Schweiz. Gastroenterol. 2021 · 2:104–109
<https://doi.org/10.1007/s43472-021-00046-y>
 Angenommen: 28. Juni 2021
 Online publiziert: 20. August 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

Michael Scharl · Gerhard Rogler

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Fäkale Mikrobiota-Transplantation

Bereit für die Klinik?

Das *Mikrobiom*, oder die intestinale Mikrobiota, findet in den letzten Jahren zunehmendes wissenschaftliches wie öffentliches Interesse. Eine Vielzahl von Medienberichten und Publikationen befasst sich mit dem Mikrobiom, der Rolle des Mikrobioms bzw. der Darmbakterien in der Entstehung verschiedenster Erkrankungen sowie mit den Möglichkeiten, die intestinale Mikrobiota in ihrer Zusammensetzung in therapeutischer Absicht zu beeinflussen. Neben der Gabe von Probiotika, die schon länger in der Medizin untersucht werden, rückte in den letzten Jahren zunehmend die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) in den Fokus. Hierbei handelt es sich um die Verabreichung eines nicht aufgetrennten Spenderstuhls über eine Nasen-sonde mittels eines Klysmas, einer Koloskopie oder in oral verabreichten Kapseln verpackt an den Empfänger.

In den letzten Jahrzehnten gab es immer wieder Einzelfallberichte über die positive Wirkung einer FMT bei Patient(inn)en mit einer *Clostridioides difficile* (*C. diff.*)-Kolitis. Entscheidend für das Interesse an der FMT dürfte jedoch eine holländische Studie gewesen sein, die für die FMT bei der rezidivierenden *C. diff.*-Kolitis eine sehr hohe Heilungsrate (> 90 %) nachweisen konnte. Die Effizienz der FMT gegenüber einer konventionellen Therapie mit Vancomycin bei rezidivierender *C. diff.*-Kolitis war so hoch, dass bei der Zwischenanalyse ein Abbruch der Studie beschlossen wurde, da es ethisch nicht mehr vertretbar schien, eine Patientengruppe in der randomisierten Studie weiterhin mit dem Antibiotikum statt der FMT zu behandeln.

Die Federal Drug Administration der USA (FDA) hat die FMT als Behandlungsmethode für die rezidivierende *C. diff.*-Kolitis (nach anfänglichen Bedenken) anerkannt. Weltweit wurden inzwischen Tausende FMT mit sehr gutem Erfolg in der genannten Indikation durchgeführt. In der Folge wurde die Effektivität der FMT auch bei anderen Erkrankungen getestet.

Mikrobiota und Mikrobiom – einige Fakten

Die normale Darm-Mikrobiota des Menschen besteht neben Bakterien aus Pilzen, Viren und einigen Archaeen, die vorwiegend den unteren Darmtrakt besiedeln. Den mit Abstand grössten Bestandteil der normalen Mikrobiota bilden jedoch die Bakterien. Bis zu 100 Billionen (10^{14}) Mikroorganismen pro Mensch besiedeln den Darm, also deutlich mehr als ein Mensch humane Zellen besitzt. Bakterien machen etwa 2 kg des Körpergewichts aus. Es wird angenommen, dass sie 300–1000 verschiedene Arten repräsentieren. Dabei ist zu bedenken, dass das Vorhandensein einer Bakterienart im intestinalen Mikrobiom meist wenig bis nichts über seine konkrete Funktion aussagt. Dieselben Bakterienarten können in unterschiedlichen Darm-Ökosystemen unterschiedliche metabolische Funktionen ausüben. Aus der Bestimmung der Zusammensetzung der Mikrobiota lassen sich daher nur sehr schwer funktionelle und metabolische Zusammenhänge und somit auch potenzielle Einflüsse auf mögliche Erkrankungen oder Erkrankungsrisiken ableiten [1]. Die meisten kommerziell angebotenen Mikrobiota-

Analysen sind also völlig ungeeignet, als Basis für Therapie- oder Diät-Empfehlungen zu dienen. Die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota ist zudem sehr variabel: Umwelteinflüsse sind von grosser Bedeutung, aber natürlich auch die Ernährung und verschiedene Medikamente, wie Antibiotika oder Protonenpumpen-Inhibitoren. Generell sollte man, wenn man die Gesamtheit der Mikroben meint, von der Mikrobiota sprechen. Der Terminus *Mikrobiom* meint eigentlich nur die Gene, also das Genom der Mikrobiota, deren Erbinformationen.

Darmerkrankungen mit Veränderung des Mikrobioms

Die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota ist bei einer Vielzahl von Erkrankungen verändert, wie in den letzten Jahren gezeigt werden konnte. Hierzu zählen verschiedene Erkrankungen aus dem gastroenterologischen Formenkreis wie chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBD), Zöliakie oder eine Reihe von Lebererkrankungen. Bei IBD ist die sog. *Dysbiose* (Reduktion der Zahl der Bakterienarten und Verschiebung hin zur *proentzündlichen Spezies*) am ausgeprägtesten, wenn eine aktive Darmentzündung vorliegt. Eine ähnliche *Dysbiose* wurde aber interessanterweise auch bei gesunden Verwandten von Morbus-Crohn-Patienten gefunden. Bei Patienten der Swiss IBD Cohort Study (SIBDCS) fanden sich Störungen für die Familien der *Lachnospiraceae* und *Ruminococcaceae*, die typischerweise kurzkettige Fettsäuren produzieren, die wiederum anti-entzündliche Wirkungen

haben [2]. Bei IBD kann generell eine *Reduktion der Vielfalt* („reduced diversity“) der Mikrobiota beobachtet werden, eine *diverse* oder *vielfältige* Mikrobiota wird in der Regel als vorteilhaft und *gesund* angesehen [3].

Eine Rolle der intestinalen Mikrobiota bei der Pathogenese des Reizdarmsyndroms („irritable bowel syndrome“, IBS) wurde ebenfalls postuliert. Darüber hinaus scheint die intestinale Mikrobiota auch eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Kolonkarzinomen zu spielen [4]. Es wird vermutet, dass Bestandteile der Darmbakterien oder deren Metabolite einerseits *genotoxischen* Stress induzieren, der genetische und epigenetische Veränderungen in den Darmepithelzellen verursacht und schließlich zur unkontrollierten Proliferation führt, und andererseits aber auch direkt das Immunsystem beeinflussen, was die Tumorentstehung begünstigt. Insbesondere das Bakterium *Fusobacterium nucleatum* scheint beim Kolonkarzinom eine prominente Rolle zu spielen. Eine erhöhte Menge dieses Bakteriums im Stuhl oder Tumorgewebe der betroffenen Patienten ist mit einem erhöhten Risiko für Tumorzidive sowie mit einer schlechteren Prognose der betroffenen Patienten vergesellschaftet. Zudem konnte dieses Bakterium auch in Lebermetastasen von Patienten mit kolorektalem Karzinom nachgewiesen werden. Die genaue pathogenetische Bedeutung dieser Entdeckung ist jedoch noch unklar.

Die „Gut-Liver-Achse“: Das Mikrobiom spielt eine wichtige Rolle bei Lebererkrankungen

Die Leber ist ein zentrales immunologisches Organ, das besonders reich an angeborenen Immunzellen ist und ständig zirkulierenden Nährstoffen und Endotoxinen aus der Darmmikrobiota ausgesetzt ist. Das empfindliche Zusammenspiel zwischen Darm und Leber, die sog. Gut-Liver-Axis, verhindert eine unbeabsichtigte Immunaktivierung gegen ansonsten harmlose Antigene. Das zunehmende Verständnis über die Interaktion von Leber und Darm-Mikrobiota hat zum besseren Verständnis der Pathophysiologie verschiedener, chronischer

Lebererkrankungen beigetragen. Eine intestinale Dysbiose ist mit einer gestörten Darm-Leber-Achse und veränderten Mikrobiota-Profilen bei alkoholischen (ALD), nichtalkoholischen (NAFLD) und autoimmunen Lebererkrankungen assoziiert. Zu den signifikanten Veränderungen gehören (1) eine verstärkte mikrobielle Translokation bei gestörter Darmbarriere sowie (2) die Aktivierung von Immunsignalen und Akkumulation von Toxinen (insbesondere bei ALD und NAFLD) in der Leber. Veränderungen im Darm und in der Leber sind über die Pfortader, den systemischen Kreislauf und den Gallensäurestoffwechsel miteinander verbunden. Schließlich führen chronische Entzündungen in der Leber zur Zirrhose und potenziell zum Leberzellkarzinom [5]. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass zytolytische *E.-faecalis*-Bakterien mit einem schwereren Krankheitsverlauf und erhöhter Sterblichkeit bei Patienten mit alkoholischer Hepatitis assoziiert sind und eine Bakteriophagen-Therapie, welche spezifisch auf zytolytische *E. faecalis* abzielt, eine effektive Behandlung bei ALD darstellt [6].

Kardiovaskuläre und rheumatologische Erkrankungen, die mit einer Veränderung der intestinalen Mikrobiota einhergehen

Eine Dysbiose der intestinalen Mikrobiota wurde auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und anderen rheumatologischen Erkrankungen gefunden [7]. Darüber hinaus findet sich eine Dysbiose bei einer Reihe von kardiovaskulären Erkrankungen. Eine beeinträchtigte Darmbarrierefunktion, gefolgt von einer bakteriellen Translokation und dem Vorhandensein bakterieller Produkte im Kreislauf kann zu Arteriosklerose und chronischer Herzinsuffizienz führen und stellt einen möglichen Therapieansatz für mikrobielle Therapien bei diesen Erkrankungen dar [8]. Eine kürzlich publizierte Studie deutet zudem darauf hin, dass bestimmte Peptide von kommensalen Bakterien eine entzündliche Kardiomyopathie bei genetisch empfänglichen Individuen fördern können. Die Fähigkeit,

kardiotoxische T-Zellen durch Manipulation des Mikrobioms zu inaktivieren, stellt auch hier einen spannenden neuen Therapieansatz dar [9].

Die-Gut-Brain Achse: Veränderungen der intestinalen Mikrobiota bei Erkrankungen des Zentralnervensystems

Eine veränderte Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota wurde bei einem Mausmodell für Depressionen sowie bei Patienten mit depressiven Symptomen gefunden. Unterschiede in der Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota bei Patienten mit Depressionen im Vergleich zu gesunden Personen wurden kürzlich erneut bestätigt. Zudem finden sich charakteristische Veränderungen der intestinalen Mikrobiota bei Erkrankungen des autistischen Formenkreises und der Schizophrenie, bei Patienten mit Angstzuständen und neurodegenerativen Erkrankungen, wie etwa Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer oder der multiplen Sklerose [10].

Das Mikrobiom bei malignen Erkrankungen und Krebs-Immuntherapien

Zahlreiche Studien konnten inzwischen nachweisen, dass Patienten mit malignen Erkrankungen eine veränderte Zusammensetzung ihrer intestinalen Mikrobiota aufweisen. Hierbei scheinen die Mikrobiota-Veränderungen charakteristisch für die einzelnen Tumorarten zu sein. Zudem können in bestimmten Fällen einzelne Bakterienarten auch der Entstehung bestimmter Tumorarten zugeordnet werden, wie zum Beispiel der *Helicobacter pylori* der Pathogenese des Magenkarzinoms.

Der Zusammenhang zwischen den Darmbakterien und dem Tumoraufreten bzw. dem Ansprechen auf bestimmte Tumorthérapien ist beim malignen Melanom besonders gut untersucht. Hier wurde gezeigt, dass intratumorale Bakterien die Antitumor-Immunantwort modulieren bzw. abschwächen. Zudem ist bekannt, dass die Zusammensetzung der Darm-Mikrobiota entscheidet, ob

Schweiz. Gastroenterol. 2021 · 2:104–109 <https://doi.org/10.1007/s43472-021-00046-y>
© Der/die Autor(en) 2021

M. Scharl · G. Rogler

Fäkale Mikrobiota-Transplantation. Bereit für die Klinik?

Zusammenfassung

Das *Mikrobiom* oder die intestinale Mikrobiota ist in den letzten Jahren zunehmend ins wissenschaftliche wie öffentliche Interesse gerückt. Es ist Inhalt einer Vielzahl von Medienberichten und Publikationen. Insbesondere die Rolle des Mikrobioms in der Entstehung verschiedener Erkrankungen sowie die Möglichkeiten, die intestinale Mikrobiota in ihrer Zusammensetzung in therapeutischer Absicht zu beeinflussen, ist von grossem Interesse. Hier rückte in den letzten Jahren

zunehmend die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) in den Fokus, in deren Rahmen der Spenderstuhl einem anderen Patienten verabreicht wird. Die FMT ist inzwischen die Therapie der Wahl für die Behandlung der rezidivierenden *C. difficile*-Kolititis. Einmalig via Koloskopie verabreicht, stellt sie eine sichere und hocheffiziente Therapieform dar. Da das Mikrobiom auch mit zahlreichen anderen Erkrankungen assoziiert ist, wird die FMT auch zur Therapie verschiedener

anderer gastroenterologischer, chronisch-entzündlicher, metabolischer, maligner oder neuropsychiatrischer Erkrankungen erwogen. Hier ist die Datenlage allerdings noch dünn und weitere Forschung ist dringend nötig.

Schlüsselwörter

Fäkale Mikrobiota-Transplantation · Stuhltransplantation · Mikrobiom · *Clostridioides difficile*-Kolititis · Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

La bactériothérapie fécale. Est-elle prête pour l'application clinique?

Résumé

Ces dernières années, le *microbiome* ou microbiote intestinal attire de plus en plus l'intérêt des scientifiques et du public. Il fait l'objet d'une multitude de publications et de rapports dans les médias. En particulier le rôle du microbiome dans le développement de diverses maladies ainsi que les possibilités d'influencer la composition du microbiote intestinal à des fins thérapeutiques sont de grand intérêt. Dans ce domaine, une attention croissante est accordée ces dernières années à la bactériothérapie fécale (en anglais fecal

microbiota transplantation, FMT), dans le cadre de laquelle la matière fécale d'un donneur est greffée à un autre patient. La FMT est désormais le traitement de première intention de la colite récidivante à *C. difficile*. Appliquée une unique fois par coloscopie, elle est un traitement sûr et hautement efficace. Le microbiome étant aussi associé à de nombreuses autres maladies, la FMT est également envisagée pour le traitement de toutes sortes d'autres maladies gastro-entérologiques, inflammatoires chroniques, métaboliques,

malignes ou neuropsychiatriques. Mais là, les données disponibles sont encore maigres et des recherches plus avancées sont urgentement nécessaires.

Mots clés

Bactériothérapie fécale · Greffe fécale · Microbiome · Colite à *Clostridioides difficile* · Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Trapianto di microbiota fecale. Pronto per la pratica clinica?

Riassunto

Negli ultimi anni il *microbioma*, o microbiota intestinale, è stato oggetto di un crescente interesse scientifico e pubblico ed è argomento di un gran numero di relazioni e pubblicazioni dei media. In particolare, il ruolo del microbioma nello sviluppo di varie malattie e alla possibilità di influenzare la composizione del microbiota intestinale con intento terapeutico è di grande rilevanza. A questo riguardo, negli ultimi anni, l'attenzione si è sempre più concentrata sul

trapianto di microbiota fecale (FMT/"fecal microbiota transplant") in cui le feci del donatore vengono somministrate ad un altro paziente. La FMT è diventata la terapia di scelta per il trattamento della colite da *C. difficile* ricorrente. Somministrata una volta tramite colonscopia, è una forma di terapia sicura e molto efficace. Dato che il microbioma è associato anche a numerose altre malattie, la FMT è presa in considerazione pure per la terapia di un'ampia varietà di altre malattie

gastroenterologiche, cronico-infiammatorie, metaboliche, maligne o neuropsichiatriche. Qui, tuttavia, i dati disponibili sono ancora scarsi e occorre urgentemente proseguire la ricerca.

Parole chiave

Trapianto di microbiota fecale · Trapianto fecale · Microbioma · Colite da *Clostridioides difficile* · Malattie infiammatorie croniche intestinali

ein Patient auf die Melanom-Immuntherapie anspricht oder nicht [11].

FMT bei *C. difficile*-Kolititis: Erfolgsquoten, Verabreichung und Caveats

Die Hauptindikation – und gemäss allgemeiner Konsensus-Richtlinien bisher

einzigste klare Indikation – für eine FMT ist die antibiotikarefraktäre *C. diff*-Kolititis. Bei dieser Erkrankung gab es zahlreiche Fallberichte über einen positiven Effekt der FMT. Als richtungsweisend kann jedoch die Studie von Els van Nood aus dem Jahre 2013 gelten [12]. In dieser Studie wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip einer von drei Therapien zuge-

teilt: einer anfänglichen Vancomycin-Behandlung (500 mg oral viermal täglich für 4 Tage), gefolgt von einer Darmspülung und anschließender Infusion einer Lösung aus Spenderstuhl durch eine nasoduodenale Sonde; einer Standard-Vancomycin-Behandlung (500 mg oral viermal täglich für 14 Tage); oder einer Standard-Vancomycin-Behandlung mit Darmspü-

lung ohne Stuhltransplantation. Die Studie musste letztlich nach einer Zwischenanalyse abgebrochen werden, da die Infusion von Spenderstuhl hochsignifikant wirksamer war als die Verwendung von Vancomycin, und es daher ethisch nicht mehr vertretbar schien, Patientengruppen in der randomisierten Studie weiterhin ohne FMT zu behandeln. Von 16 Patienten in der Infusionsgruppe hatten 13 (81 %) nach der ersten Infusion eine komplette Remission der *C.-difficile*-assoziierten Diarrhoe. Die 3 verbleibenden Patienten erhielten eine zweite Infusion mit Fäkalien eines anderen Spenders, wobei bei 2 Patienten eine Heilung eintrat. Eine Ausheilung der *C.-difficile*-Infektion trat bei 4 von 13 Patienten (31 %) auf, die Vancomycin allein erhielten, und bei 3 von 13 Patienten (23 %), die Vancomycin mit Darmspülung erhielten ($p < 0,001$ für beide Vergleiche mit der Infusionsgruppe). Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen zwischen den 3 Studiengruppen beobachtet, mit Ausnahme von leichtem Durchfall und abdominalen Krämpfen in der FMT-Gruppe am Tag der Infusion. Nach der FMT von Spenderstuhl zeigten die Patienten zudem eine erhöhte fäkale Bakteriendiversität, ähnlich wie bei gesunden Spendern, mit einer Zunahme der *Bacteroidetes*-Spezies und der *Clostridium*-Cluster IV und XIVa und einer Abnahme der *Proteobacteria*-Spezies. In der Zwischenzeit konnten diese positiven Ergebnisse in zahlreichen Studien [13] sowie im klinischen Alltag breit verifiziert werden.

In den USA ist die FMT als Behandlungsmethode für die rezidivierende *C.-diff.*-Kolitis inzwischen durch die FDA anerkannt, ebenso ist sie die Therapie der Wahl gemäss zahlreichen europäischen Guidelines.

Eine FMT kann über verschiedene Wege verabreicht werden. Insgesamt scheint die Art der Verabreichung jedoch einen eher geringen Effekt auf die Wirksamkeit der Therapie bei *C.-diff.*-Kolitis zu haben. Die Verabreichung mittels Koloskopie, über eine Duodenalsonde oder in Form von verkapselten FMT-Produkten wiesen jeweils relativ ähnliche Erfolgsraten zwischen 70 % und 95 % auf. Lediglich der Rektalein-

lauf schneidet hier etwas schlechter ab. Statistisch gesehen, scheint jedoch die Verabreichung via Koloskopie am erfolgreichsten zu sein. Zudem scheint die mehrfache Verabreichung einer einfachen Verabreichung auch statistisch etwas überlegen zu sein. Allerdings gilt zu beachten, dass die Erfolgschance einer via Koloskopie verabreichten, einmaligen FMT bereits im Schnitt bei 88 % liegt, sodass insgesamt die einmalige Verabreichung durchaus, auch aus Gründen des Patientenkomfort, favorisiert werden kann. Eine Wiederholung ist im seltenen Fall des Nichtansprechens natürlich möglich und sinnvoll [13].

Die Durchführung einer FMT wird in der Literatur nach verschiedenen Protokollen beschrieben. Aus unserer Erfahrung empfehlen wir aber, dass die Stuhlprobe vom Donor nicht älter als 6 h (gekühlt bei 2–8 °C in einem luftdichten Behälter, nicht einfrieren) sein sollte. Es erfolgt die Verdünnung des Stuhls mit sterilem NaCl 0,9 % oder sterilem Wasser. Die jeweilige Menge ist hier abhängig von der Stuhlkonsistenz, üblicherweise jedoch rund 300 ml. Anschliessend erfolgt eine Homogenisierung mit einem Haushaltsmixer und die Filtrierung durch einen Gazetupfer, Papierfilter, Kaffeefilter, Metallfilter oder ein Sieb, um faserige Bestandteile zu entfernen. Die erhaltene Bakteriensuspension (gewünschte Menge 100–500 ml) sollte dann so bald als möglich via Koloskopie in das rechtsseitige Kolon appliziert werden. Der Empfänger sollte vorgängig eine Darm-lavage wie bei Koloskopie erhalten und die Antibiotikatherapie mindestens 36 h vor FMT gestoppt werden.

Die FMT selbst kann als sicher angesehen werden: In zahlreichen Studien mit mehreren Tausend Studienteilnehmern zeigten sich keine schweren Nebenwirkungen. Die Risiken sind weitgehend auf die Komplikationen der eingesetzten Applikationstechnik beschränkt. Bedenken bei der FMT bestehen darin, dass mit dem fäkalen Mikrobiota-Transplantat eventuell Krankheitserreger übertragen werden könnten. Deshalb ist ein Spenderscreening vor der FMT notwendig. Hierzu gehören beispielsweise (aber nicht ausschliesslich) ein Routinelabor, ein Screening für HIV, Hepatitis A, B und C sowie

eine breite Stuhlbakteriologie. Zu Spätfolgen könnte ggf. die Entwicklung von Infektionskrankheiten oder gar Tumoren bzw. Autoimmunerkrankungen oder eine erhöhte Suszeptibilität für das Reizdarmsyndrom oder Adipositas gehören. Hierzu liegen aber keine entsprechenden Hinweise vor. Um das Risiko einer Übertragung unbekannter Erreger zu minimieren, ist die Auswahl des Spenders von entscheidender Bedeutung. Gewöhnlich kann zunächst im Familien- und Freundeskreis des Empfängers versucht werden, einen Spender zu finden. Potenzielle Spender sollten dann bezüglich möglicher Erkrankungen, ihrer Reiseanamnese, ihrer Sexualanamnese, früherer Operationen oder Bluttransfusionen und anderer Risikofaktoren für übertragbare Erkrankungen befragt werden. Weiterhin sollte der potenzielle Spender auf Autoimmunerkrankungen, metabolische Erkrankungen und Malignome untersucht und die Familienanamnese erhoben werden. Nach der Auswahl werden dann die Blut- und Stuhlproben analysiert. Hinsichtlich Effektivität der FMT scheint das Geschlecht des Spenders keine Rolle zu spielen, eine höhere Ansprechrate der FMT bei Auswahl eines mit dem Empfänger verwandten Spenders konnte jedoch in einer Studie gezeigt werden.

Aktuell ist noch nicht vollständig verstanden, wie genau die FMT wirkt bzw. ob der therapeutische Effekt der FMT tatsächlich auf der Übertragung lebender Bakterien basiert. Da es sich um Darmbakterien handelt, kann davon ausgegangen werden, dass ein signifikanter Anteil dieser obligat anaeroben Bakterien den Kontakt mit Sauerstoff während der Herstellung des Transplantats nicht überlebt. Es ist allerdings gut möglich, dass alleine schon die von bestimmten Bakterien gebildeten Metaboliten ausreichend sind, um den positiven Effekt hervorzurufen und metabolische Profile des Empfängers zu aktivieren. Zudem könnten Bakteriophagen eine Rolle spielen.

FMT bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Während bei Morbus Crohn wohl kein Nutzen belegt ist und entsprechende Studien negativ sind, zeigt sich bei Colitis ul-

cerosa in Metaanalysen ein signifikanter therapeutischer Nutzen einer FMT [14]. Allerdings wirken nur wenige Spender optimal und bisher ist das Geheimnis dieser *Superspender* noch nicht verstanden. Daher wird nun in den meisten Studien der Stuhl von bis zu 7 Spendern für eine FMT kombiniert und eine wiederholte Therapie mit bis zu 40 Einläufen verteilt über 8 Wochen mit der Bakteriensuspension verabreicht. Auch wenn in einigen Studien ein signifikanter Nutzen bei Colitis ulcerosa gezeigt werden konnte, ist das Resultat (27 % Remission vs. 8 % mit Placebo) bezogen auf den grossen Aufwand doch eher enttäuschend. Die mikrobielle Vielfalt nahm mit der FMT im Stuhl zwar zu und hielt auch durchaus an, allerdings scheint hier die klinische Effektivität doch nicht völlig mit der mikrobiellen Vielfalt zu korrelieren. Neue Daten zeigen, dass möglicherweise eine hohe Menge an *Candida* im Darm der Empfänger ein prädiktiver Faktor für das positive Ansprechen auf die FMT bei Colitis-ulcerosa-Patienten sein könnte [15].

FMT beim Reizdarmsyndrom

Es gibt inzwischen einige randomisierte klinische Studien bei Patienten mit Reizdarmsyndrom. Allerdings sind hier die Daten wenig konklusiv, und es ist derzeit schwierig, eine abschliessende Beurteilung zu treffen. In einigen Studien konnte durchaus ein guter Effekt der FMT bei Patienten mit Reizdarmsyndrom nachgewiesen werden, in anderen Studien war die FMT hingegen nahezu völlig wirkungslos. Möglicherweise könnte die FMT eine Therapiealternative bei bestimmten Reizdarmsyndrom-Subgruppen darstellen. In Metaanalysen lässt sich jedoch kein sicherer Effekt bestätigen [16].

FMT bei psychiatrischen Erkrankungen

Bei Patienten mit Autismus konnte in klinischen Studien ein positiver Effekt der FMT gezeigt werden. Für alle weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen existieren bisher lediglich einzelne Case Reports oder Tierstudien [17]. Eine gezielte Mikrobiota-Behandlung könnte zu

Verbesserungen der emotionalen Symptome von Patienten führen, die an Depressionen oder Angstzuständen leiden. Es gibt Hinweise darauf, dass Probiotika einen Einfluss auf die Aktivität des Nervus vagus haben. Dieser Effekt ist jedoch individuell sehr variabel.

FMT bei Graft-vs.-Host-Disease

Die allogene hämatopoetische Zelltransplantation (HCT) ist eine wichtige Therapieoption in der Behandlung hämatologischer Malignome, allerdings kann die HCT zu einer schweren Graft-versus-Host-Disease (GvHD) führen, die verschiedene Organe einschliesslich des Darms betrifft. Die FMT zeigten sich in einigen kleineren Fallserien als erfolgversprechende Therapieoption in der Behandlung der intestinalen GvHD. Insbesondere die Studie von van Lier et al. konnte jedoch deutlich nachweisen, dass eine allogene FMT die Symptome der intestinalen GvHD lindern kann. Innerhalb eines Monats nach der Behandlung verschwand die intestinale GvHD und die mikrobielle Diversität des Darms war bei 10 von 15 Studienteilnehmern wiederhergestellt [18]. Obwohl nun eine Bestätigung in größeren Studien erforderlich ist, könnte die allogene FMT eine vielversprechende Behandlung für intestinale GvHD sein.

FMT bei malignem Melanom

Zwei kürzlich in *Science* publizierte Proof-of-concept-Studien konnten erstmals den Nutzen einer FMT bei Patienten mit einer malignen Erkrankung nachweisen. In beiden Studien wurden Patienten mit metastasiertem Melanom, welche initial nicht auf eine Therapie mit Krebs-Immuntherapien ansprachen, der Stuhl von Patienten mittels FMT verabreicht, die sehr gut auf eine solche Therapie angesprochen hatten. In beiden kleinen Studien war bei 30–40 % der Patienten ein Ansprechen dieser initialen Nonresponder auf die erneute Melanom-Immuntherapie nachzuweisen [19, 20].

Zusammenfassung

Wir haben eben erst begonnen, die Bedeutung unserer Darm-Mikrobiota für unsere Gesundheit und die Pathophysiologie einer Vielzahl von Erkrankungen zu verstehen. Eine Reihe von Erkrankungen wurde mit einem *Ungleichgewicht* oder einer *Dysbiose* der intestinalen Mikrobiota in Verbindung gebracht, was prinzipiell die Möglichkeit eröffnet, dass sich diese Erkrankungen durch eine FMT bzw. eine gezielte Modulation der intestinalen Mikrobiota behandeln lassen. Bisher sind die Ergebnisse häufig deskriptiv, was den Mangel eines kausal-funktionalen Verständnisses widerspiegelt. Ein vielversprechender Hinweis darauf, dass in Zukunft Mikrobiota-Therapien möglich sein könnten, ist der klinische Erfolg der FMT für rezidivierende *C.-diff.*-Kolitis, welche bereits heute die Therapie der Wahl für diese Erkrankung darstellt. Die FMT als Therapie für eine Vielzahl weiterer Erkrankungen wird derzeit in klinischen Studien untersucht und deren Ergebnisse könnten in den kommenden Jahren eine völlig neue Perspektive der medizinischen Therapien eröffnen.

Take-home message

Veränderungen der intestinalen Mikrobiota werden bei einer Vielzahl von gastrointestinalen, chronisch-entzündlichen, metabolischen, malignen und neuropsychiatrischen Krankheiten gefunden. Die therapeutische Modulation der intestinalen Mikrobiota mittels FMT ist bereits jetzt die Therapie der Wahl bei rezidivierender *C.-diff.*-Kolitis. In Zukunft könnte die, idealerweise gezielte, Mikrobiom-Modulation eine wichtige Rolle in der Therapie vieler dieser Erkrankungen spielen. In Ausnahmefällen kann sie aufgrund des limitierten Nebenwirkungsrisikos schon heute bedacht werden. Die Durchführung sollte jedoch auf erfahrene Zentren beschränkt bleiben oder im Rahmen von klinischen Studien erfolgen. Am UniversitätsSpital Zürich haben wir hierzu nun eine spezielle Mikrobiom-Sprechstunde etabliert.

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.
Michael Scharl**
Klinik für Gastroenterologie
und Hepatologie,
UniversitätsSpital Zürich,
Universität Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich,
Schweiz
michel.scharl@usz.ch

Funding. Open access funding provided by University of Zurich

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Scharl und G. Rogler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG et al (2018) Current understanding of the human microbiome. *Nat Med* 24:392–400
- Yilmaz B, Juillerat P, Oyas O et al (2019) Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease. *Nat Med* 25:323–336
- Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM (2020) The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 145:16–27
- Tilg H, Adolph TE, Gerner RR et al (2018) The intestinal microbiota in colorectal cancer. *Cancer Cell* 33:954–964
- Wang R, Tang R, Li B et al (2021) Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol Immunol* 18:4–17
- Duan Y, Llorente C, Lang S et al (2019) Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature* 575:505–511
- Manasson J, Blank RB, Scher JU (2020) The microbiome in rheumatology: where are we and where should we go? *Ann Rheum Dis* 79:727–733
- Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL (2020) Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circ Res* 127:553–570
- Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, De Martin A et al (2019) Microbiota-derived peptide mimics drive lethal inflammatory cardiomyopathy. *Science* 366:881–886
- Morais LH, Schreiber HL, Mazmanian SK (2021) The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nat Rev Microbiol* 19:241–255
- Xavier JB, Young VB, Skufca J et al (2020) The cancer microbiome: distinguishing direct and indirect effects requires a systemic view. *Trends Cancer* 6:192–204
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al (2013) Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 368:407–415
- Baunwall SMD, Lee MM, Eriksen MK et al (2020) Faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: an updated systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 29–30:100642
- Lam WC, Zhao C, Ma WJ et al (2019) The clinical and steroid-free remission of fecal microbiota transplantation to patients with ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2019:1287493
- Leonardi I, Paramsothy S, Doron I et al (2020) Fungal Trans-kingdom dynamics linked to responsiveness to fecal Microbiota transplantation (FMT) therapy in ulcerative colitis. *Cell Host Microbe* 27:823–829e3
- Xu D, Chen VL, Steiner CA et al (2019) Efficacy of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 114:1043–1050
- Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong PRC et al (2020) Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. *Front Cell Infect Microbiol* 10:98
- van Lier YF, Davids M, Haverkate NJE et al (2020) Donor fecal microbiota transplantation ameliorates intestinal graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Sci Transl Med* 12(556):eaa8926. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aa8926>
- Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G et al (2021) Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 371:602–609
- Davar D, Dzutsev AK, McCulloch JA et al (2021) Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients. *Science* 371:595–602

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Lesetipp

Update Magenkarzinom

Das Magenkarzinom ist weltweit die dritthäufigste Ursache krebserregender Todesfälle nach Lungen- und kolorektalem Karzinom. Wie in anderen Indus-

trienationen ist zwar auch in Deutschland seit Jahrzehnten ein stetiger Rückgang der Erkrankungs- und Sterberaten zu beobachten. Dennoch ist trotz leitliniengerechter Chirurgie die Prognose oftmals schlecht, da das Magenkarzinom dazu tendiert, bereits in frühen Stadien zu metastasieren. Das Leitthema „Update Magenkarzinom“ in *Der Chirurg* 06/2021 bietet Ihnen fundierte Einblicke in aktuelle Therapiemöglichkeiten mit innovativen Aspekten von klinischer Relevanz.

- Neoadjuvante und perioperative Therapie
- Rekonstruktionen nach Gastrektomie
- Therapieoptionen beim oligometastasierten Magenkarzinom
- Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
- Stellenwert der minimal-invasiven Gastrektomie

Suchen Sie noch mehr zum Thema?

Mit e.Med – den maßgeschneiderten Fortbildungsabos von Springer Medizin – haben Sie Zugriff auf alle Inhalte von SpringerMedizin.de. Sie können schnell und komfortabel in den für Sie relevanten Zeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos zu e.Med finden Sie auf springermedizin.de unter „Abos“