasoduodenale Sonde im Vergleich zur anderen Studie auffällig (104). Andererseits zeigte sich ein signifikantes Ergebnis im Erreichen einer Remission mit Verbesserung des Mayo-Scores und signifikant vermehrtem Auftreten fördernder Bakterien (Phyla Firmicutes und Bacteroides) (103).

Stellt man die offenen (nicht-)randomisiert-kontrollierten Studien aus

Tabelle 10 gegenüber, konnten nur Fang et al. (106) signifikante Ergebnisse in der Remissionsinduktion, der Verringerung des Mayo-Scores und der Schmerzskala post-FMT zeigen. Hier war allerdings die Studienpopulation mit n=20 recht gering und als größter Unterschied, im Vergleich zu den anderen Studien, war die Zeit zwischen Stuhlgewinnung und Applikation mit durchschnittlich innerhalb von 3,1h. Im Allgemeinen waren die Proband*innenanzahlen der Studien gering [n=16 (105); n=12 (107)], nur bei zwei Studien waren die Zahlen etwas höher [n=41 (108); n=27 (97)]. Die restlichen Outcomes sahen schlechter aus: Schierová et al. (105) konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen der FMT und der 5-ASA-Gabe zeigen; hier wurde allerdings keine Darmvorbereitung durchgeführt und im Vergleich zu den anderen als einzige Studie reine Darmspülungen verwendet. Ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse in der Remissionsinduktion erzielten Chu et al. (107) und Ishikawa et al. (108). Letztere konnten aber eine Signifikanz im Rückgang des CAI zeigen. Alle führten eine Mikrobiomanalyse durch: Bis auf 3 Studien (105–107) zeigte sich keine Signifikanz in der Alpha-Diversität; bei einer Studie (97) erhöhte sich post-FMT der Artenreichtum signifikant. Bezogen auf die Beta-Diversität zeigten sich in 4 Studien (97, 105–107) signifikante Unterschiede. Ishikawa et al. (108) beobachteten in beiden Gruppen einen Rückgang der Bacteroidetes nach der AB-Therapie, welche sich nach 4 Wochen nur bei Respondern wieder regenerierten, mit signifikantem Unterschied zu Non-Respondern.

Die restlichen offenen Studien zur CU wurden in Tabelle 11 zusammengefasst. Die Studienpopulationen wurden hier allgemein, bis auf Nishida et al. (112) mit n=41 und Uygun et al. (114) mit n=30, verglichen mit den anderen Studien, gering [n=20 (109)] bis sehr niedrig gehalten [n=9 (110); n=7 (111); n=9 (113); n=4 (115)]. Jacob et al. (109) und Nishida et al. (112) konnten eine signifikante Verbesserung des Mayo-Scores erreichen; beide führten eine coloskopische FMT mit Darmvorbereitung durch. Eine signifikante Verbesserung des PUCAI erzielten Kunde et al. (113), allerdings ist die Zeit des Follow-ups mit 4 Wochen relativ kurz. Uygun et al. (114) konnten signifikante Verbesserungen der CRP-, BSG- und Hb-Werte feststellen, allerdings war die Veränderung des Mayo-Scores nicht signifikant. Ein Kritikpunkt in dieser Studie ist die fehlende Angabe einer Zeitspanne, in der die Spender*innen den Stuhl sammeln sollten. Suskind et al.

(115) gaben nur sehr wenige Informationen zur Studie heraus, die Population war zudem sehr gering (n=4), die Zufuhr erfolgte bei den 13- bis 16-Jährigen nur einmalig über eine nasogastrische Sonde (ohne Darmvorbereitung) und sie erzielten als einzige Studie keine Veränderungen bzw. Verbesserungen in jeglicher Hinsicht. Weitere nicht signifikante Ergebnisse erreichten Chen et al. (110) und Damman et al. (111).

In der Mikrobiomanalyse, welche 3 der 7 Studien (109,111,112) durchführten, zeigten sich keine Signifikanzen in der Alpha-Diversität; nur Jacob et al. (109) konnten eine signifikante Probenähnlichkeit hinsichtlich der Beta-Diversität beschreiben; Nishida et al. (112) beschrieben wiederum keine Signifikanz der Beta-Diversität.

Betrachtet man die Outcomes mehrmalig durchgeführter FMTs bei den CU-Studien, zeigten sich signifikante Ergebnisse [1] bei rein coloskopischer Zufuhr im Erreichen einer endoskopischen und histologischen Remission (100) sowie in der Reduktion der benötigten Steroidmenge in der Therapie und in einer Erhöhung der Alpha- und Beta-Diversität (97); [2] bei coloskopischer Zufuhr mit drauffolgender Kapsleinnahme oder mehreren Darmspülungen, in einer kurzzeitigen Veränderung der Beta-Diversität (99), in einer Erhöhung der Alpha- und Beta-Diversität (101) sowie im Erzielen eines klinischen Ansprechens, einer klinischen Remission und im Erreichen des primären Endpunktes (steroidfreie Remission) (103); [3] bei reinen Darmspülungen in der Reduktion des PUCAI (113) sowie im Erzielen einer klinischen Remission und Erhöhung der Alpha- und Beta-Diversität (102). Keine signifikanten Ergebnisse einer Remission erzielten mehrmalige Darmspülungen in der Studie von Schierová et al. (105). Vergleicht man dann die Outcomes mit den restlichen 7 Studien, bei denen eine einmalige FMT durchgeführt wurde, zeigten sich in 3 Studien signifikante Ergebnisse der Krankheitsausprägung mit einer Verringerung des Mayo-Scores (106,109,112); Ishikawa et al. (108) erzielten eine Verbesserung des CAI, aber keine signifikante Remission. Die übrigen Outcomes (111,114,115) verliefen in Bezug auf die Krankheitsausprägung nicht signifikant: Bei Damman et al. (111) gab es nur eine*n Patient*in, welche*r den primären Endpunkt einer Kolonisation des Spender*innenstuhls erreichte; bei Uygun et al. (114) veränderte sich der Mayo-Score vor und 12 Wochen nach der FMT nicht signifikant; bei Suskind et al. (115)

zeigten sich weder eine klinische Verbesserung noch eine Änderung der Laborwerte oder des PUCAI. In allen Studien mit einmaliger FMT erfolgte die Applikation, bis auf eine einmalige nasogastrische Zufuhr (115), via Coloskopie. Mit dieser groben Gegenüberstellung scheint es so, als könnte eine mehrmalig durchgeführte FMT eher Erfolge erzielen als eine einmalig durchgeführte FMT.

Morbus Crohn. Insgesamt wurden in den Ergebnissen 7 analysierbare Studien bei der Suche aufgezeigt und eingeschlossen. Nur die Studie von Sokol et al. (116) stellte ein randomisiert-placebokontrolliertes Studiendesign dar, aber lediglich einfachverblindet. Hier konnte ein signifikantes Ergebnis einer steroidfreien Remission und eine Verringerung des CDEIS erzielt werden. Die einzige einigermaßen vergleichbare Studie zu dieser war die randomisierte, doppelblinde Studie von Yang et al. (117), jedoch unkontrolliert. Hier erreichten 66,7% eine klinische Remission und die CRP- und BSG-Werte reduzierten sich signifikant. In beiden in Tabelle 12 dargestellten Studien erfolgte die Analyse des Mikrobioms, bei der sich einerseits eine signifikante Erhöhung der Alpha-Diversität zeigte (117) und andererseits ein kurzfristiger Anstieg der Alpha-Diversität auftrat, welcher sich nach 14 Wochen wieder auf Höhe des Ausgangswerts reduzierte (116). Beide Studien verwendeten frische Stuhlspenden, aber die Ziele zwischen den Studien unterschieden sich wieder sehr. Ein großer Unterschied in der Studie von Sokol et al. (116) bestand in einer 3-wöchigen Kortikosteroid-Gabe vor Beginn der Therapie, was zuvor in keiner anderen Studie durchgeführt wurde. Die restlichen Studien (118–122) aus Tabelle 13 stellten ein offenes Design dar. Zwei (121,122) führten eine Analyse des Mikrobioms durch. Nur Li et al. (121) erwähnten in der Mikrobiomanalyse ein signifikantes Ergebnis in der Erhöhung der Alpha-Diversität. He et al. (119) und (121) konnten zudem eine signifikante Verringerung des HBI-Scores beschreiben. Xiang et al. (118) verzeichneten eine signifikante Verbesserung in den gesetzten Zielen und eine Verringerung des CRP-Werts. Die restlichen zwei Studien (120,122) beschrieben keine signifikanten Verbesserungen im klinischen Outcome. Interessanterweise registrierten Wang et al. (120) die manuelle Zubereitungsmethode, also eine durch eine Person durchgeführte Verarbeitung des Stuhls vor der Applikation, anstelle einer maschinellen Verarbeitung, des Stuhls als Risikofaktor für das Auftreten von NW. Diese Studie war zudem, neben (118) mit n=174, eine mit der höchsten Anzahl an

Proband*innen (n=139). Alle, bis auf zwei (120,122) MC-Studien verwendeten frische Stuhlproben. Auffällig unter den MC-Studien ist die Unterschiedlichkeit unter den Applikationsmethoden: Nur die in Tabelle 12 erwähnten Studien führten die Proben coloskopisch zu [in (117) auch gastrokopisch]; der Rest erfolgte via Gastroskopie, NJT, TET oder nasogastrischer Sonde. Geradezu unter den MC-Studien herrscht eine große Heterogenität zwischen den Studien, sodass ein Vergleich noch schwieriger ist als bei den CU-Studien. Allgemein betrachtet, besteht in Bezug auf MC noch ein großer Forschungsbedarf an mehreren Studien mit randomisiert-kontrolliertem Studiendesign, um valide Aussagen zur Wirksamkeit der FMT treffen zu können.

In einer aktuell publizierten Studie von Podlesny et al. (127) war ersichtlich, dass über 75% der Bakterienspezies vor der FMT sowohl in Patient*innen als auch in Spender*innen nachweisbar waren. Konnte die gleiche Spezies in Spender*innen und Empfänger*innen nachgewiesen werden, zeigte sich aber in der genaueren Analyse der einzelnen Stämme der Bakterienarten (Strains), dass im Mikrobiom der Patient*innen, nach erfolgter FMT, am häufigsten ein zuvor nicht detektierter Strain oder nur der Strain der Patient*innen oder nur der Strain der Spender*innen vorlag. Eine Ko-Existenz der Artgenossen war allerdings kaum vorhanden. Daher ist es in erster Linie sinnvoll nicht die Bakterienspezies, sondern eine Identifikation der Strains zu vollziehen. Es wird auch darauf hingewiesen, dass ein erfolgreiches Anwachsen einzelner Bakterienstämme des Spender*innenmikrobioms in Patient*innen nach erfolgter FMT von der Alpha-Diversität und Dysbiose der Patient*innen sowie von der Alpha-Diversität der Spender*innen abhängig ist und weniger von einer spezifischen mikrobiellen Zusammensetzung der Donoren. Daher wäre es auch besser, Spender*innen und Patient*innen miteinander individuell zu matchen, da kein „Super-Donor“ existiert. Manche Spender*innen würden in einzelnen Patient*innen ein schlechteres Ergebnis erzielen als in anderen, bei denen sich einzelne Strains gut etablieren würden. Ein besseres Anwachsen der Strains wurde in der Studie auch nach einer antibiotischen Vortherapie und einer Darmlavage beobachtet. Ein ebenso besseres Anwachsen zeigte sich in dieser Studie zudem in der Durchführung multipler FMTs. Dieses Erkenntnis spiegelt sich auch im Rahmen dieser Diplomarbeit wider, wenn man

die Outcomes der einmalig und mehrmalig durchgeführten FMTs in den erwähnten Studien betrachtet und vergleicht. Das sind wesentliche Aspekte, die in zukünftigen Studien im Rahmen einer FMT auf jeden Fall berücksichtigt werden sollten und den Schritt in Richtung individualisierter FMT aufzeigen.

Ein weiterer interessanter Aspekt, welcher in Bezug auf dieses Thema zum Abschluss kurz erwähnt werden sollte, ist die Ernährung nach (und während) der Therapie mit FMT: In der Studie von Kedia et al. (128) konnte eine alleinige antiinflammatorische Ernährungsweise eine zuvor erzielte klinische und endoskopische Remission, welche wiederum durch die Kombination aus FMT und Ernährung bei CU-Patient*innen zustande kam, eine bessere Effektivität in der Remissionserhaltung zeigen als die damit verglichene Kontrollgruppe, welche nur eine angepasste medikamentöse Standardtherapie erhielt. Die antiinflammatorische Ernährung bestand hierbei aus einer Vermeidung folgender Nahrungsmittel: Milchprodukte jeglicher Art (außer Topfen), Margarine, glutenhaltiges Getreide, verarbeitetes und rotes Fleisch, raffinierter Zucker, Lebensmittel mit enthaltenen Polyphenolen, zu den Kreuzblütlern zählendes Gemüse, Lebensmittelzusatzstoffe sowie ein vermehrter Konsum von frischem Obst und Gemüse.

Diese Studie bezieht sich zwar, wie zumeist, nur auf CU-Patient*innen, aber sie zeigt auf, dass die Ernährung auch eine wichtige Rolle in der Behandlung spielt und für zukünftige Studien oder für die Therapie der CED jedenfalls berücksichtigt werden sollte.

5 Konklusion

Die bisher durchgeführten Studien zur FMT wiesen gemischte Ergebnisse auf – manche konnten einen therapeutischen Effekt erreichen, während in anderen Studien keine Änderung erzielt werden konnte. Da kein standardisiertes Verfahren in der Abwicklung der FMT existiert, sind die jeweiligen Ausführungen der analysierten Studien sehr variabel und darauffolgend die Studien allgemein und auch deren Outcomes nur schwer zu vergleichen. Die meisten Studien, die eine Mikrobiomanalyse durchführten, konnten signifikante Veränderungen in der Beta-Diversität verzeichnen, teilweise auch in der Alpha-Diversität, sodass eine Effektivität im Einfluss auf das Darmmikrobiom ersichtlich ist.

Bei einer groben Gegenüberstellung der Studien kann man nicht eindeutig daraus schließen, warum zum Teil eine Remission erzielt werden konnte und warum nicht: Einige Methoden bzw. Eigenschaften in der Durchführung (wie z.B. keine Darmvorbereitung, kein frischer Stuhl, unterschiedliche Applikationsmethoden etc.) könnten vermuten lassen, dass es aufgrund dieser Faktoren zu einem fehlenden Ansprechen der FMT kam. Da diese Varianten aber in Studien mit Erfolg und Misserfolg angewandt wurden, besteht kein Anhalt für eine mögliche Ursache im Studienaufbau. Aufgrund dessen besteht auch in diesem Aspekt ein genauerer Forschungsbedarf, um herauszufinden, welche Methoden die wirkungsvollsten darstellen, welche Stuhlzusammensetzung Spender*innen aufweisen sollten und welche Voraussetzungen Patient*innen für die Therapie mitbringen sollten, um einen Erfolg der FMT garantieren zu können.

Die Zahl der vorhandenen Studien zum Morbus Crohn sind sehr rar und es besteht in dieser Hinsicht noch ein enormer Aufholbedarf, vor allem in der Durchführung mehrerer Studien mit randomisiert-(placebo)kontrolliertem Studiendesign. Die Studienlage zur Colitis ulcerosa ist im Vergleich zum Morbus Crohn wesentlich besser, aber auch hier herrscht noch ein enormer Bedarf an Studien, die unterschiedlichste Aspekte für ein erfolgreiches Therapieansprechen untersuchen müssten. Die Proband*innenzahlen waren in den meisten Fällen eher gering; für aussagekräftigere Ergebnisse wären höhere Zahlen an Studienteilnehmer*innen wünschenswert.

Die Herausforderung in der Zukunft besteht also darin, ein standardisiertes Verfahren zu etablieren und geeignete Spender*innen zu identifizieren. Das

Potenzial der FMT ist, aufgrund der zum Teil positiven Outcomes der Studien und der Tatsache der sehr guten Erfolgsrate in der Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen, durchaus gegeben. Es benötigt jedoch mehr Forschungen und Studien, um der Pathogenese der CED und den Einfluss des Darmmikrobioms noch mehr auf den Grund zu gehen und um mögliche Eigenschaften der Patient*innen und Spender*innen zu analysieren, damit die FMT in ihrer Vorgehensweise angepasst und im Ablauf standardisiert werden kann. Sollte es in näherer Zukunft zu noch besseren Erkenntnissen kommen, könnten wir schon bald ein neues, gut funktionierendes und etabliertes Verfahren als Standardtherapie in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen im Krankenhausalltag vorfinden.

6 Literaturverzeichnis

1. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 5. Februar 2020;11.
2. Borg-Bartolo SP, Boyapati RK, Satsangi J, Kalla R. Precision medicine in inflammatory bowel disease: concept, progress and challenges. *F1000Research.* 28. Januar 2020;9.
3. Ianiro G, Bibbò S, Scaldaferri F, Gasbarrini A, Cammarota G. Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: Beyond the Excitement. *Medicine (Baltimore).* Oktober 2014;93(19):e97.
4. Tavakoli P, Vollmer-Conna U, Hadzi-Pavlovic D, Grimm MC. A Review of Inflammatory Bowel Disease: A Model of Microbial, Immune and Neuropsychological Integration. *Public Health Rev.* 2021;42:1603990.
5. Sartor RB, Wu GD. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology.* Februar 2017;152(2):327-339.e4.
6. Miyoshi J, Chang EB. The Gut Microbiota and Inflammatory Bowel Diseases. *Transl Res J Lab Clin Med.* Januar 2017;179:38–48.
7. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microb Biotechnol.* März 2020;13(2):423–34.
8. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *The Lancet.* April 2017;389(10080):1756–70.
9. Azer SA, AlOlayan TI, AlGhamdi MA, AlSanea MA. Inflammatory bowel disease: An evaluation of health information on the internet. *World J Gastroenterol.* 7. März 2017;23(9):1676–96.
10. Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, u. a. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence?

IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. Pathog Basel Switz. 13. August 2019;8(3).

11. Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative Colitis. Am Fam Physician. 15. Mai 2013;87(10):699–705.
12. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, u. a. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol. 2018;53(3):305–53.
13. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 1. Dezember 2018;98(11):661–9.
14. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. Integr Med Clin J. Dezember 2014;13(6):17–22.
15. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med. 19. November 2009;361(21):2066–78.
16. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. World J Gastroenterol. 7. Januar 2014;20(1):91–9.
17. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. World J Gastroenterol WJG. 7. Januar 2015;21(1):21–46.
18. Hoffmann JC, Klump B, Kroesen AJ, Siegmund B, Herausgeber. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: in Klinik und Praxis. 3. Auflage. Berlin [Heidelberg]: Springer; 2020. 543 S.
19. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut. 1. Juni 2006;55(6):749–53.
20. 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. Inflamm Bowel Dis. Dezember 2008;14(12):1660.

21. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 24. Dezember 1987;317(26):1625–9.
22. Validity of Outcome Measures [Internet]. Clinical Review Report: adalimumab (Humira) [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 [zitiert 15. Juni 2022]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539018/>
23. Kullberg BJ, Ferwerda G, de Jong DJ, Drenth JPH, Joosten LAB, Van der Meer JWM, u. a. Crohn's disease patients homozygous for the 3020insC NOD2 mutation have a defective NOD2/TLR4 cross-tolerance to intestinal stimuli. *Immunology*. April 2008;123(4):600–5.
24. Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome- Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*. Januar 2021;160(2):524–37.
25. Jakubczyk D, Leszczyńska K, Górska S. The Effectiveness of Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD)-A Critical Review. *Nutrients*. 2. Juli 2020;12(7):E1973.
26. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: Current Practices and Recent Advances. *Transl Res*. April 2012;159(4):313–25.
27. Rogler G, Biedermann L. Clinical Utility of Biomarkers in IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 1. Juli 2015;17(7):1–9.
28. Moazzami B, Moazzami K, Rezaei N. Early onset inflammatory bowel disease: manifestations, genetics and diagnosis. *Turk J Pediatr*. 2019;61(5):637–47.
29. Feakins RM. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology*. Februar 2014;64(3):317–35.

30. Triantafyllidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther.* 6. April 2011;5:185–210.
31. Aktories K, Forth W, Herausgeber. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 305 Tabellen ; [Plus im Web, mediscript]. 11., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. 1187 S.
32. Beubler E. Kompendium der Pharmakologie: gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 4. Auflage. Berlin [Heidelberg]: Springer; 2018. 235 S.
33. Hitchings A, Lonsdale D, Burrage D, Baker E, Waldner MJ, Jefremow A, u. a. Die Top 100 Medikamente: praktische Pharmakologie für den klinischen Alltag. 1. Auflage. München: Elsevier; 2020. 240 S. (Klinikpraxis).
34. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, u. a. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 22. August 2013;369(8):699–710.
35. Chudy-Onwugaje KO, Christian KE, Farraye FA, Cross RK. A State-of-the-Art Review of New and Emerging Therapies for the Treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 11. April 2019;25(5):820–30.
36. Nitzan O. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1078.
37. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, u. a. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 1. Februar 2018;57(1):1–24.
38. Orel R, Kamhi Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG.* 7. September 2014;20(33):11505–24.

39. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol WJG*. 7. August 2015;21(29):8787–803.
40. Mishima Y, Sartor RB. Manipulating resident microbiota to enhance regulatory immune function to treat inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. Januar 2020;55(1):4–14.
41. Zuo T, Ng SC. The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Front Microbiol*. 25. September 2018;9:2247.
42. Seyed Tabib NS, Madgwick M, Sudhakar P, Verstockt B, Korcsmaros T, Vermeire S. Big data in IBD: big progress for clinical practice. *Gut*. 28. Februar 2020;
43. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano G, Gasbarrini A, u. a. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 10. Januar 2019;7(1):14.
44. Schoch CL, Ciufo S, Domrachev M, Hottton CL, Kannan S, Khovanskaya R, u. a. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database*. 1. Januar 2020;2020:baaa062.
45. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*. 1. Juli 2010;90(3):859–904.
46. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 1. Februar 2019;76(3):473–93.
47. Oren A, Garrity GM. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *Int J Syst Evol Microbiol* [Internet]. 20. Oktober 2021 [zitiert 26. November 2022];71(10). Verfügbar unter: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/ijsem.0.005056>

48. Shanahan F, Ghosh TS, O'Toole PW. The Healthy Microbiome—What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome? *Gastroenterology*. Januar 2021;160(2):483–94.
49. Gupta A, Saha S, Khanna S. Therapies to modulate gut microbiota: Past, present and future. *World J Gastroenterol*. 28. Februar 2020;26(8):777–88.
50. Rinninella, Cintoni, Raoul, Lopetuso, Scaldaferrri, Pulcini, u. a. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 7. Oktober 2019;11(10):2393.
51. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. Dezember 2020;113(12):2019–40.
52. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. September 2012;489(7415):220–30.
53. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med*. 2018;32(1):9–25.
54. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyaya I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther*. Januar 2018;47(1):26–42.
55. MetaHIT Consortium (additional members), Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, u. a. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 12. Mai 2011;473(7346):174–80.
56. Knights D, Ward TL, McKinlay CE, Miller H, Gonzalez A, McDonald D, u. a. Rethinking “Enterotypes”. *Cell Host Microbe*. Oktober 2014;16(4):433–7.
57. Gorvitovskaia A, Holmes SP, Huse SM. Interpreting Prevotella and Bacteroides as biomarkers of diet and lifestyle. *Microbiome*. Dezember 2016;4(1):15.

58. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2018;2018:8941340.
59. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Gut and Beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012.
60. Lefebvre P, Cariou B, Lien F, Kuipers F, Staels B. Role of Bile Acids and Bile Acid Receptors in Metabolic Regulation. *Physiol Rev.* Januar 2009;89(1):147–91.
61. Winter SE, Bäumlér AJ. Dysbiosis in the inflamed intestine. *Gut Microbes.* 1. Januar 2014;5(1):71–3.
62. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, u. a. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* 2012;13(9):R79.
63. Martyniak A, Medyńska-Przęczek A, Wędrychowicz A, Skoczeń S, Tomasik PJ. Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, Paraprobiotics and Postbiotic Compounds in IBD. *Biomolecules.* 18. Dezember 2021;11(12):1903.
64. Nagao-Kitamoto H, Kamada N. Host-microbial Cross-talk in Inflammatory Bowel Disease. *Immune Netw.* Februar 2017;17(1):1–12.
65. Vital M, Karch A, Pieper DH. Colonic Butyrate-Producing Communities in Humans: an Overview Using Omics Data. *Shade A, Herausgeber. mSystems.* 26. Dezember 2017;2(6):e00130-17.
66. ALTVEŞ S, YILDIZ HK, VURAL HC. Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases. *Biosci Microbiota Food Health.* 2020;39(2):23–32.
67. Pastorelli L, De Salvo C, Mercado JR, Vecchi M, Pizarro TT. Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: lessons learned from animal models and human genetics. *Front Immunol.* 17. September 2013;4:280.

68. Jergens AE, Parvinroo S, Kopper J, Wannemuehler MJ. Rules of Engagement: Epithelial-Microbe Interactions and Inflammatory Bowel Disease. *Front Med.* 27. August 2021;8:669913.
69. Martini E, Krug SM, Siegmund B, Neurath MF, Becker C. Mend Your Fences: The Epithelial Barrier and its Relationship With Mucosal Immunity in Inflammatory Bowel Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* Juli 2017;4(1):33–46.
70. Zanello G, Kevans D, Goethel A, Silverberg M, Tyler A, Croitoru K. Genetics and innate and adaptive immunity in IBD. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2014;79:41–55.
71. Belkaid Y, Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell.* 27. März 2014;157(1):121–41.
72. Baum H. T-Zell-Differenzierung. In: Gressner AM, Arndt T, Herausgeber. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik [Internet].* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019 [zitiert 23. Mai 2022]. S. 2389–2389. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-48986-4_3148
73. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21. August 2007;104(34):13780–5.
74. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, u. a. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28. Oktober 2008;105(43):16731–6.
75. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, u. a. Update on FMT 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms and Outlook. *Gastroenterology.* Juli 2015;149(1):223–37.

76. De Greef E, Vandenplas Y, Hauser B, Devreker T, Veereman-Wauters G. Probiotics and IBD. *Acta Gastro-Enterol Belg.* März 2013;76(1):15–9.
77. Liu H, Wang J, He T, Becker S, Zhang G, Li D, u. a. Butyrate: A Double-Edged Sword for Health? *Adv Nutr.* Januar 2018;9(1):21–9.
78. Wang AY, Popov J, Pai N. Fecal microbial transplant for the treatment of pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 21. Dezember 2016;22(47):10304–15.
79. Thukral AK. A review on measurement of Alpha diversity in biology. *Agric Res J.* 2017;54(1):1.
80. Rebout N, Lone JC, De Marco A, Cozzolino R, Lemasson A, Thierry B. Measuring complexity in organisms and organizations. *R Soc Open Sci.* März 2021;8(3):rsos.200895, 200895.
81. Al-Abdi S, Aljughaiman A, Alrashidi J, Aldarwish M, Zekri A, Alshamari F. A systematic comparison between infant formula compositions using the Bray-Curtis Similarity Index. *Int J Pediatr Adolesc Med.* März 2020;7(1):47–54.
82. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(2):160–74.
83. Zommiti M, Feuilloley MGJ, Connil N. Update of Probiotics in Human World: A Nonstop Source of Benefactions till the End of Time. *Microorganisms.* 30. November 2020;8(12):1907.
84. Suez J, Zmora N, Elinav E. Probiotics in the next-generation sequencing era. *Gut Microbes.* 5. April 2019;11(1):77–93.
85. Fijan S. Microorganisms with Claimed Probiotic Properties: An Overview of Recent Literature. *Int J Environ Res Public Health.* Mai 2014;11(5):4745.
86. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, u. a. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med.* 7. März 2022;20(1):111.

87. Sniffen JC, McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Choosing an appropriate probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. Lobo LA, Herausgeber. PLOS ONE. 26. Dezember 2018;13(12):e0209205.
88. Jäger R, Mohr AE, Carpenter KC, Kerksick CM, Purpura M, Moussa A, u. a. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. J Int Soc Sports Nutr. 15. Januar 2019;16(1):62.
89. Parker EA, Roy T, D'Adamo CR, Wieland LS. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. Januar 2018;45:125-134.e11.
90. Davoodvandi A, Marzban H, Goleij P, Sahebkar A, Morshedi K, Rezaei S, u. a. Effects of therapeutic probiotics on modulation of microRNAs. Cell Commun Signal CCS. 11. Januar 2021;19(1):4.
91. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nat Med. Mai 2019;25(5):716–29.
92. Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. Gut Microbes. 04 2017;8(3):238–52.
93. Yalchin M, Segal JP, Mullish BH, Quraishi MN, Iqbal TH, Marchesi JR, u. a. Gaps in knowledge and future directions for the use of faecal microbiota transplant in the treatment of inflammatory bowel disease. Ther Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819891038.
94. Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Gomez-Duarte OG, Beaulieu DB, u. a. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev. 13. November 2018;11:CD012774.
95. Khoruts A, Weingarden AR. Emergence of fecal microbiota transplantation as an approach to repair disrupted microbial gut ecology. Immunol Lett. Dezember 2014;162(2 Pt A):77–81.

96. Kump P, Krause R, Steininger C, Gröchenig H, Moschen A, Madl C, u. a. 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). *Z Für Gastroenterol.* 4. Dezember 2014;52(12):1485–92.
97. Kump P, Wurm P, Gröchenig HP, Wenzl H, Petritsch W, Halwachs B, u. a. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* Januar 2018;47(1):67–77.
98. Zhang XF, Guan XX, Tang YJ, Sun JF, Wang XK, Wang WD, u. a. Clinical effects and gut microbiota changes of using probiotics, prebiotics or synbiotics in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* August 2021;60(5):2855–75.
99. Crothers JW, Chu ND, Nguyen LTT, Phillips M, Collins C, Fortner K, u. a. Daily, oral FMT for long-term maintenance therapy in ulcerative colitis: results of a single-center, prospective, randomized pilot study. *BMC Gastroenterol.* Dezember 2021;21(1):281.
100. Sood A, Mahajan R, Singh A, Midha V, Mehta V, Narang V, u. a. Role of Faecal Microbiota Transplantation for Maintenance of Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Pilot Study. *J Crohns Colitis.* 27. September 2019;13(10):1311–7.
101. Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, Deshpande NP, Faith JJ, Clemente JC, u. a. Specific Bacteria and Metabolites Associated With Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* April 2019;156(5):1440-1454.e2.
102. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, u. a. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active

- Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. Juli 2015;149(1):102-109.e6.
103. Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, u. a. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1. Januar 2019;321(2):156.
104. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JHA, Duflou A, u. a. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. Juli 2015;149(1):110-118.e4.
105. Schierová D, Březina J, Mrázek J, Fliegerová KO, Kvasnová S, Bajer L, u. a. Gut Microbiome Changes in Patients with Active Left-Sided Ulcerative Colitis after Fecal Microbiome Transplantation and Topical 5-aminosalicylic Acid Therapy. *Cells*. 13. Oktober 2020;9(10):2283.
106. Fang H, Fu L, Li X, Lu C, Su Y, Xiong K, u. a. Long-term efficacy and safety of monotherapy with a single fresh fecal microbiota transplant for recurrent active ulcerative colitis: a prospective randomized pilot study. *Microb Cell Factories*. Dezember 2021;20(1):18.
107. Chu ND, Crothers JW, Nguyen LTT, Kearney SM, Smith MB, Kassam Z, u. a. Dynamic Colonization of Microbes and Their Functions after Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease. Comstock LE, Herausgeber. *mBio*. 31. August 2021;12(4):e00975-21.
108. Ishikawa D, Sasaki T, Osada T, Kuwahara-Arai K, Haga K, Shibuya T, u. a. Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis: *Inflamm Bowel Dis*. Januar 2017;23(1):116–25.
109. Jacob V, Crawford C, Cohen-Mekelburg S, Viladomiu M, Putzel GG, Schneider Y, u. a. Single Delivery of High-diversity Fecal Microbiota Preparation by Colonoscopy is Safe and Effective in Increasing Microbial Diversity in Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. Juni 2017;23(6):903.

110. Chen M, Liu XL, Zhang YJ, Nie YZ, Wu KC, Shi YQ. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation by washed preparation in patients with moderate to severely active ulcerative colitis. *J Dig Dis*. November 2020;21(11):621.
111. Damman CJ, Brittnacher MJ, Westerhoff M, Hayden HS, Radey M, Hager KR, u. a. Low Level Engraftment and Improvement following a Single Colonoscopic Administration of Fecal Microbiota to Patients with Ulcerative Colitis. *Green J, Herausgeber. PLOS ONE*. 19. August 2015;10(8):e0133925.
112. Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, u. a. Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 1. April 2017;52(4):476–82.
113. Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, u. a. Safety, Tolerability, and Clinical Response After Fecal Transplantation in Children and Young Adults With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Juni 2013;56(6):597–601.
114. Uygun A, Ozturk K, Demirci H, Oger C, Avci IY, Turker T, u. a. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis. *Medicine (Baltimore)*. April 2017;96(16):e6479.
115. Suskind DL, Singh N, Nielson H, Wahbeh G. Fecal Microbial Transplant Via Nasogastric Tube for Active Pediatric Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Januar 2015;60(1):27–9.
116. Saint-Antoine IBD Network, Sokol H, Landman C, Seksik P, Berard L, Montil M, u. a. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome*. Dezember 2020;8(1):12.
117. Yang Z, Bu C, Yuan W, Shen Z, Quan Y, Wu S, u. a. Fecal Microbiota Transplant via Endoscopic Delivering Through Small Intestine and Colon: No Difference for Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. Januar 2020;65(1):150–7.

118. Xiang L, Ding X, Li Q, Wu X, Dai M, Long C, u. a. Efficacy of faecal microbiota transplantation in Crohn's disease: a new target treatment? *Microb Biotechnol.* Mai 2020;13(3):760.
119. He Z, Li P, Zhu J, Cui B, Xu L, Xiang J, u. a. Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass. *Sci Rep.* Dezember 2017;7(1):4753.
120. Wang H, Cui B, Li Q, Ding X, Li P, Zhang T, u. a. The Safety of Fecal Microbiota Transplantation for Crohn's Disease: Findings from A Long-Term Study. *Adv Ther.* 2018;35(11):1935.
121. Li P, Zhang T, Xiao Y, Tian L, Cui B, Ji G, u. a. Timing for the second fecal microbiota transplantation to maintain the long-term benefit from the first treatment for Crohn's disease. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019;103(1):349.
122. Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Shaffer ML, Hayden HS, Qin X, u. a. Fecal Microbial Transplant Effect on Clinical Outcomes and Fecal Microbiome in Active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* März 2015;21(3):556.
123. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, u. a. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline: August 2020 – AWMF-Registriernummer: 021-009. *Z Für Gastroenterol.* Dezember 2020;58(12):e241–326.
124. Losurdo G, Iannone A, Contaldo A, Ierardi E, Di Leo A, Principi M. *Escherichia coli* Nissle 1917 in Ulcerative Colitis Treatment: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 1. Dezember 2015;24(4):499–505.
125. Smith BJ, Piceno Y, Zydek M, Zhang B, Syriani LA, Terdiman JP, u. a. Strain-resolved analysis in a randomized trial of antibiotic pretreatment and maintenance dose delivery mode with fecal microbiota transplant for ulcerative colitis. *Sci Rep.* Dezember 2022;12(1):5517.
126. Rees NP, Shaheen W, Quince C, Tselepis C, Horniblow RD, Sharma N, u. a. Systematic review of donor and recipient predictive biomarkers of response to

faecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis.
eBioMedicine. Juli 2022;81:104088.

127. Podlesny D, Durdevic M, Paramsothy S, Kaakoush NO, Högenauer C, Gorkiewicz G, u. a. Identification of clinical and ecological determinants of strain engraftment after fecal microbiota transplantation using metagenomics. Cell Rep Med. August 2022;3(8):100711.
128. Kedia S, Virmani S, K Vuyyuru S, Kumar P, Kante B, Sahu P, u. a. Faecal microbiota transplantation with anti-inflammatory diet (FMT-AID) followed by anti-inflammatory diet alone is effective in inducing and maintaining remission over 1 year in mild to moderate ulcerative colitis: a randomised controlled trial. Gut. 16. August 2022;gutjnl-2022-327811.