

„Fäkaltransplantation“

Wirklich alternativlos?

Rückblick

Schon lange ist bekannt, dass der Darminhalt einen wertvollen Beitrag zur Gesundheit leistet und dass man ihn therapeutisch nutzen kann. Bei Wikipedia wird aus Berichten der chinesischen Medizin im vierten Jahrhundert die innerliche Faeces-Anwendung erwähnt und die „heilsame Dreckapotheke“ von 1697 beschreibt die Nutzung in der damaligen Zeit. Deutlich jüngeren Datums ist die Arbeit von Eiseman aus dem Jahre 1958, der in Denver bei einem schwer erkrankten Enterokolitis-Patienten diese Methode beschreibt (Eiseman, 1958). Inwieweit Eiseman damals bewusst war, welche Rolle die Bakterien spielen, ist unklar. Denn im Lehrbuch der Physiologie von Schmidt und Tews wird noch 1980 behauptet, der überwiegende Teil des Darmes sei steril.

Den Ärzten des Anfang der 50-er Jahre gegründeten Arbeitskreis für Mikrobiologische Therapie (AMT e.V.) ist dagegen schon lange bekannt, dass Bakterien einen entscheidenden Einfluss auf die Darmgesundheit haben. Immerhin hatte der pharmakologisch genutzte E.coli-Stamm „Nissle“ im letzten Jahr bereits hundertjähriges Jubiläum seit seiner Entdeckung 1917.

Erfahrungen

Entzündliche Darmerkrankungen mit heftigen Durchfällen werden schon lange mit verschiedenen naturheilkundlichen Verfahren behandelt, darunter auch mit Arzneimitteln, die Bakterien enthalten und solchen mit pflanzlichen Wirkstoffen. Zahlreiche Patientenbeispiele sind in dieser Hinsicht dokumentiert. In den 1980er und -90er Jahren konnten gute Erfolge mit Kom-

binationsanwendungen aus tiefen Darmspülungen (Colon-Hydro-Therapie) und probiotischen Arzneimitteln gezeigt werden. Letztere enthielten zumeist lebende Enterokokken oder E. coli-Bakterien oder bestanden aus Bakterienlysaten von Enterokokken und Coli-Bakterien. Zudem wurden diese probiotischen Arzneimittel bereits seit den 1950er Jahren in einem sogenannten Phasenschema angewendet, bei dem sie über mehrere Monate eingenommen werden. Auch antientzündlich wirkende pflanzliche Arzneimittel mit Myrrhe und Kamille, sowie Kaffeekohle oder auch Heilerden sind empirisch nachgewiesen hilfreich.

Evidenz und Einzelfälle

Im Gegensatz zu diesen jahrzehntelangen erfahrungsmedizinischen Anwendungen waren die Darmbakterien in ihrer Bedeutung und ihren Wirkungen in der etablierten Gastroenterologie noch bis vor gut 15 Jahren eher verlacht. Erst als um die Jahrtausendwende Berichte über die Bedeutung der Bakterien des Gastrointestinaltraktes für unsere Gesundheit in allen Fachzeitschriften auftauchten wurde man aufmerksamer. Und als dann 2003 sensationelle Einzelfallberichte mit regelrechten „Wunderheilungen“ bei chronischen Darmentzündungen aus den USA auftauchten (Aas, Gessert, & Bakken, 2003) entstand ein Hype rund um die sogenannte „Stuhltransplantation“ – ein Vorgang der medizinisch korrekt eigentlich „Fäkaltransfer“ genannt werden muss. Vergessen waren alle Bedenken und Sorgfaltspflichten im Umgang mit Material „gesunder“ menschlicher Herkunft.

In der Zeitschrift „Alimentary Pharmacology“ 2011 werden die möglichen Risiken

dann deutlich benannt (Landy, 2011). Hierzu zählen nicht erkannte Parasiten, Bakteriophagen, Viren und pathogene Bakterien, die vom Immunsystem oder der Bakteriengemeinschaft des Spenders (Donors) unterdrückt wurden.

Das größere Risiko liegt aber in den nicht bekannten Bakterien, Bakteriophagen, Viren und proentzündlichen Proteinen. Sie sind wie eine „black box“. Denn man kann eben nur das finden und in seiner Wertigkeit, respektive Unbedenklichkeit einschätzen, was man kennt und wonach man entsprechend suchen kann. Die heutige Möglichkeit, das Mikrobiom komplett sequenzieren zu können, hilft hier auch nicht weiter, denn eine (Risiko-)Bewertung der Gen-Abschnitte ist dadurch auch nicht möglich.

Die dramatischen Auswirkungen von Bluttransfusionen mit Konserven von - nach damaligem Kenntnisstand - „gesunden“ Spendern, die dann das HI-Virus übertrugen, sollten in diesem Zusammenhang zum Nachdenken anregen.

Nachdem Landy et. al. 2011 mit seinem Artikel über die Risiken quasi ein Tabu brach, tauchten dann vermehrt Berichte darüber auf, dass auch Präparationen, bei denen nur der Überstand der Fäkalprobe genutzt wird, einen ähnlichen Erfolg zeigen wie die „Stuhltransplantation“. Das liefert Hinweise darauf, dass auch die Stoffwechselprodukte der Bakterien in den entsprechenden Krankheitszusammenhängen hilfreich sein könnten. Durch diesen Ansatz sollen vermutlich künftig Sicherheitsbedenken minimiert werden.

Verwunderlich ist dabei eigentlich nur, dass bisher niemand im klinischen Bereich auf die Idee gekommen ist, die seit über 60 Jahren am Markt befindlichen Arzneimittel mit Bakterien oder Bakterienlysaten im

Vergleich zur risikobehafteten „Fäkaltransplantation“ zu testen.

Als Randnotiz bezeichnend: auf einem Kongress der Umweltmediziner mit dem Titel „Mikrobiom im Fokus“ (2016) wurde nach wie vor viel über die „Fäkaltransplantation“ und die dazu vorliegenden Daten gesprochen. Kaum einem der Vortragenden Wissenschaftler aus der Klinik waren die erwähnten probiotischen Arzneimittel (nicht Nahrungsergänzungsprodukte) überhaupt bekannt. Hier besteht zwar offensichtlich intensiverer Aufklärungsbedarf seitens des AMT e.V., aber auch die Bereitschaft seitens der Wissenschaft, sich unter den gegebenen Umständen mit den vorhandenen Potentialen der Erfahrungsheilkunde auseinander zu setzen.

Studien

Dazu wäre Gelegenheit in der vielzitierten niederländischen Studie aus 2013 (van Nood, 2013) gewesen. Darin wurde im Falle von *Clostridium difficile*-Infektionen gezeigt, dass ein Antibiotikum allein, sowie ein Antibiotikum in Kombination mit einer Darmspülung in nur rund 30% der jeweils 13 Fälle wirksam waren (Kontrollgruppe). Die Behandlung mit Antibiotikum, Darmspülung und zusätzlich einer „Stuhltransplantation“ führte dagegen zu einer Erfolgsquote von über 80%, nämlich bei 13 der 16 Patienten der Verum-Gruppe. Hier wäre ein vierter Studienarm mit zugelassenen probiotischen Arzneimitteln eigentlich unerlässlich und sicherlich interessant gewesen. Denn die ärztlichen Erfahrungen im niedergelassenen Bereich deuten auf ähnliche Erfolgsraten hin.

Die niederländische Studie von 2013 gilt bis heute als einer der besten Beweise für die Wirksamkeit der „Fäkaltransplantation“ bei *C. difficile*. Dabei wird ignoriert, dass das „Center for Chronic Disease Outcomes Re-

search“ in Minneapolis zwei Jahre später einen Review veröffentlicht hat (Drekonja, 2015), in dem die Autoren zu dem Schluss kamen, dass die Evidenz für *C. difficile*-Infektionen eigentlich nur schwach ist und zudem stark vom Spender, sowie von der Aufbereitung und der Methode der Verabreichung abhängt:

“Conclusion:

Fecal microbiota transplantation may have a substantial effect with few short-term adverse events for recurrent CDI. Evidence is insufficient on FMT for refractory or initial CDI treatment and on whether effects vary by donor, preparation, or delivery method.”

Eine Metaanalyse von 2014 (Sha, 2014) kommt zwar zu dem Schluss, dass die Fäkaltransplantation Chancen bietet, aber mehr Forschung notwendig ist, da nur 67 Studien für die Autoren verwertbar erschienen. Die Fäkaltransplantation gelte zwar allgemein als nebenwirkungsarm, was die Langzeitfolgen angeht, dennoch berichten die Autoren von einer gesicherten Peritonitis. Auch Wang et. al. warnt vor entsprechenden Nebenwirkungen (Wang, 2016).

Noch stärker wird die Metaanalyse von Shen et al. 2017 ignoriert. Sie wertete im Kontext „*C. difficile*-Infektion“ klinische Daten von 6262 hospitalisierten, erwachsenen Patienten aus und kommt zu folgendem eindeutigen Ergebnis:

Sie empfiehlt hohe Dosen von Laktobazillen alleine oder in Kombination mit anderen probiotischen Mikroorganismen so früh wie möglich - spätestens zwei Tage nach der ersten Antibiotika-Gabe. Die Probiotika konnten über 50% der *C. difficile*-Infektionen in hospitalisierten Patienten verhindern.

Bisherige Studien zur begleitenden Gabe von Probiotika bei Antibiotika zeigten dieses gute Ergebnis deshalb nicht durchgehend, weil das Probiotikum teilweise zu spät (bis 19 Tage nach erster Antibiotikagabe) verabreicht wurde. Deshalb wird die begleitende Gabe von Probiotika zur *C. difficile*-Infektionsprophylaxe bislang in Leitlinien nicht erwähnt, obwohl bereits 2015 ein Delphi-Panel mit Experten für Infektionserkrankungen die Anwendung von *Lactobacillus acidophilus* und *Lactobacillus casei* einstimmig empfahl (Goldstein et al. 2015). Die neuen vorliegenden Daten bestätigen dies und rechtfertigen wieder einmal die Berücksichtigung dieses Wissens in medizinischen Leitlinien, wie die Autoren es auch fordern.

Da die Mortalität bei *C. difficile*-Infektionen insbesondere bei älteren hospitalisierten Patienten in den letzten Jahren drastisch angestiegen ist, lässt sich das Leben von bis zu jedem fünften Erkrankten retten. Und auch unsere kostenorientierten Gesundheitssysteme profitierten davon: Die frühzeitige Gabe von *Lactobacillus*-haltigen hochdosierten Probiotika würde beispielsweise im amerikanischen Gesundheitssystem mehr als 500 Millionen Dollar pro Jahr sparen, indem es mindestens jede zweite *C. difficile*-Infektionen verhindert (Shen et al. 2017).

Bevor also über eine „Stuhltransplantation“ nachgedacht wird, sollte zunächst die begleitende probiotische Therapie bei Antibiose angewendet werden. Die Ärzte des AMT praktizieren diese Maßnahme übrigens schon seit Jahrzehnten.

Schlussfolgerungen

Unter diesen Aspekten ist es nur folgerichtig, die Anwendung von „Fäkaltransplantationen“ auf ein Mindestmaß zu be-

schränken und sie nur in bestimmten schweren Fällen von CDI anzuwenden.

Der Sinn einer solchen Maßnahme wäre es, eine sonst therapieresistente bzw. rezidivierende Infektionssituation zu beenden.

Ja, bei einer Infektion mit *C. difficile* kann ein Stuhltransfer dem Körper dabei helfen, sie zu überwinden. Auch stärkt der Transfer kurzfristig durchaus das Abwehrvermögen gegen weitere CDI. Daher verwundern hier hohe Erfolgsraten in Follow-Up-Studien nicht. Anders aber ist die Situation bei CED- oder Reizdarmpatienten oder gar bei Adipositas.

Richtigerweise wird regelmäßig auf das Fehlen von Langzeitdaten hingewiesen (Langhorst & Koch, 2017). Auch das „World Journal of Gastroenterology“ kommt 2015 zu dem Schluss, dass zu CED und IBS (Reizdarm) keine ausreichenden Daten vorliegen (Rossen, 2015). Ärzte des AMT e.V. berichten aus ihrer Praxis, dass Patienten einige Zeit nach einem Stuhltransfer ihre ursprünglichen Symptome wieder zeigen.

Somit ist von CDI abgesehen bei der „Behandlung mit Fremdstuhl“ Skepsis angesagt. Wie hier zu Beginn und auch in dem Artikel in der EHK (Langhorst & Koch, 2017) richtig ausgeführt wird, handelt es sich bei einem Stuhl- oder Darm-Mikrobiota-Transfer **nicht** um eine Transplantation. Eine korrekte Bezeichnung hat durchaus Folgen – rechtliche und für unser Denken.

Wir wissen heute, dass die individuelle bakterielle Besiedelung des Darmes sehr früh - nach neueren Daten schon im Mutterleib - beginnt und den Menschen lebenslang prägt. Wir sprechen dabei von dem sogenannten Core-Mikrobiom (Wassenaar & Panigrahi, 2014). Diese Prägung könnte mit dafür verantwortlich sein, dass sich, ähnlich wie bei probiotischen Therapien, keine dauerhafte Ansiedlung aus dem „Trans-

plantat“ ergibt. Eine vollkommene Sterilität des Darmes, die diesen Umstand bei einem Stuhltransfer möglicherweise aushebeln könnte, ist im Vorfeld der Anwendung zudem gar nicht erreichbar.

Forderungen

Daraus und aus der dargestellten Sicherheitsproblematik ergibt sich die Forderung des AMT e.V., zunächst einmal die Möglichkeiten der Mikrobiologischen Therapie, ggf. in Kombination mit phytopharmazeutischen Behandlungsoptionen auszuloten und auszuschöpfen, bevor man über „Fäkaltransplantat-Kapseln“ und ähnliche Zubereitungen nachdenkt (Langhorst & Koch, 2017). Zu diesem Zweck muss bei klinischen CDI-Studien die Behandlung von probiotischen Arzneimitteln, bzw. mit Kapseln mit Laborstämmen (wie sie von Prof. Dr. Konturek gefordert werden) mit einbezogen werden. Nur so kann eine Aussage darüber getroffen werden, welche Therapie in konkreten Fällen überlegen ist.

Ausblick

Im Falle der Gleichwertigkeit von „Fäkaltransplantation“ und bewährten probiotischen Arzneimitteln - auch in naturheilkundlichen Therapiekombinationen - hätten wir mit deren Nutzung dann in der Tat die Chance, den CDI-Patienten einen risikobehafteten und in den Langzeitfolgen ungeklärten Fäkaltransfer ersparen zu können.

Arbeitskreis für Mikrobiologische Therapie

e.V.; Autoren: Petra Kolb-Kisselbach, Uwe Peters

Unter Mitwirkung von Elke Jaspers, Sigird Tapken, Michael Schreiber

V.i.s.d.P : AMT e.V. Im Enger 1 35767

Erdbach, Dr. Eckhard Schreiber-Weber,

Dr. Uwe Peters (Vorstandsmitglieder AMT)

Literatur

- Aas, J., Gessert, C. E., & Bakken, J. S. (2003). Recurrent *Clostridium difficile* Colitis: Case Series Involving 18 Patients Treated with Donor Stool Administered via a Nasogastric Tube. *Clin. Infect. Dis.*, 36, 580-585.
- Blech, J. (2014). *Fäkalientransplantation: Debatte um den heilsamen Stuhl - SPIEGEL ONLINE*. Abgerufen am 11. 02 2018 von <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/faekalientransplantation-debatte-um-den-heilsamen-stuhl-a-954530.html>
- Drekonja, D. (2015). Fecal Microbiota Transplantation for *C. difficile* Infection. *Ann. Intern. Med.*, 162, 630.
- Eiseman, B. (1958). Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 44, 854-859.
- Goldstein EJ, Johnson S, Maziade PJ, et al. (2015). Pathway to Prevention of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2015;60(Suppl 2):S148–S158.
- Landy, J. (2011). Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 34, 409-415.
- Langhorst, J., & Koch, A. K. (2017). Das Mikrobiom als Therapieziel bei funktionellen und chronisch entzündlichen Magen-Darm-Erkrankungen. *EHK*, 140-146.
- Rossen, N. G. (2015). Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J. Gastroenterol.*, 21(17), 5359-5371.
- Sha, S. (2014). Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 39, 1003-1032.
- Shen et al. (2017). Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review with Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology* 152:1889
- van Nood, E. (2013). Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *C. difficile*. *N. Engl. J. Med.*, 368, 407-415.
- Wang, S. (2016). Systematic Review: Adverse Events of Fecal Microbiota Transplantation. *PLOS One*, 11.
- Wassenaar, T. M., & Panigrahi, P. (2014). Is a foetus developing in a sterile environment? *Lett. App. Microbiol.*, 59, 572-579.