



Medizinische Universität Graz



STUHLTRANSPLANTATION

ao Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer

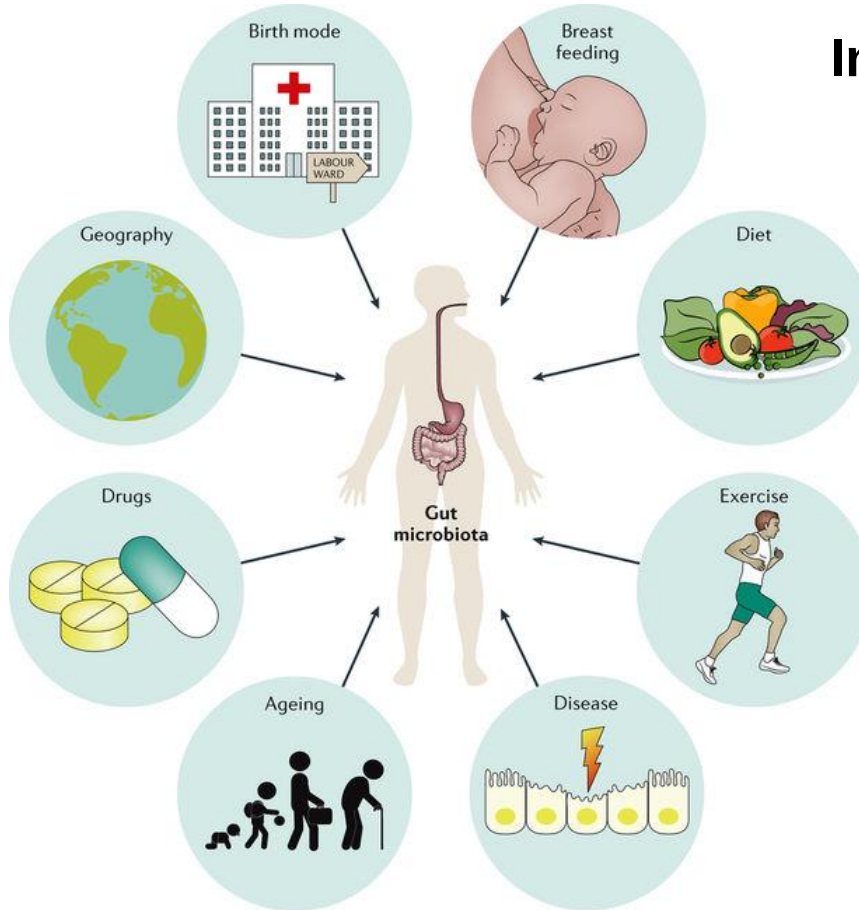
Theodor Escherich Labor für Mikrobiomforschung

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

IVEPA Jahrestagung, Graz 16.6.2023



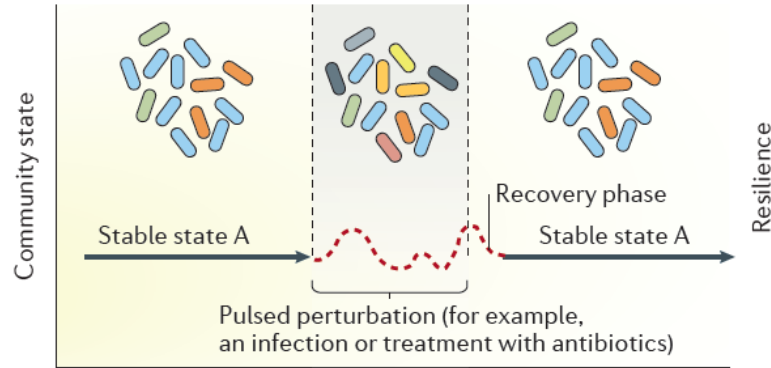


Intestinales Mikrobiom (Darmflora)

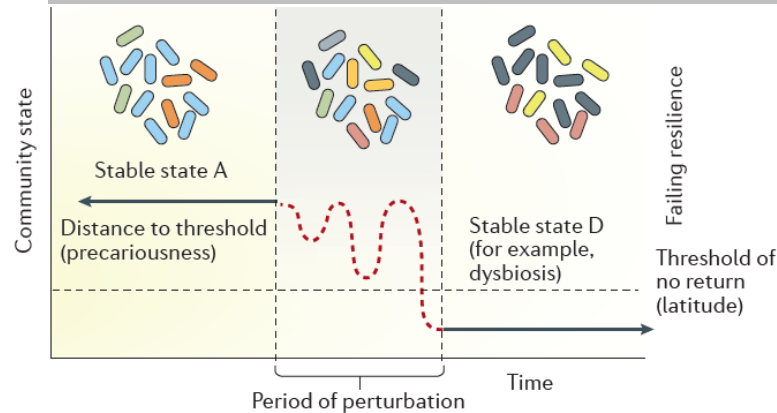
- 10^{14} (100 Billionen) Bakterien
- Archaeen, Pilze, Viren
- 500-2000 Arten in jedem Menschen
- Große interindividuelle Unterschiede
- Großteil lange unbekannt

Reaktionen des Mikrobioms auf externe Störungen

1. Rückkehr zur Ausgangslage

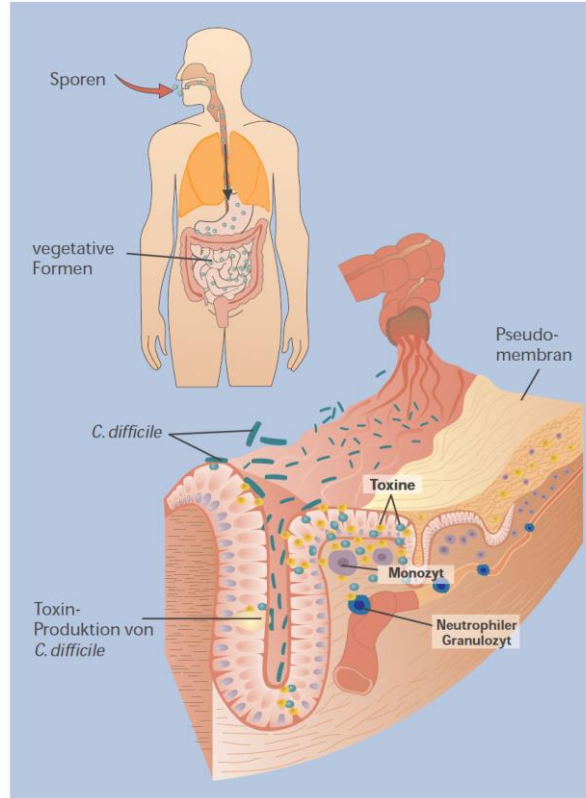


2. Übergang in Dysbiose

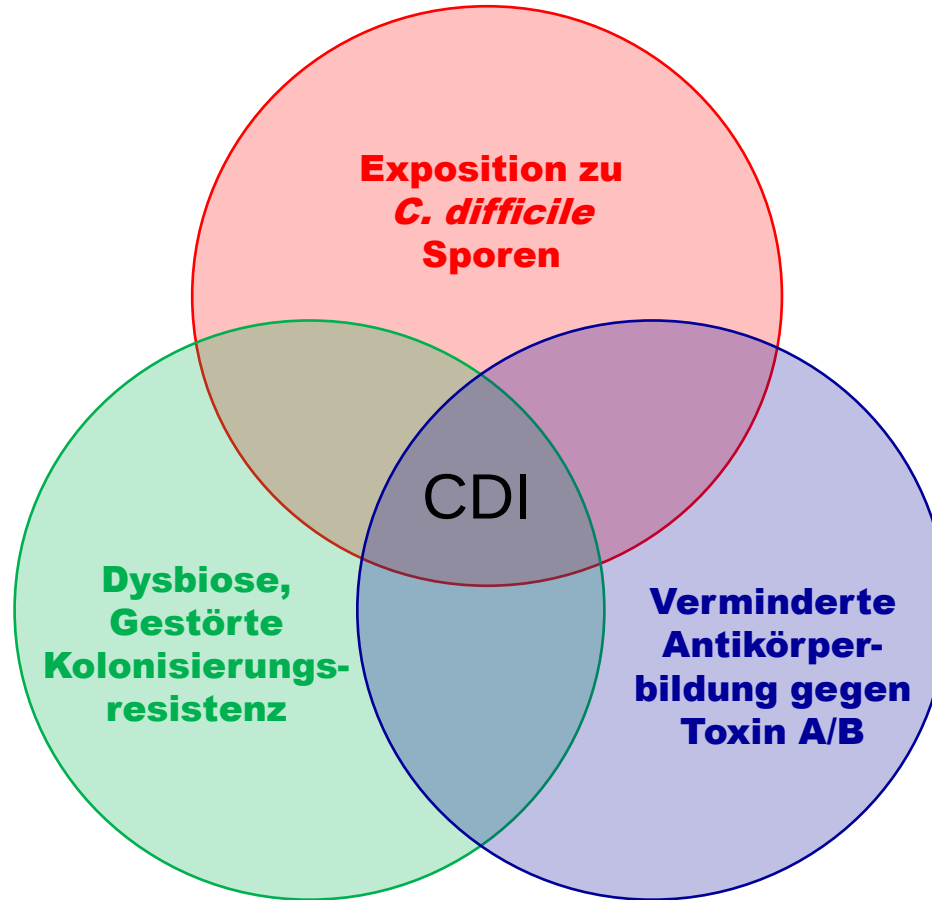


Clostridioides (Clostridium) difficile Infektion (CDI)

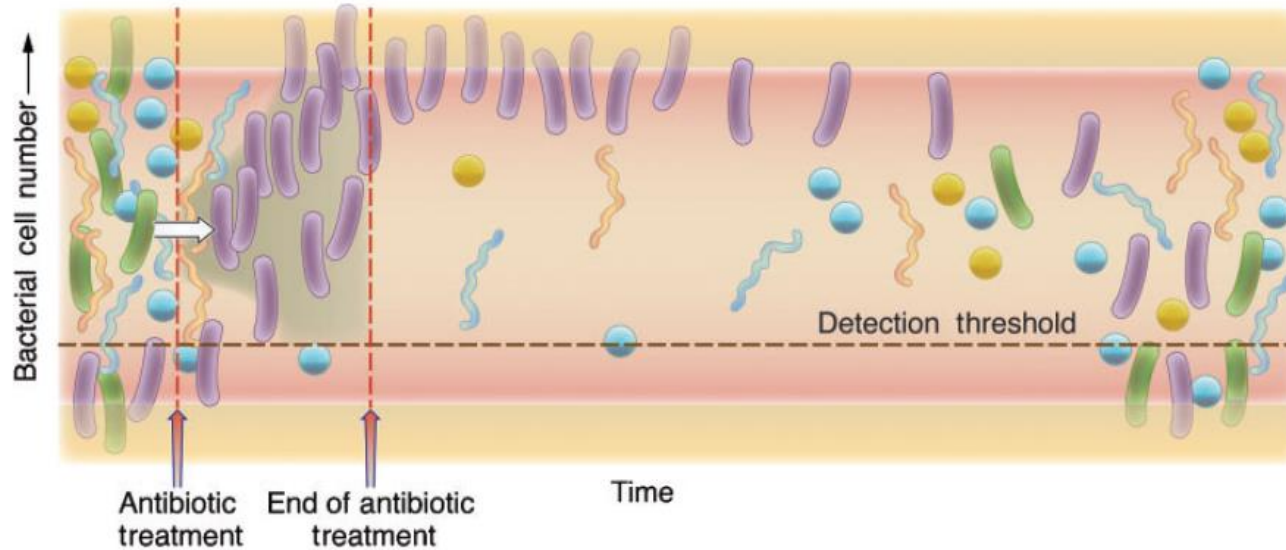
- Häufigste bakterielle Infektion in entwickelten Ländern
- Ursache häufig Antibiotikatherapie
- Standardtherapie
 - Metronidazol
 - Vancomycin
 - Fidaxomicin
- 20-30% Rezidive nach Therapie
 - oft mehrfach
 - schwierig in der Behandlung



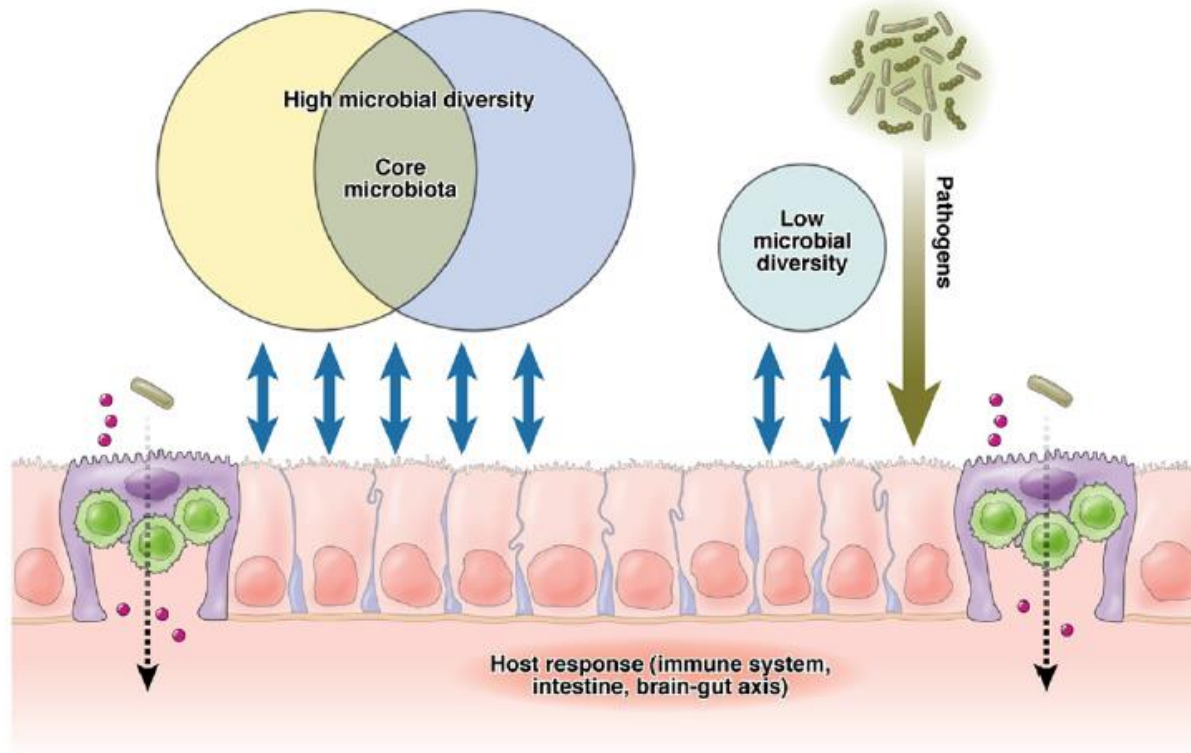
Risikofaktoren für die *C. difficile* Infektion



Dysbiose nach Antibiotikatherapie



Dysbiose und Kolonisierungsresistenz gegenüber Pathogenen

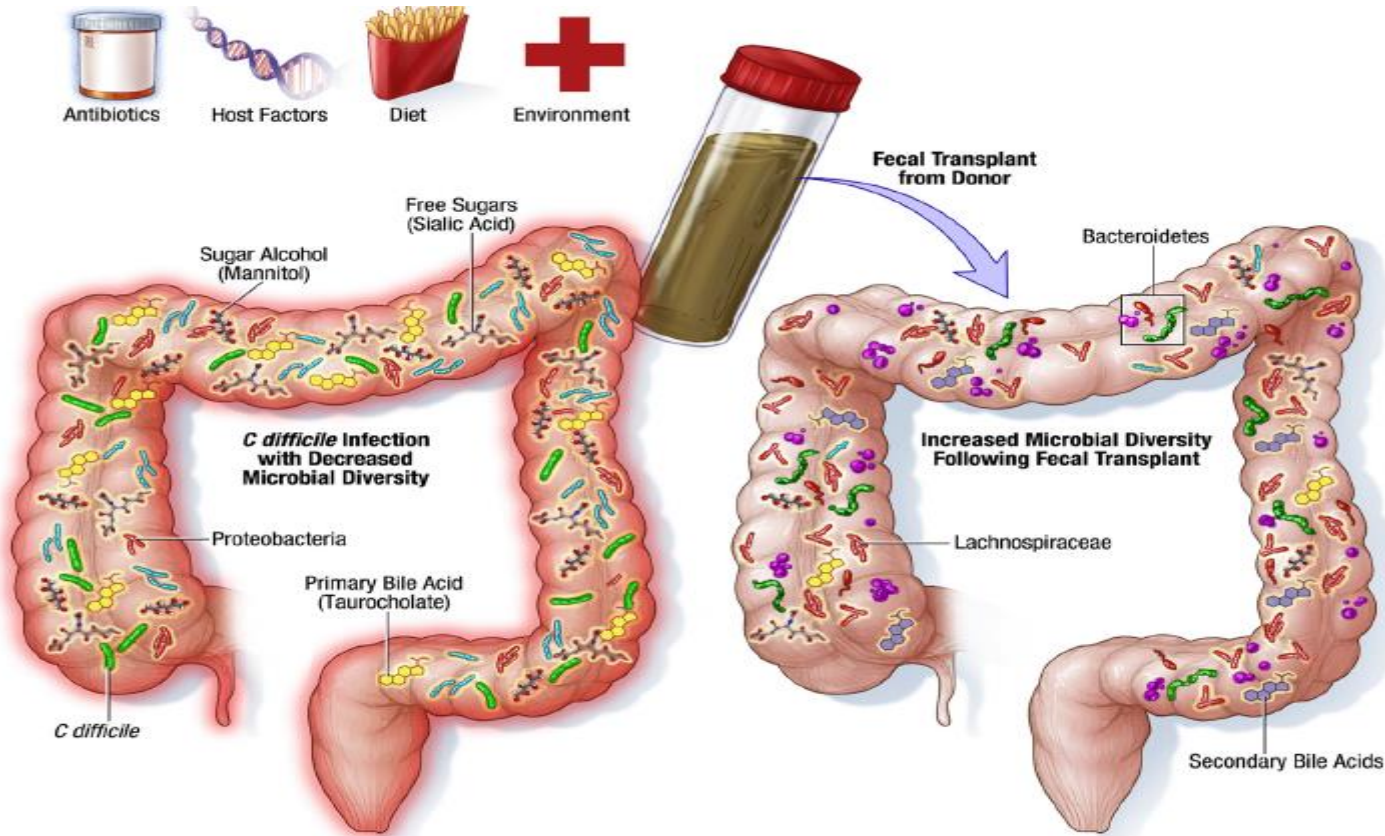


Stuhltransplantation – Fäkale Mikrobiota Transplantation (FMT)



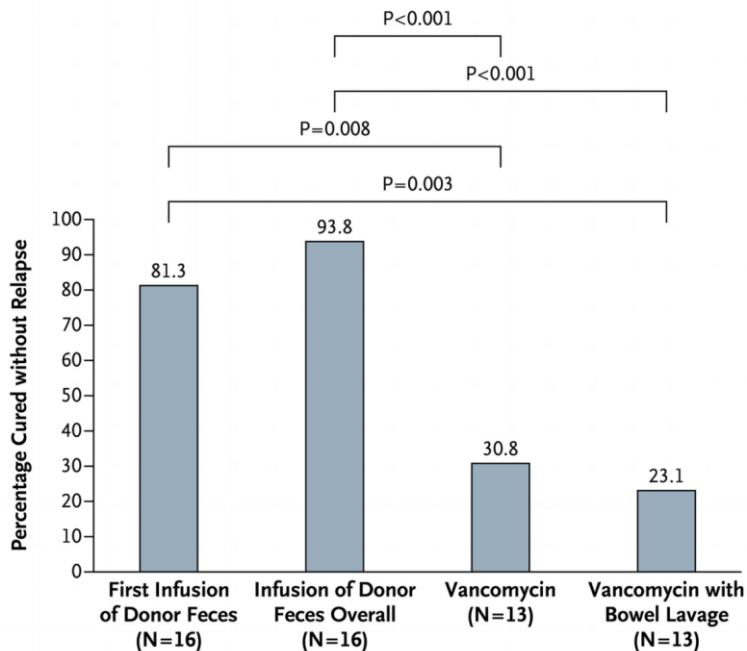
- **Definition:** Übertragung von Stuhl und damit Stuhlmikroorganismen eines Gesunden in den Darm eines Erkrankten
- Ziel: Wiederherstellung eines gestörten intestinalen Mikrobioms

Wirkungsmechanismen der Stuhltransplantation



Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent
Clostridium difficile

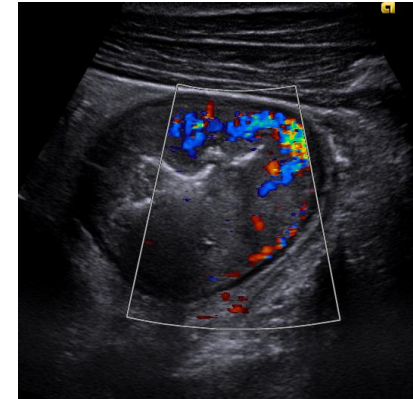
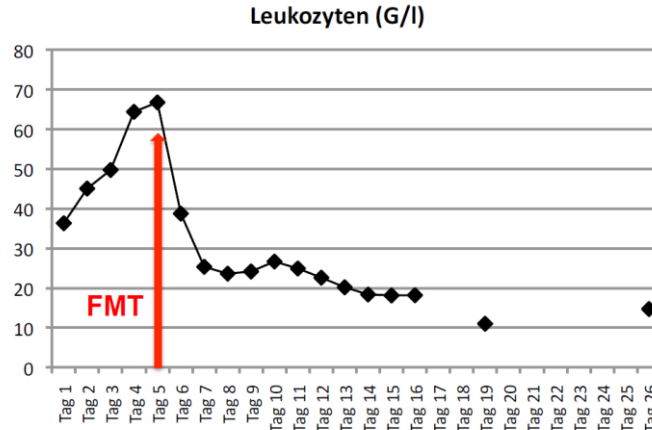
Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D.,
Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D.,
Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D.,
Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.



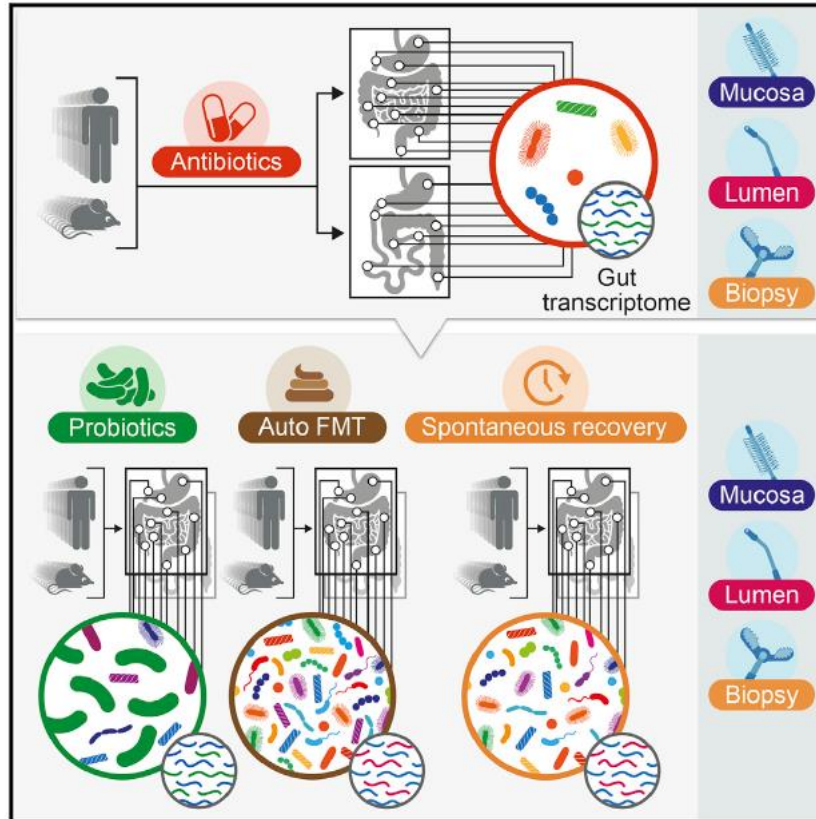
- 7 randomisierte kontrollierte geblindete Studien zeigen die überlegene Wirksamkeit der FMT bei rekurrerender CDI gegenüber Placebo
 - > 2000 Patienten publiziert
- Klinische Heilungsrate: 86-95%
 - Manche Patienten benötigen 2te FMT
- Applikation über Kapseln ähnlich effektiv wie endoskopische Applikation
- Wenig kurzfristige Nebenwirkungen
 - Häufig: Symptome eines Reizdarmsyndroms (IBS)
 - Fallberichte über mögliche Übertragung von Infektionen (Noroviren, multiresistente Keime)
 - Mögliche Nebenwirkungen durch Applikationsart – Aspirationspneumonie bei oberer GI Applikation
 - Meisten Nebenwirkung durch Grunderkrankung bedingt (multimorbide Pat.)
 - FMT scheint auch bei Patienten mit Immunsuppression sicher zu sein

FMT bei fulminanter *C. difficile* Infektion

- 21j Mann mit Zystischer Fibrose und CDI nach Antibiotikatherapie für Lungeninfektion
- Kein Ansprechen auf Vancomycin >72 h
 - Zeichen einer Peritonitis und Ileus
- FMT über Koloskop in das Sigma
- Deutliche Verbesserung der CDI nach 1 Tag, Spitalsentlassung nach 21 Tagen

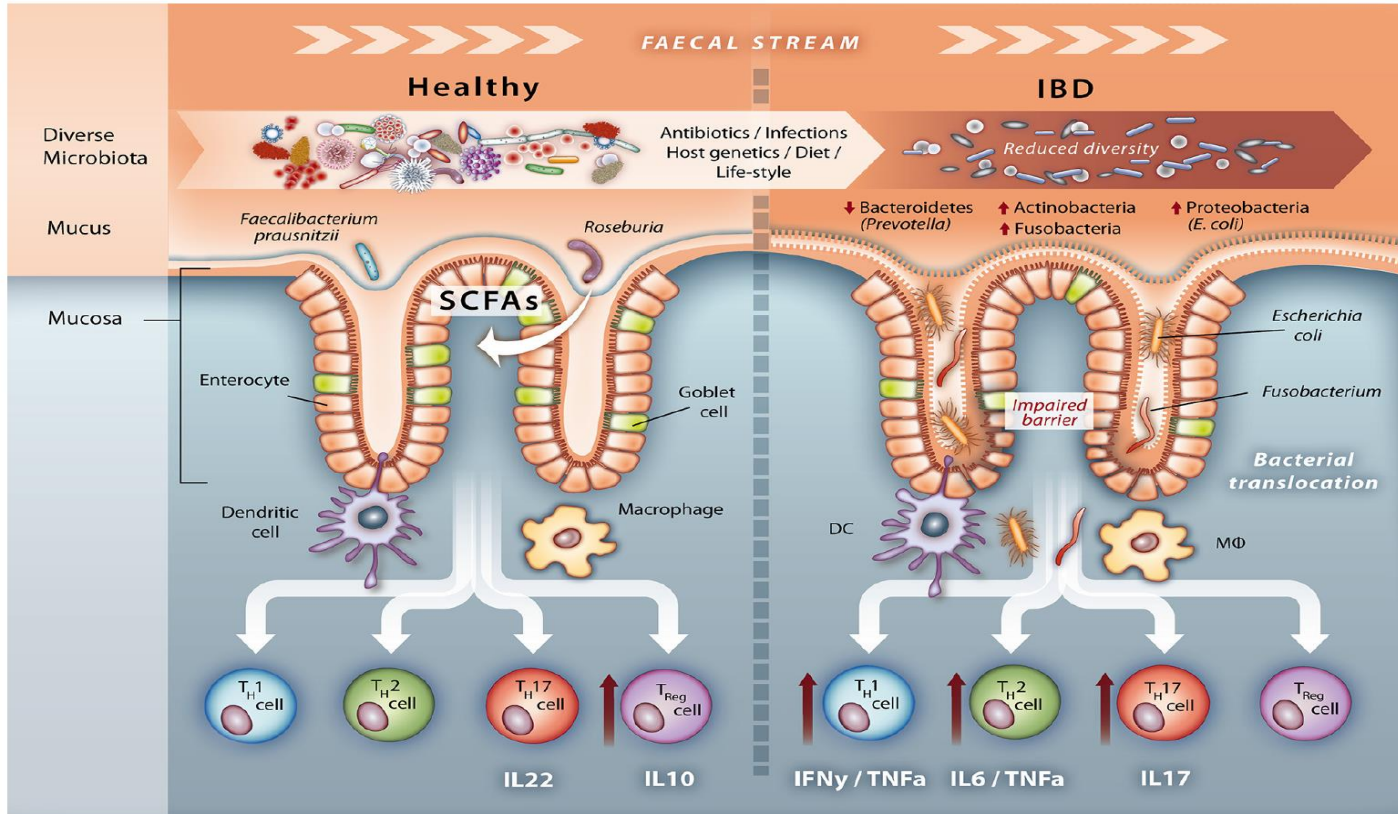


Probiotika inhibieren die spontane Regeneration des intestinalen Mikrobioms nach Antibiotikatherapie



- Verlängerung und Inhibierung der spontanen Mikrobiom Rekonstitution nach Antibiotikatherapie durch Multi-Spezies Probiotikum
- Dieser Effekt beruht zum Teil auf lösliche Faktoren die von *Lactobacillus spp.* sezerniert werden
- Im Gegensatz dazu beschleunigt die autologe fäkale Mikrobiom Transplantation (aFMT) die Rekonstitution des Mikrobioms

Dysbiose und Immunsystem - mögliche Rolle in der Pathogenese von Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)



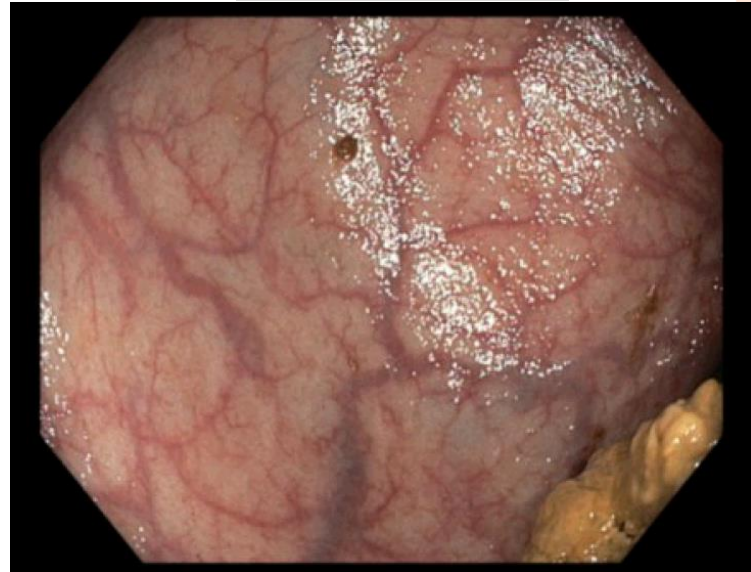
35 jährige Patientin mit aktiver Colitis ulzerosa

- Laufende Therapie: Vedolizumab seit 7 Monaten
- Vorthapien: Adalimumab, Infliximab, Tofacitinib, Azathioprin, 5-ASA
- Mayo Score: 10 (baseline); nach 5 maliger FMT: 1

Vor FMT

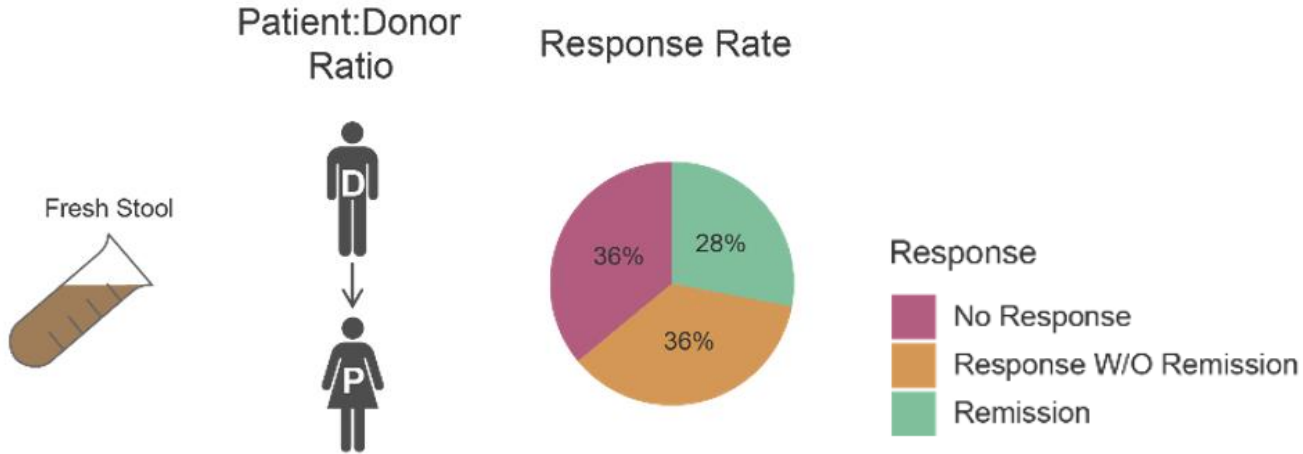


Nach 5x FMT

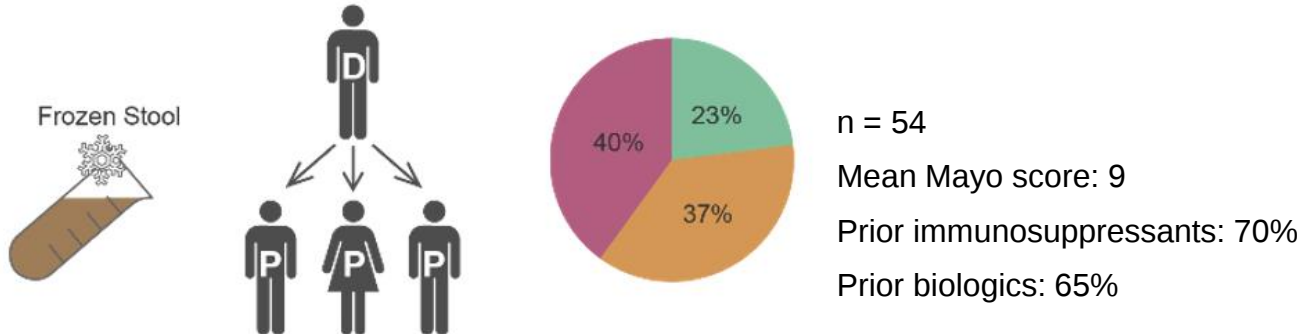


FMT bei aktiver therapierefraktärer Colitis ulzerosa - Studiendaten aus Graz

FMT 1

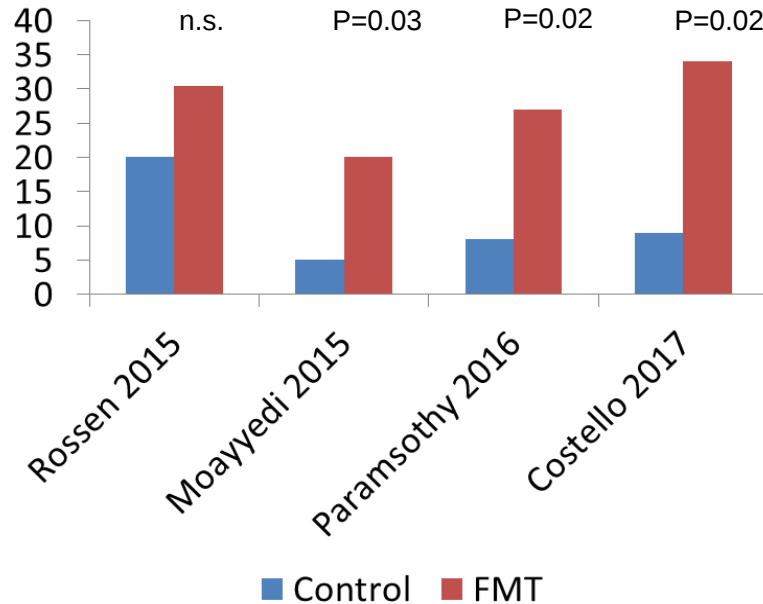


FMT 2



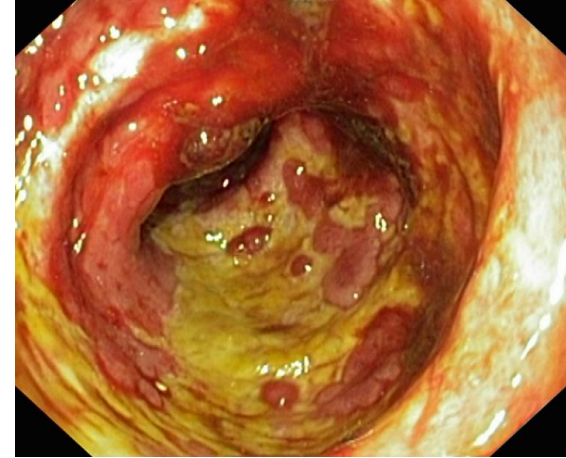
FMT bei aktiver Colitis ulzerosa: Randomisierte Studien

Remissionsrate nach FMT

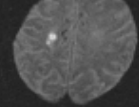


- **Remissionsraten nach FMT: 24-37%**
- 3 von 4 Studien FMT signifikant besser als im Vergleich zu Placebo
- Unterschiedliche Kontrollgruppen (autologe FMT, unterschiedliches FMT-Placebo)
- Unterschiedliche Protokolle (Art der FMT, Applikationsroute, Wiederholung)

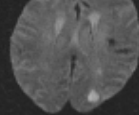
Patientin mit ischämischer Kolitis auf Intensivstation



StudyDate: 2014.09.02
StudyTime: 08:37:11

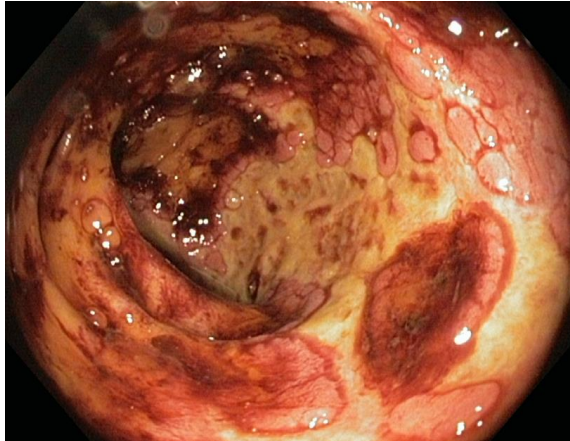


StudyDate: 2014.09.02
StudyTime: 08:37:11

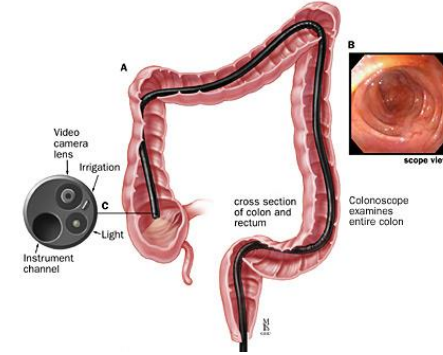


Patientin mit ischämischer Kolitis

56x

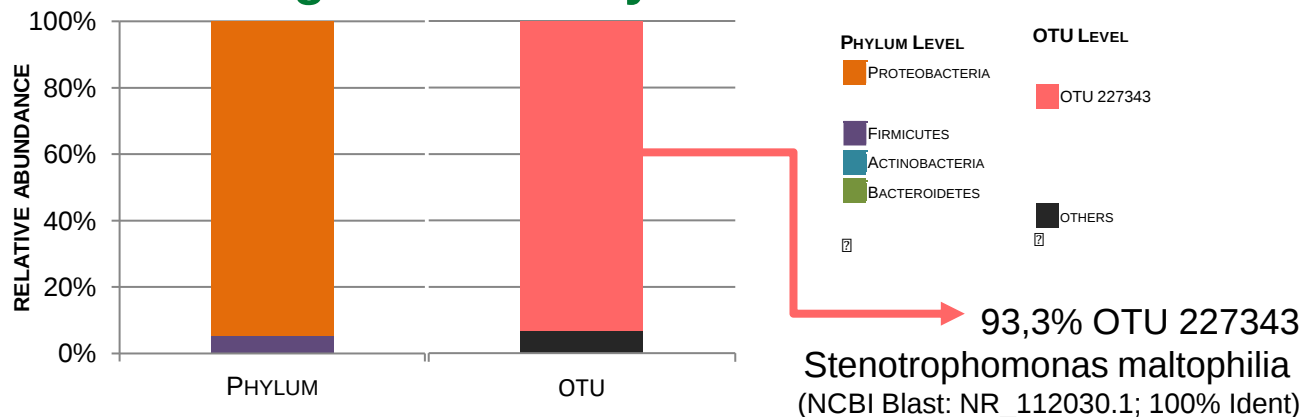


11x

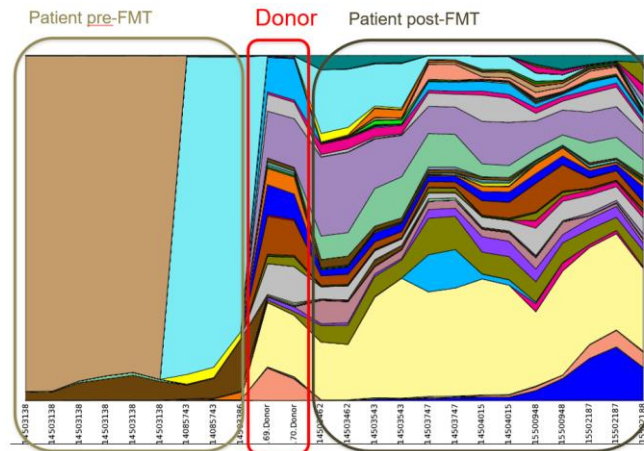


- Initial Sepsis mit ischämischer Colitis und Insult
- Behandlung mit multiplen Antibiotika
 - Piperacillin/Tazobactam, Meropenem, Tigecyclin
- Persistenz der ischämischen Colitis über 6 Wochen
- Im der CT-Angiographie normale Blutversorgung des Kolons
- Keine Verbesserung auf Antibiotika und Steroide
- Kolektomie diskutiert aber wegen hoher OP-Mortalität nicht durchgeführt

Diagnostische Stuhl-Mikrobiom Analyse (16S rRNA) zeigt schwere Dysbiose



- Indikation zur FMT – compassionate use
- Dramatische Verbesserung des Zustands der Patientin
- Keine weiteren Bluttransfusionen nach FMT notwendig
- Entlassung nach 2 Wochen in Rehab-Zentrum und nach 6 Wochen nach Hause
- Bei Kontrollendoskopie nur kleines Ulcus und asymptotische Stenose nachweisbar



FMT - mögliche andere Indikationen



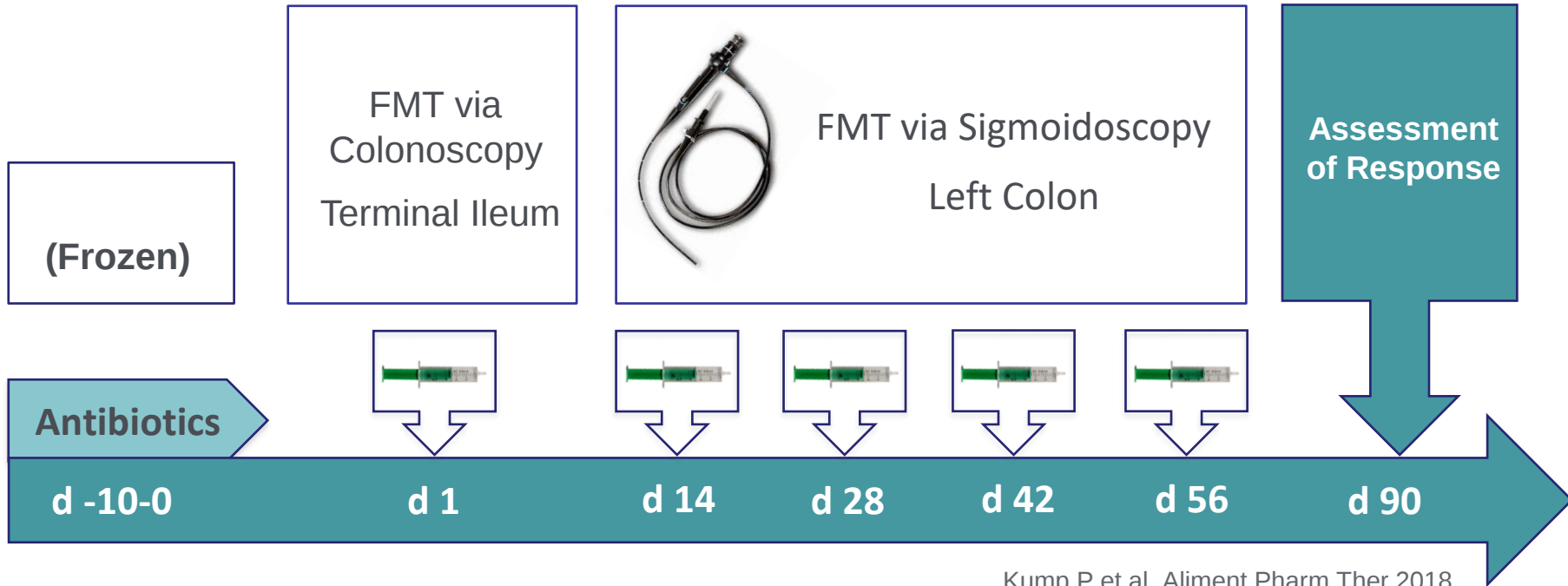
Wirksamkeit in kleine Fallserien

- Morbus Crohn
- Refraktäre Zöliakie
- Checkpoint Inhibitor induzierte Colitis
- Hepatische Enzephalopathie
- Dekolonisation von multiresistenten Bakterien
- Graft versus Host Erkrankung des Darms
- Reizdarmsyndrom
- Verbessertes Therapieansprechen auf onkologische Immuntherapien

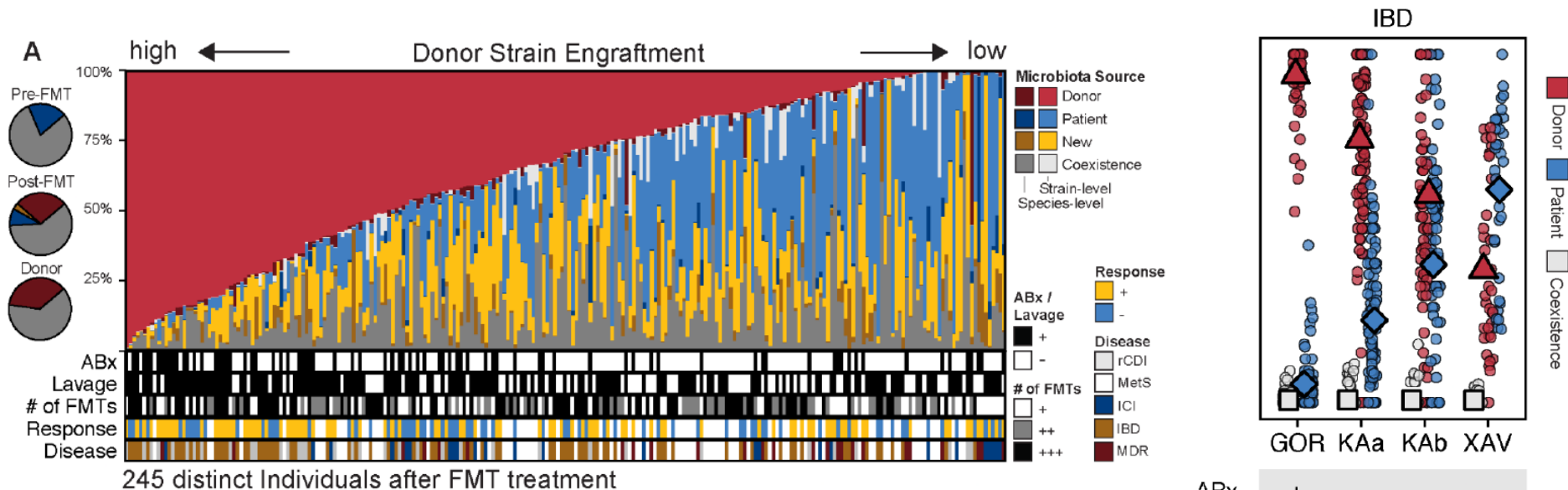
Bisher fehlende Daten zur Wirksamkeit

- Adipositas
- Multiple Sklerose

FMT Protokoll Graz



Kolonisierung durch Donormikrobioms nach FMT



Metagenom Auswertung mittels Strain-Tracking

245 Pat. mit FMT für unterschiedliche Indikationen (CED, CDI, metabolisches Syndrom, Besiedelung mit multiresistenten Keimen, Immuncheckpoint Inhibitor Therapie)

ABx	+	-	-	-
Lavage	+	+	-	+
# of FMTs	+++	+++	+++	+
Route	C	C/E	E	C

Schwere Nebenwirkungen der FMT – Übertragung von Infektionen

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

The New York Times

BRIEF REPORT

Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant

Zachariah DeFilipp, M.D., Patricia P. Bloom, M.D., Mariam Torre
Michael K. Mansour, M.D., Ph.D., Mohamad R.A. Sater, I
Miriam H. Huntley, Ph.D., Sarah Turbett, M.D., Raymond T. Ch
Yi-Bin Chen, M.D., and Elizabeth L. Hohmann, M.D.

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* Transmission via Fecal Microbiota Transplant

Caroline Zellmer,¹ Mohamad R. A. Sater,² Miriam H. Huntley,² Majdi
Osman,¹ Scott W. Olesen,¹ and Bharat Ramakrishna¹

¹OpenBiome, Cambridge, Massachusetts, USA, and ²Day Zero Diagnostics, Allston,
Massachusetts, USA

Fecal Transplant Is Linked to a Patient's Death, the F.D.A. Warns

Agency said two patients received donated stool that had
not been screened for drug-resistant germs, leading it to halt
trials until researchers prove proper testing procedures
are in place.

- 2 Patienten mit Sepsis durch Übertragungen von ESBL *E. coli* durch FMT mit einem Todesfall (multimorbider Pat. mit FMT direkt vor Stammzelltransplantation und Neutropenie)
- 7 Patienten mit Kolonisierung durch STEC (5 Pat. hatten Diarrhoe)

DeFilipp Z et al N Engl J Med 2019;381:2043-50.
Zellmer et al. Clin Infect Dis 2021;72(11):e876-e880

- **Langzeitsicherheitsdaten**

- 609 Pat. mit FMT Behandlung (23% CED Patienten)
- Kurzfristig ist Durchfall und Obstipation eine häufige Nebenwirkung
- 3,7 Jahre Follow Up nach FMT
- 10% Gewichtszunahme
- 12% Infektion (im Mittel 29 Monate nach FMT, alle ohne kausalen Zusammenhang)

- **Daten bei immunsupprimierten Patienten**

- Fallserie von 80 Patienten mit Immunsuppression (inkl. Organtransplantation oder HSCT)
- Keine Übertragung von Infektionen

Zusammenfassung Stuhltransplantation - FMT

- ✓ Etablierte beste Therapie bei rekurrerender *Clostridioides difficile* Infektion (CDI) die von in internationalen Fachgesellschaften empfohlen wird
- ✓ Wirksamkeit bei aktiver therapierefraktärer Colitis ulzerosa
 - Sollte nach wie vor in klinischen Studien durchgeführt werden
 - Richtiges FMT Protokoll? Richtiger Patient für FMT?
 - Nebenwirkungen – Sicherheitsdaten – Vergleich zur immunsuppressiven Therapie bei CED
- ✓ Wirksamkeit bei allen anderen Indikation noch nicht für die klinische Routine etabliert
 - Vielversprechende Indikationen: Checkpoint Inhibitor induzierte Colitis, Träger multiresistenter Keime, GVHD