



Stuhltransplantation

P. Kump

Klinische Abteilung für Gastroenterologie

Klinik für Innere Medizin

Medizinische Universität Graz

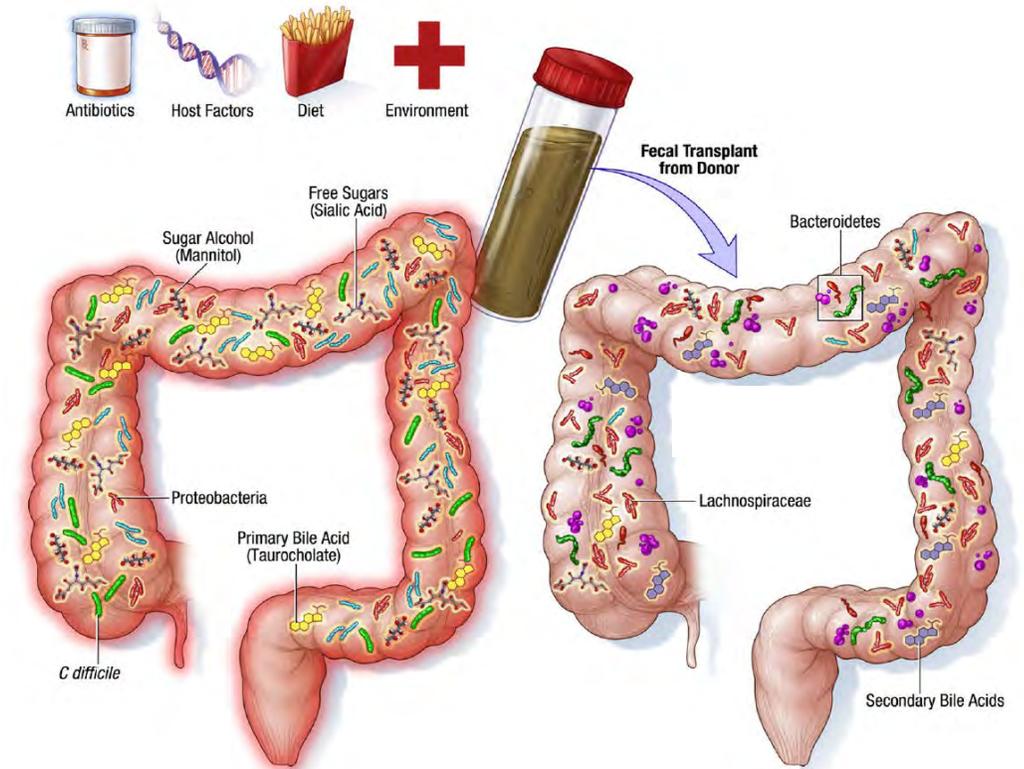


Agenda

- Was gibt's Neues bei FMT für rezidivierende *Clostridium difficile* Infektion:
 - Evidenz
 - Technik
 - Virom
- FMT für chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Wo stehen wir?
 - Colitis ulcerosa
 - Morbus Crohn
- FMT für funktionelle gastrointestinale Erkrankungen: Top oder Flop?

Quraishi M.N. 2017:
Systematischer Review mit Meta-Analyse:

- 37 Studien (7 RCTs, 30 Fallserien)
- n = 1973
- Klinische Heilungsrate 92% (95%CI 89%-94%)



Änderung des Mikrobioms durch FMT

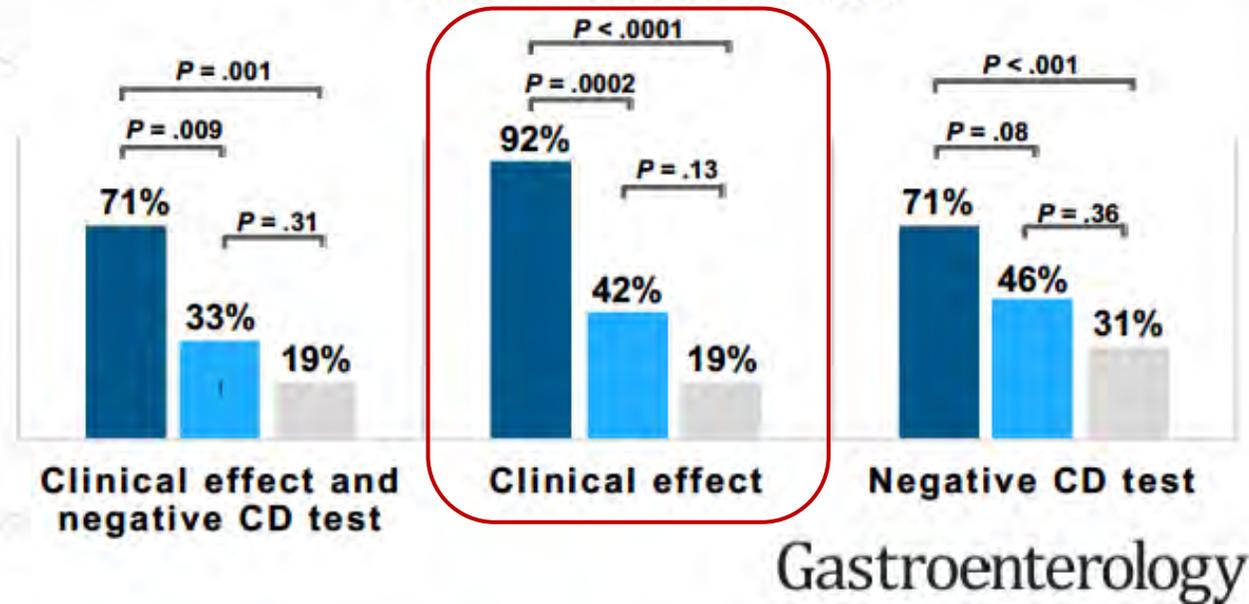
Fecal microbiota transplantation (FMT) vs fidaxomicin vs vancomycin for recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI)

OPEN LABEL, SINGLE-CENTER, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

64 patients with rCDI



Week 8 resolution rates



FMT bei rCDI –egal wie?



Medizinische Universität Graz



	Studien (n)	Patienten (n)	β	95% CI Lb	95% CI Ub	P-Wert
Studien Design	15	1153				
• Prospektive Fallserie						
• RCT			0.085	-0.975	1.144	0.875
• Restrospektive Fallserie			-0.915	-1.598	-0.231	0.009
Studien Setting	15	1153				

	Studien (n)	Patienten (n)	β	95% CI Lb	95% CI Ub	P-Wert
Applikationsart	11	743				
• Kapsel						
• Duodenal			-1.145	-2.214	-0.076	0.039
• Coloskopisch			0.965	0.376	1.555	0.006
• Einläufe			-0.030	-1.500	1.441	0.963

• Unterer vs oberer GI Trakt			0.945	-0.323	2.212	0.126
Applikationsart	11	743				
• Kapsel						
• Duodenal			-1.145	-2.214	-0.076	0.039
• Coloskopisch			0.965	0.376	1.555	0.006
• Einläufe			-0.030	-1.500	1.441	0.963

Verkapselung von Stuhl



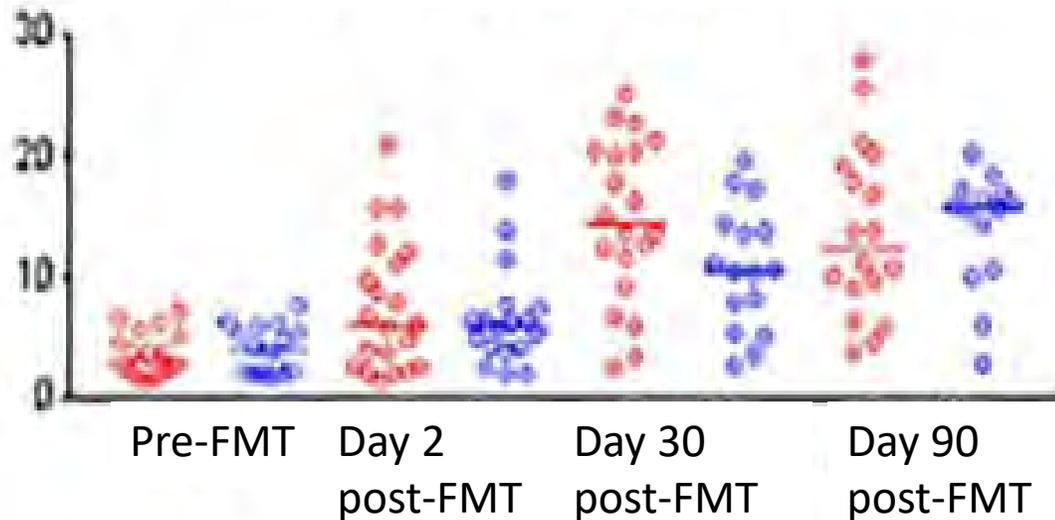
Wirksamkeit von Stuhleinläufen und Stuhlkapseln ist vergleichbar



- Heilungsrate Kapsel 26/31 (84%) vs
- Heilungsrate Einlauf 30/34 (88%)

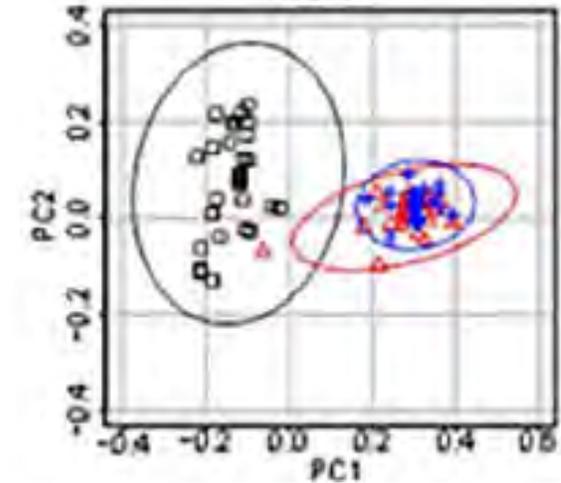
Donor
Pat - Frozen enema
Pat - Encapsulated fecal microbiota product

Inverse Simpson diversity score

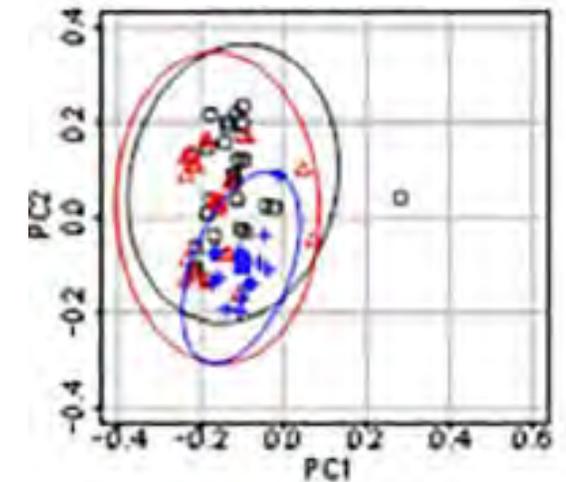


Pat - Frozen enema
Pat - Encapsulated fecal microbiota product

Pre-FMT



Day 90 post-FMT



- Zentralisierung des Donor Screenings und der Aufarbeitung des Stuhlspende
- Gefrorener Spenderstuhl kann verschiedenen Krankenhäusern zu Verfügung gestellt werden
- Reduktion der Screeningkosten für Spender durch Mehrfachspende
- Verbesserte Verfügbarkeit und Qualitätsstandards

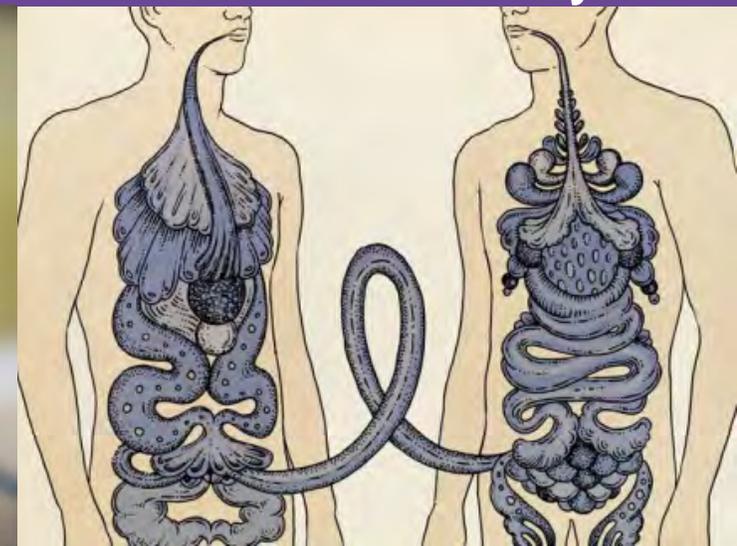
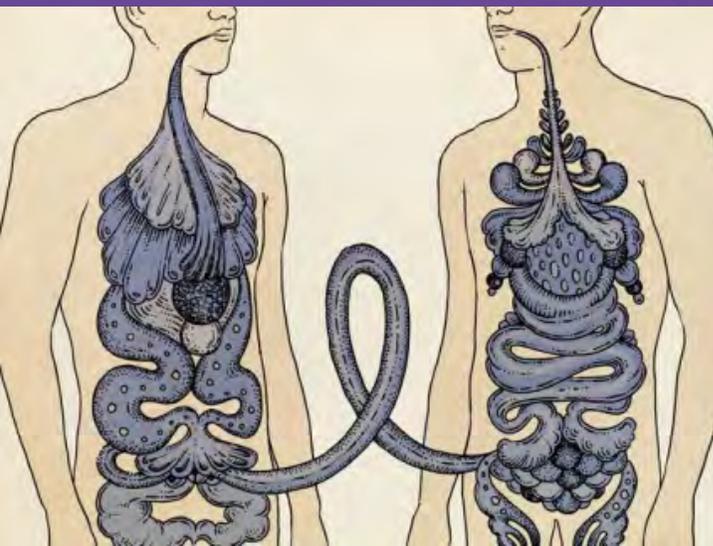
Verhinderung von do-it-yourself procedures.....



Stool Banking Safe and Cost effective FMT

courtesy of Chris Mulder

UEG Activity



Patienten:

Immunosupprimierte Patienten mit rCDI n=5

Stuhlpräparation:

- 50g Stuhl mit 500ml NaCl vermischt
- Zentrifugiert
- 3x durch Cellulosepapier filtriert

Stuhlapplikation

Applikation über die Nasojejunalsonde

**Steriles fäkales
Filtrat (FF)**

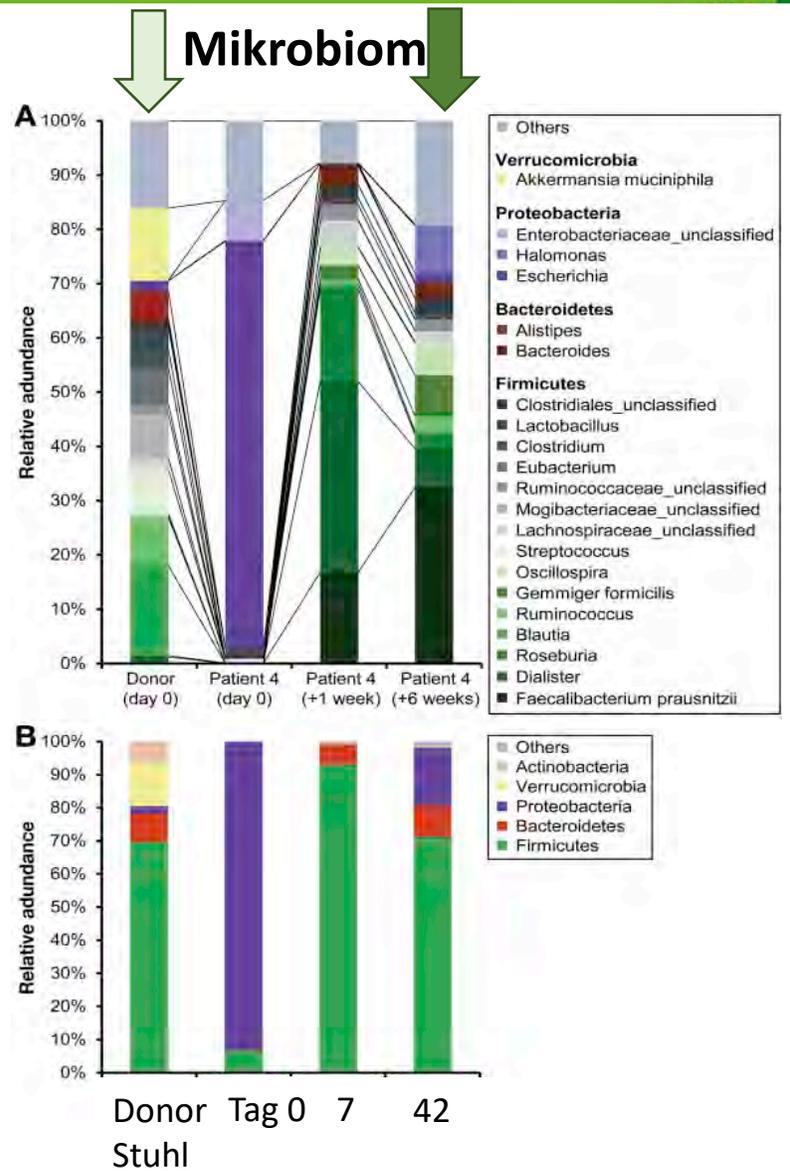
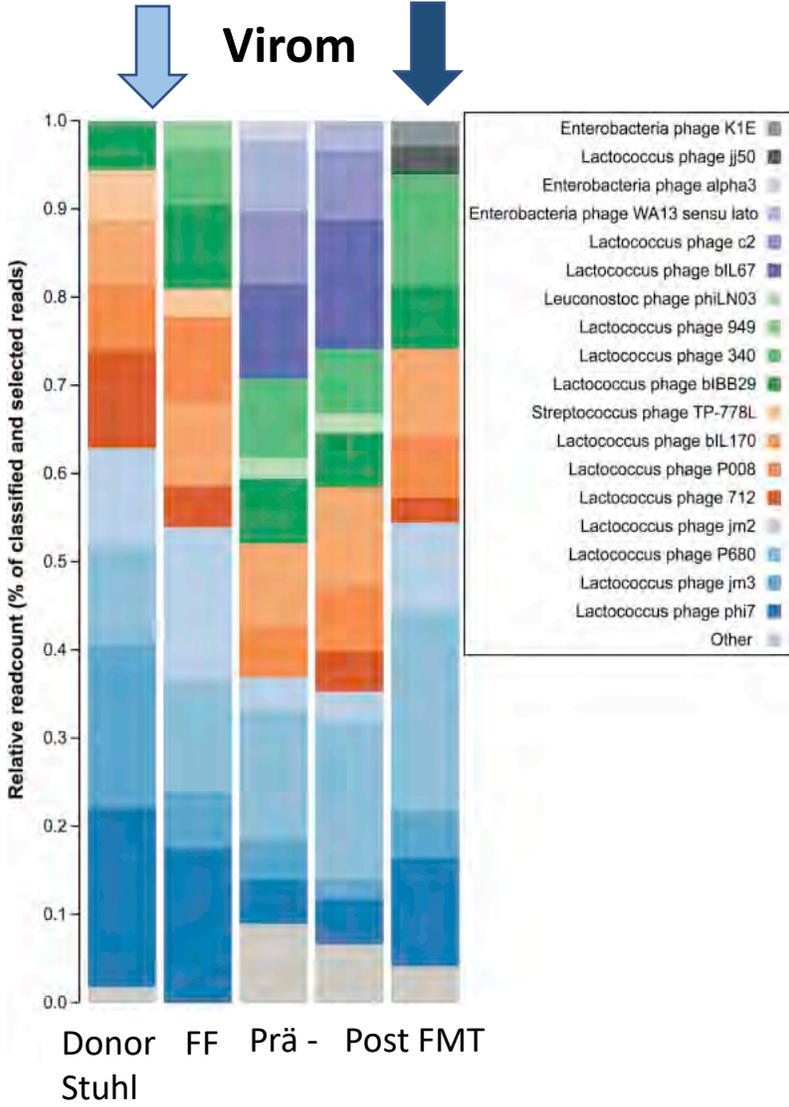
bakterieller DNA
Bakterielle Metaboliten

Bakteriophagen

Ergebnis

100% Remission

Tranplantation des Viroms und Phagosoms ist erfolgreich

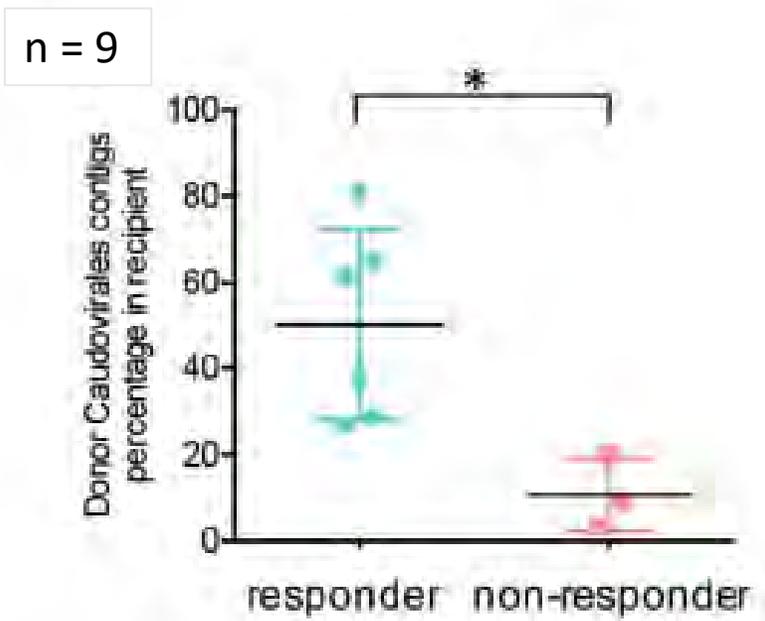


Positiv-prädiktive Faktoren: Donor-Bacteriophagen

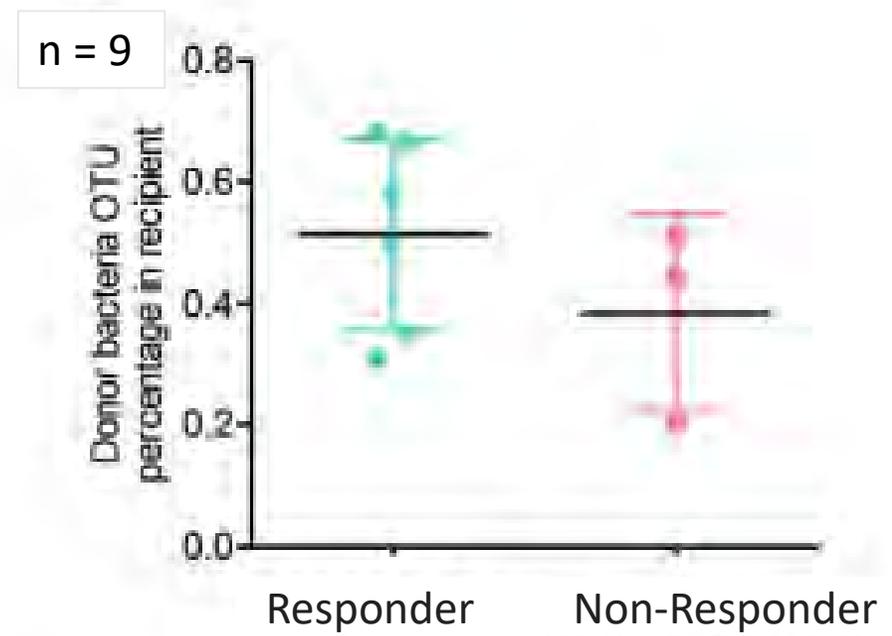


- In rCDI besteht zusätzliche virale Dysbiose.
- Ansprechen auf FMT ist mit einer hohen viralen Diversität im Spender Virom assoziiert.

Donor Caudovirales contigs % in Empfängern



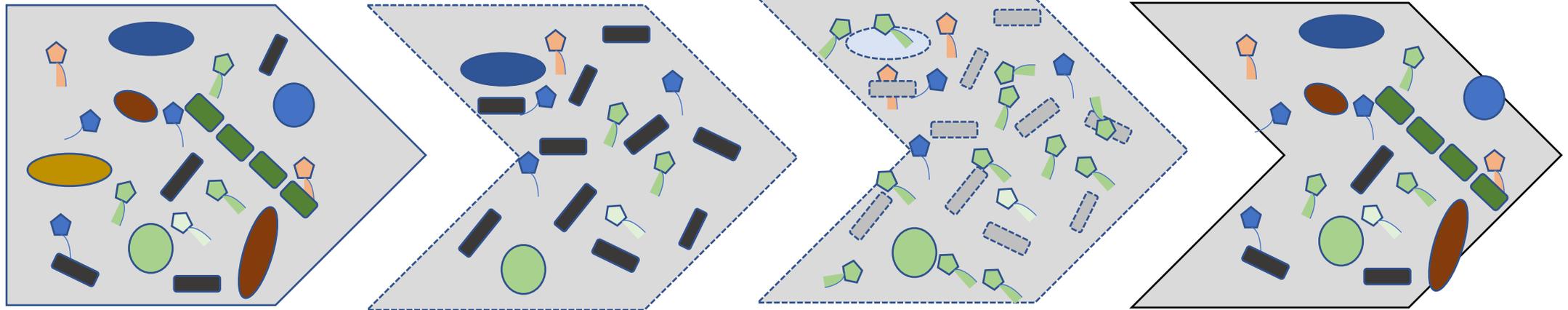
Donor Bakterien OTU % in Empfängern



„Kill the winner“ Hypothese:



- Phagen erhalten durch gezielte bakterielle Lyse das mikrobielle Gleichgewicht.



Vielfältige Mikrobiota

Proliferation einer Spezies

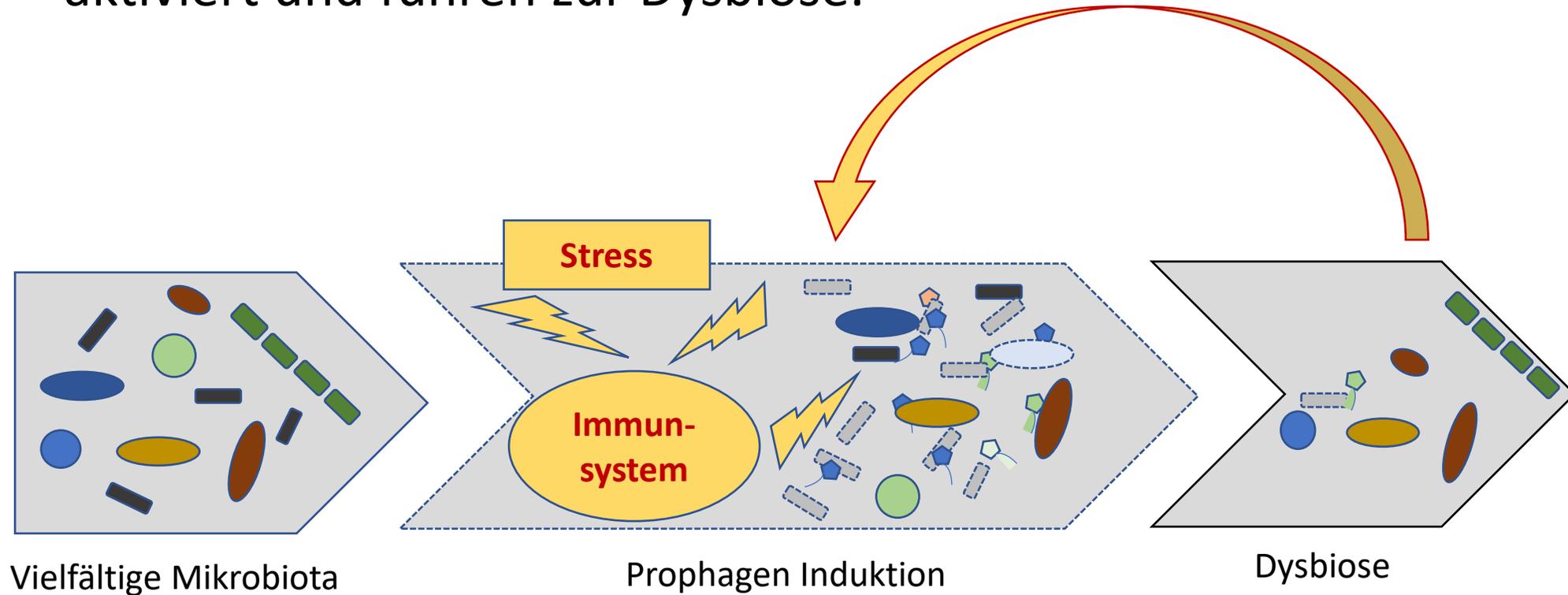
Bakterien Lyse durch
Phagen

Neues Gleichgewicht

Hypothese der „Genetischen Zeitbombe“



- Prophagen im Inneren der Bakterien werden durch Stress aktiviert und führen zur Dysbiose.





Agenda

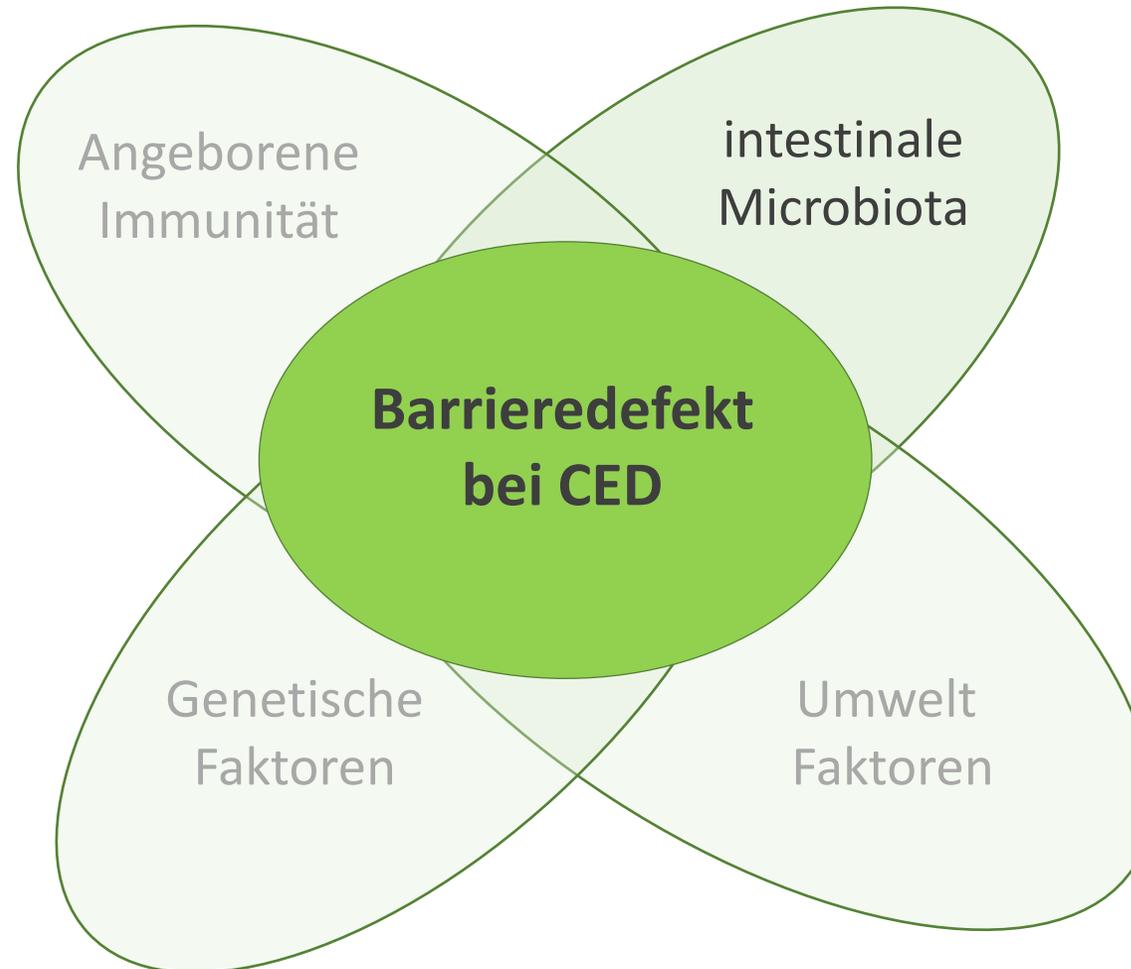
- Was gibt's Neues bei FMT für rezidivierende *Clostridium difficile* Infektion:
 - Evidenz
 - Technik
 - Virom
- FMT für chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Wo stehen wir?
 - Colitis ulcerosa
 - Morbus Crohn
- FMT für funktionelle gastrointestinale Erkrankungen: Top oder Flop?

- Empfehlungen NUR zur rezidivierenden und schweren *Clostridium difficile* Infektion (rCDI).
- Alle anderen Indikationen nur im Rahmen von klinischen Studien



The European FMT Working Group

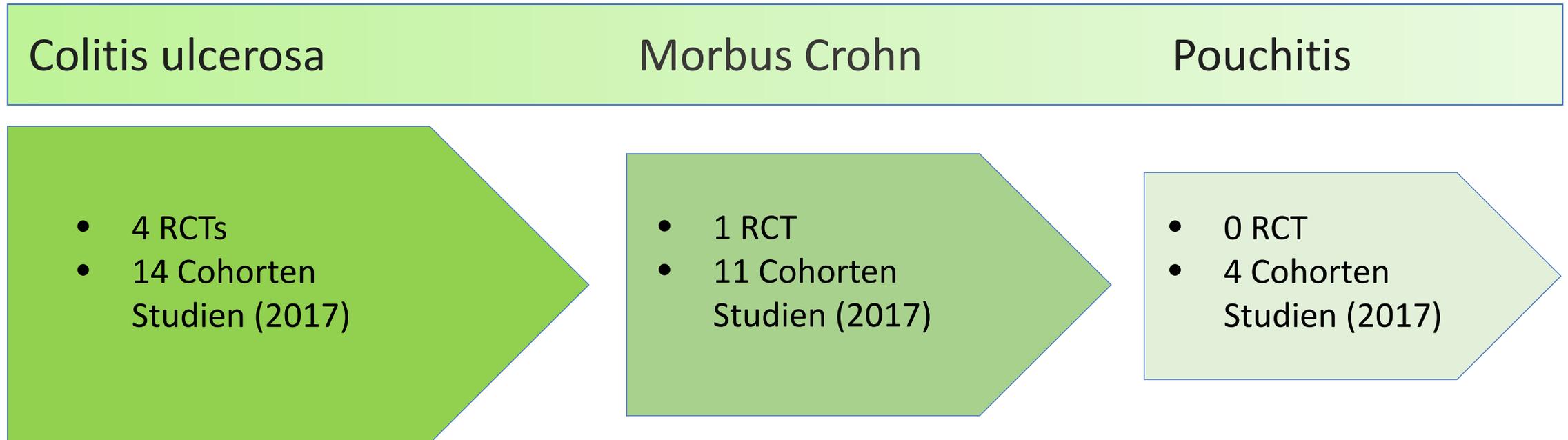
Pathogenetische Faktoren bei CED



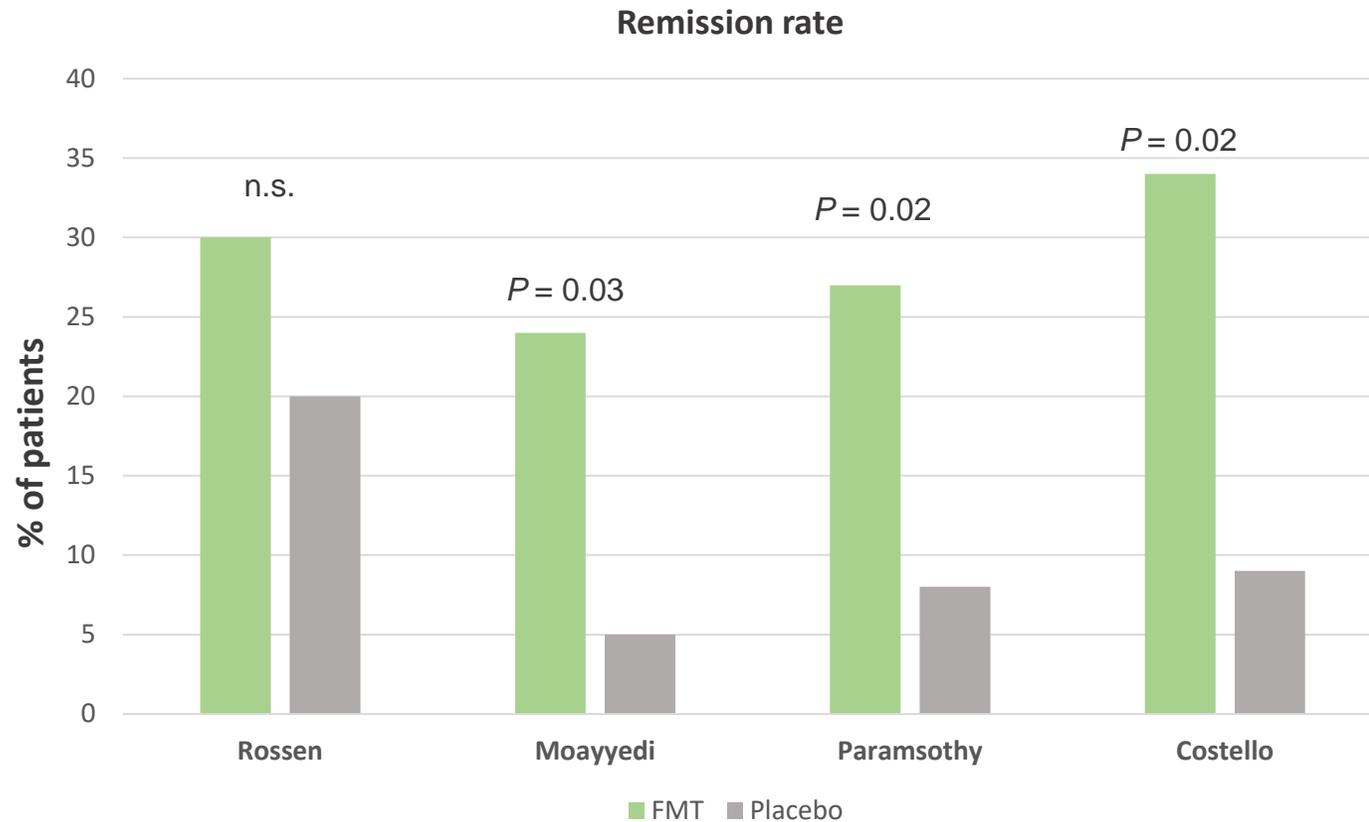
↓ alpha diversity

↑ Gammaproteobacteria

Evidence für FMT bei CED



Ergebnisse der RCTs für FMT bei CU



Remissionsraten: 24-34%

- Rossen, Gastroenterology 2015: 7/23 (30%) vs 5/25 (20%)
- Moayyedi, Gastroenterology 2015: 9/38 (24%) vs 2/37 (5%)
- Paramsothy, Lancet 2017: 11/41 (27%) vs 3/40 (8%)
- Costello, J Crohns Colitis 2017: 12/35 (34%) vs 3/34 (9%)

Sicherheit: FMT bei UC Patienten

Severe adverse events



Infektiöse Ereignisse:

- *Clostridium difficile* Infektion (Costello 2017, Moayyedi 2015),
- Schwere CMV Infektion (Rossen 2015)
- Pneumonie (Costello 2017)
- Aspiration und bilaterale Pneumonie nach oberer GI FMT (Vermeire 2016)
- Rectalabszess nach Einläufen (FMT +Placebo) (Moayyedi 2015)
- Fieber und CRP, v.a. FMT via oberen GI Trakt (Angelberger 2013, Goyal 2016, Vermeire 2016)

Andere:

- abdominelle Perforation (Damman 2015)
- V.. a. akutes Abdomen (Rossen 2015)
- Exacerbation der CU (Paramsothy 2017, Costello 2017)
- Diagnoseänderung in Morbus Crohn) (Moayyedi 2015)
- Zervix Karzinom (Rossen 2015)

Prognostisch ungünstiges Mikrobiom bei CU Patienten VOR FMT:

- Rossen et al.: Bacteroidetes, Proteobacteria;
- Paramsothy et al.: *Fusobacterium* spp, *Sutterella* spp.

Prognostisch günstiges Mikrobiom NACH FMT bei CU Patienten:

- Rossen et al.: Clostridium cluster IV (incl *Faecalibacterium prausnitzii*), XIVa;
- Paramsothy et al.: *Barnesiella* spp , *Parabacteroides* spp, Clostridium cluster IV, *Ruminococcus* spp.

Prädiktive Faktoren für Ansprechen bei CU: Spender Mikrobiom



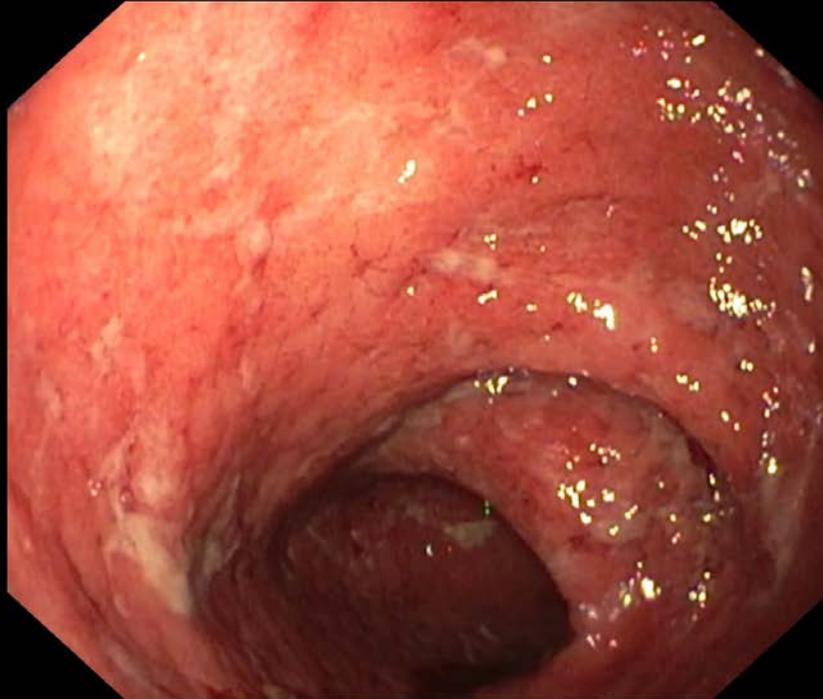
Super Donor B:

- Moayyedi et al.: *Lachnospiraceae*, *Ruminococcus*

Spender Mikrobiom beeinflusst die Remissionsraten :

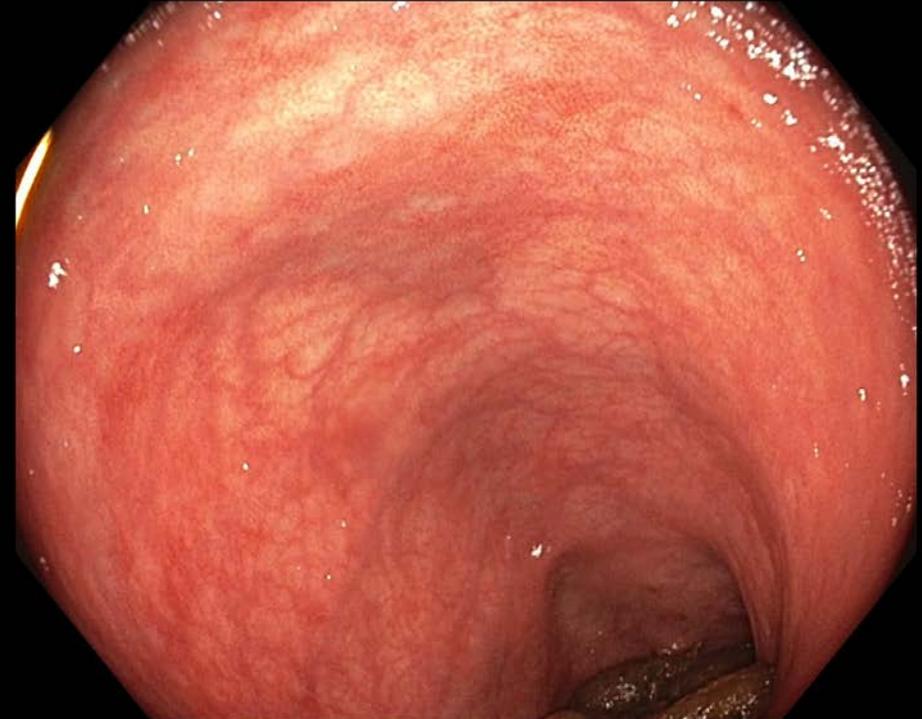
- Kump et al.: *Akkermansia muciniphila*, unclassified Ruminococcaceae, *Ruminococcus spp.*

Vedolizumab plus steroids



Tag -11 vor FMT

Vedolizumab plus 5x FMT



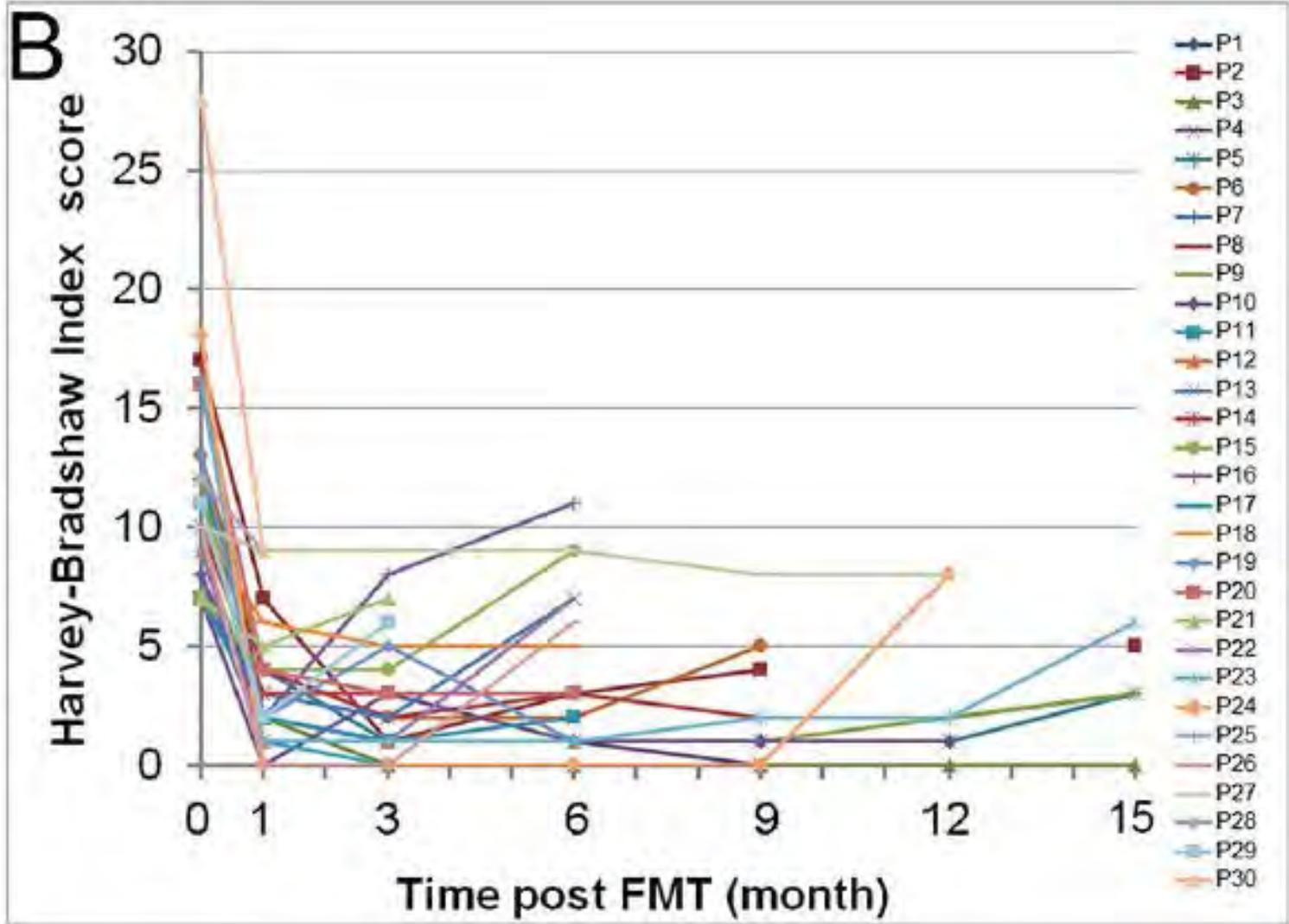
Tag 90 nach 5x FMT

FMT bei Morbus Crohn: Kohorten Studien



Studie	Anzahl Patienten	FMT Methode	Frequenz	Remission	Response	Kommentar
Borody 1989	1	NR	NR	1	-	
Swaminath 2014	1	Einlauf	5	0	0	Verschlechterung der CD Aktivität
Gordon 2014	1	NR	Tägl.	0	1	Relapse nach 6 Mo
Kao 2014	1	Colonoscopie	1	1	-	
Kahn 2014	8	Colonoscopie	1	NR	NR	Safety study
Cui 2015	30	Gastroskopie	1	23/30 (76.7%)	26/30 (86.7%)	
Suskind 2015	9	NG-Sonde	1	5/9 (56%)	NR	Pädiatrische Patienten
Vermiere 2016	6	NJ-Sonde / Colonoscopie	2	0/6	NR	
Wei 2015	3	NG-Sonde	1	0	NR	
Vaughn 2016	19	Colonoscopie	1	10/19 (53%)	11/58 (58%)	
Goyal 2016	4	NG/NJ-Sonde + Colonoscopie	1	2/4 (50%)	3/4 (75%)	Pädiatrische Patienten

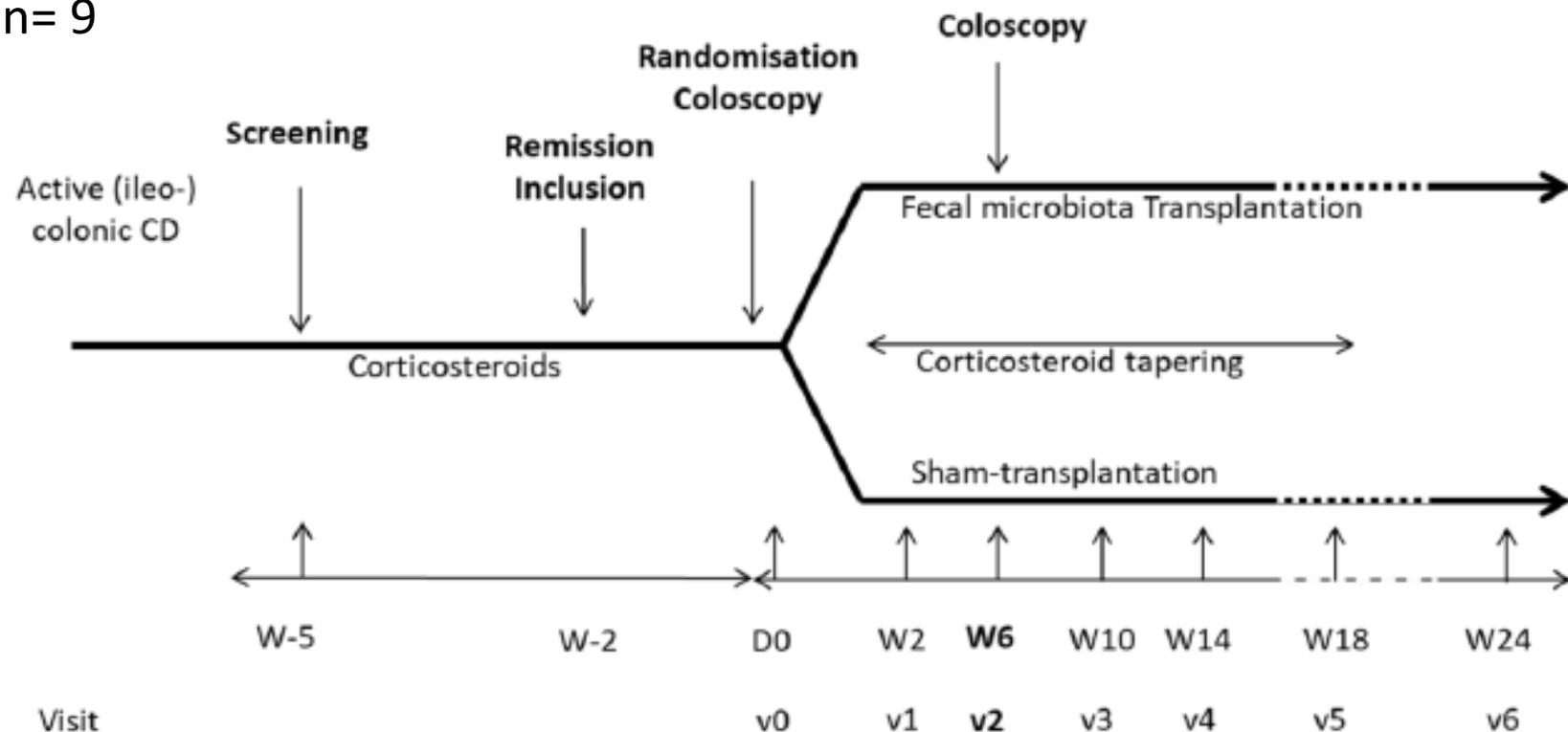
FMT bei Morbus Crohn: Single FMT via oberen GI Trakt



FMT bei Morbus Crohn: randomisierte Pilotstudie



n= 17; ileocolonischer Morbus Crohn
Remissionsinduktion mit Steroiden (HB < 5)
FMT via Colonoscopie n= 9
Sham-FMT n= 8



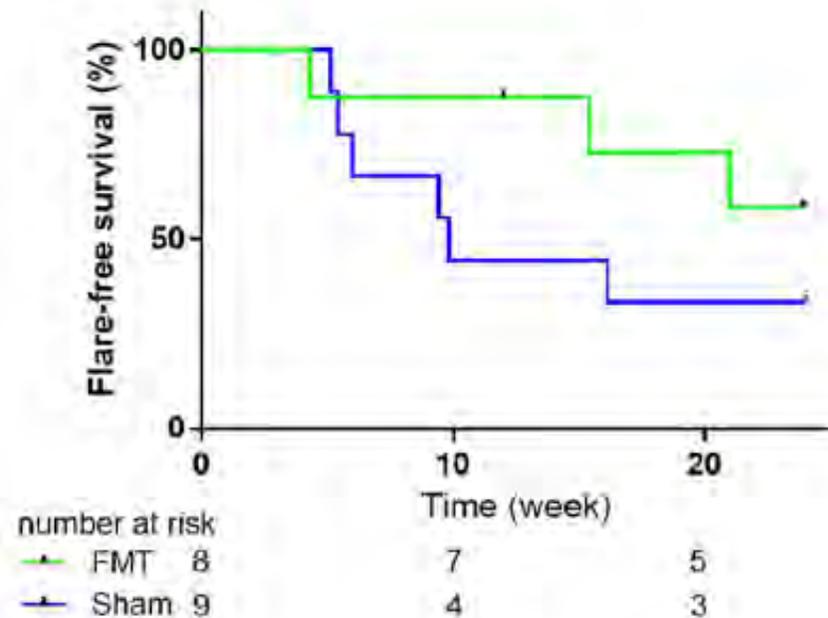
Steroid-free clinical Remission:

- Wo 10: 44% (sham) vs 87.5% (FMT)
- Wo 24: 33.3% (sham) vs 57.1% (FMT)

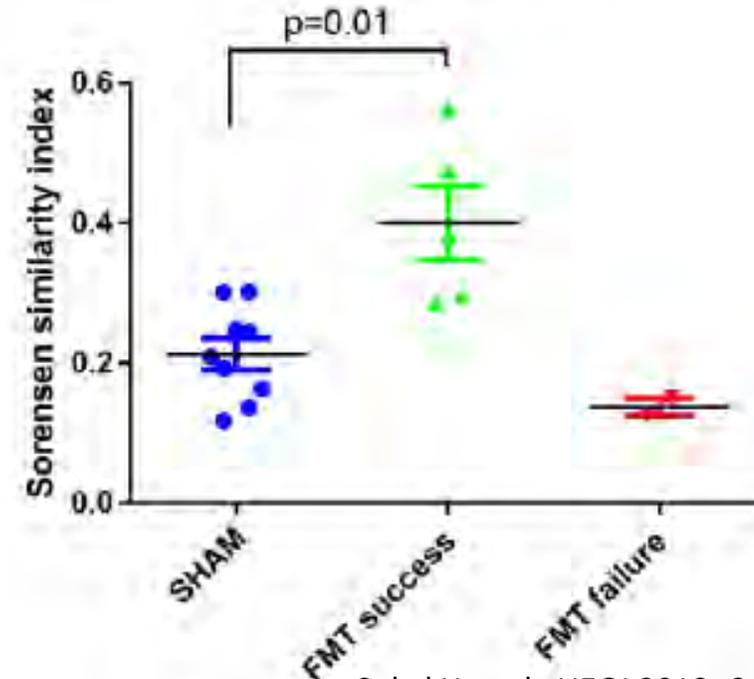
Reduktion im CDEIS in Wo 6:

- FMT: 8.5 (4.6;13.0) vs 3.5 (1.0;8.9) $P=0.03$
- Sham: 2.4 (0.0;8.3) vs (0.7;10.0) $P=0.8$

Flare free survival after remission



Sorensen S6-donor





Agenda

- Was gibt's Neues bei FMT für rezidivierende *Clostridium difficile* Infektion:
 - Evidenz
 - Technik
 - Virom
- FMT für chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Wo stehen wir?
 - Colitis ulcerosa
 - Morbus Crohn
- FMT für funktionelle gastrointestinale Erkrankungen: Top oder Flop?

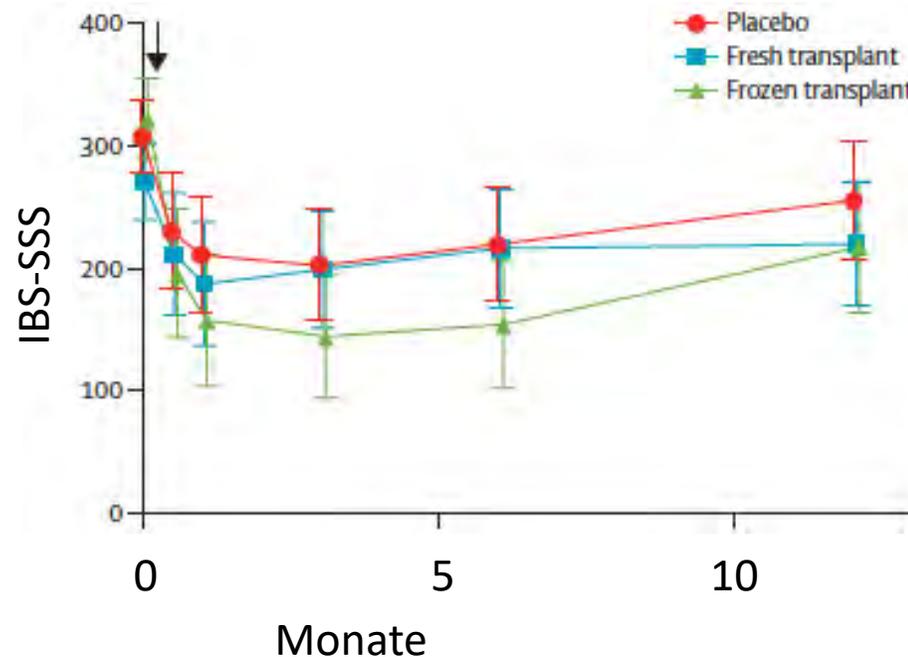
Single FMT coloskopisch bei Reizdarm (IBS): FMT signifikant besser



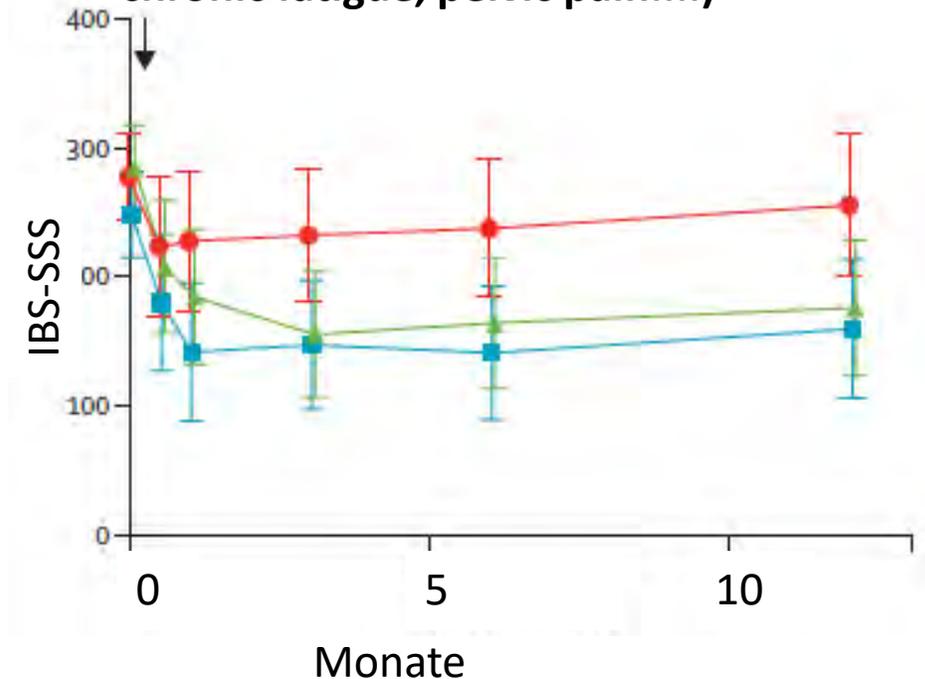
Medical University of Graz

n = 83
Randomisierung 2:1
FMT n = 55
Placebo n = 28

IBS-SSS Verlauf – nicht korrigiert



IBS-SSS Verlauf – korrigiert für andere
Somatisierungsstörungen (Fibromyalgie,
chronic fatigue, pelvic pain....)

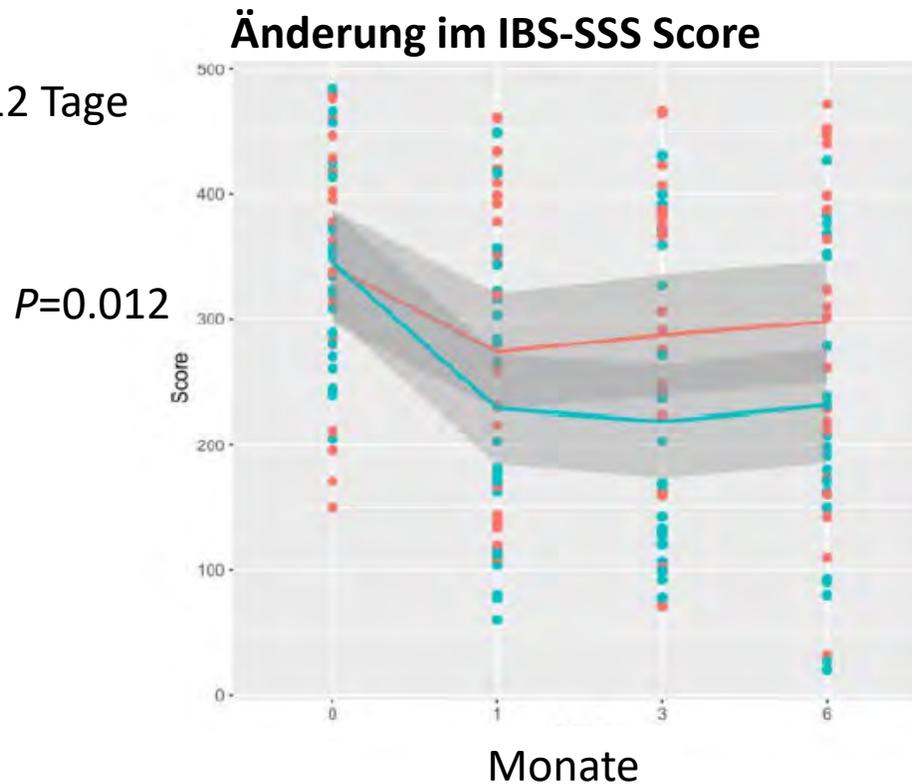


Reduktion im IBS-SSS Score um 70 Punkte nach 3 Monaten:
FMT n = 36 (65%) vs n = 12 (43%)

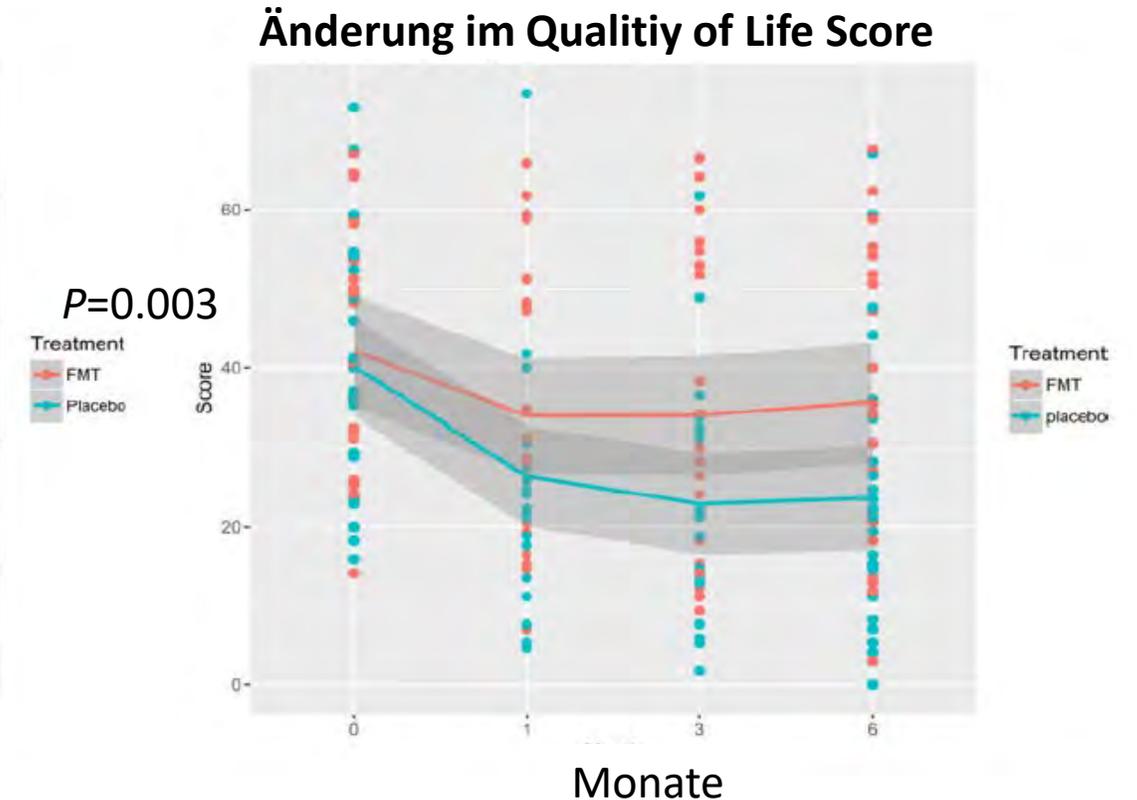
FMT mit Stuhlkapseln bei Reizdarm (IBS): Placebo ist besser als FMT



n = 52
Randomisierung 1:1
FMT n = 25
Placebo n = 26
Therapie über 12 Tage



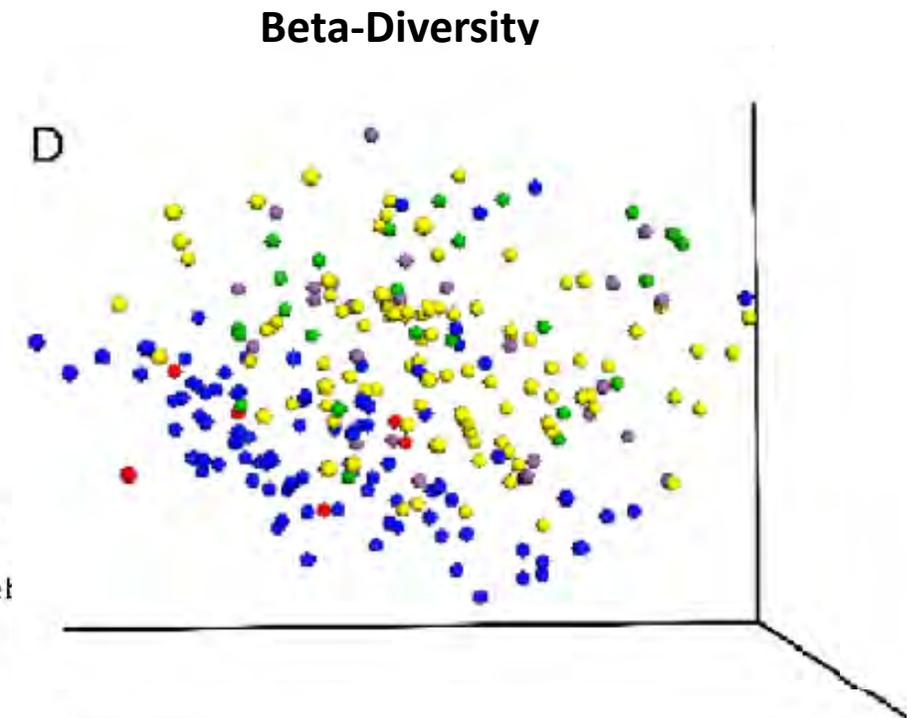
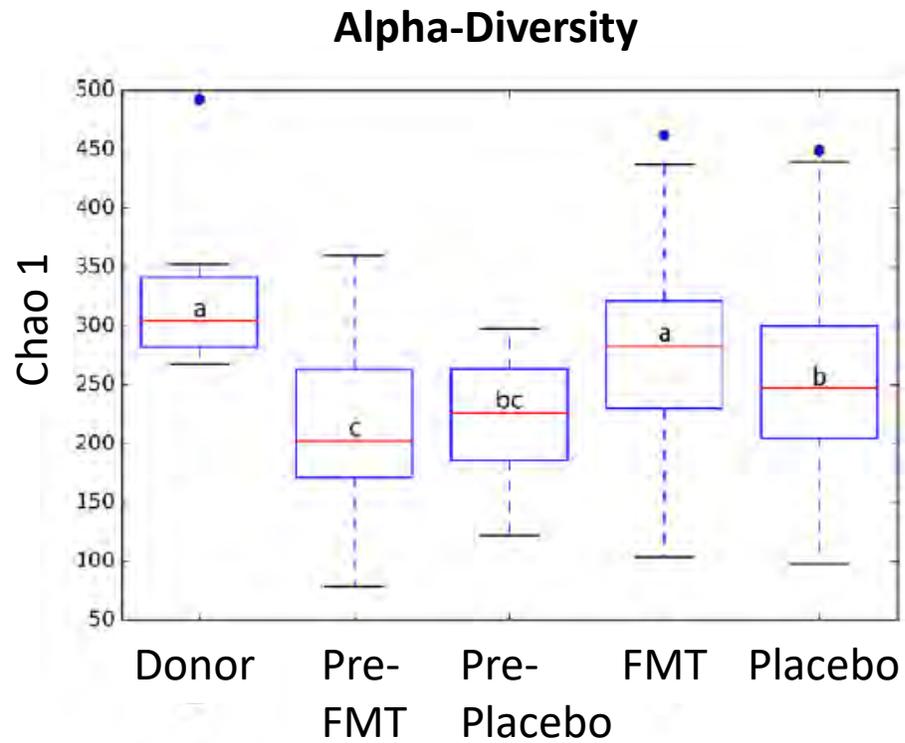
Reduktion IBS-SSS- gesamt FMT vs Placebo:
-52.45 (97.92 SD) vs 125.71 (90.85 SD)



FMT Mit Stuhlkapseln bei Reizdarm (IBS): Placebo ist besser als FMT



.....trotz erfolgreicher FMT





Zusammenfassung

- Was gibt's Neues bei FMT für rezidivierende *Clostridium difficile* Infektion:
 - FMT ist Fidaxomycin und Vancomycin überlegen
 - Stuhlkapseln sind ähnlich effektiv wie direkte Applikation von Donorstuhl
 - Stuhlbanken
 - Virom – Transplantation effektiv
- FMT für chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Wo stehen wir?
 - Colitis ulcerosa: positive RCTs - Protokoll?
 - Mikrobiom Spender und Empfänger!
 - Morbus Crohn: vielversprechend in Induktion und Erhaltung
- FMT für funktionelle gastrointestinale Erkrankungen: Top oder Flop?
 - RCTs kontroversiell

Danke für die Aufmerksamkeit!



Medical University of Graz



Theodor Escherich Laboratory for Microbiome Research
Division of Gastroenterology and Hepatology
Department of Internal Medicine
Medical University of Graz

patrizia.kump@medunigraz.at