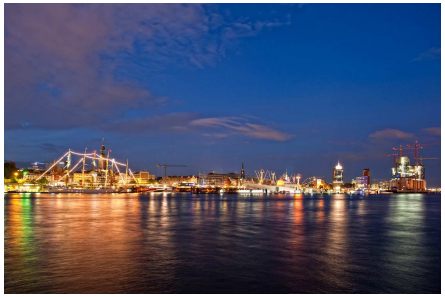
Medical University of Graz

Hamburger Arbeitsgemeinschaft
für Gastroenterologie

27. Februar 2013



Stuhltransplantation als therapeutisches Konzept

P.K. Kump
Klinische Abteilung für Gastroenterologie
Medizinische Universität Graz

Stuhltransplantation

Fäkale Bakterientherapie
Fäkale Mikrobiota Transplantation (FMT)

- ✓ **Definition:** Übertragung von Stuhl eines Gesunden in den Darm eines Erkrankten
  - Mit physiolog. Kochsalzlösung/ Wasser verflüssigter und gefilterter frischer Stuhl

- ✓ **Ziel:** Wiederherstellung eines gestörten intestinalen Mikrobioms

Zhang F et al Am J Gastro 2012

Stuhltransplantation

Geschichte

- ✓ Erstbeschreibung durch Ge Hong – Dong-jin Dynastie – 4.Jahrhundert
- ✓ Jin-zhi im 16. Jahrhundert: „goldene Flüssigkeit“
- ✓ Fabricius Acquapendente

  Transfaunation zur Therapie von Darmentzündungen und Erkrankungen des Pansen in Schafen und Rindern.

Zhang F et al Am J Gastro 2012

Stuhltransplantation

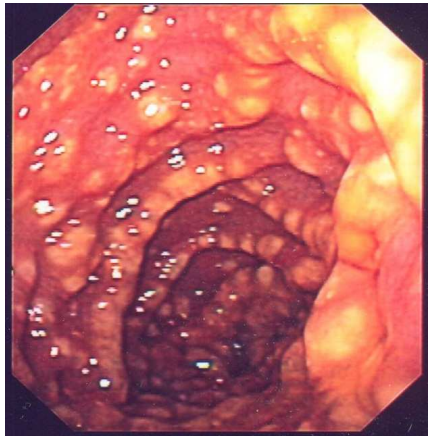
Von der Geschichte zu Indikation

- ✓ In den 50ger Jahren zur Behandlung einer Antibiotika assoziierten Colitis durch Staphylokokken.

- ✓ **Gesicherte Indikation:**

Rezidivierende *Clostridium difficile* Infektion

Zhang F et al Am J Gastro 2012



Stuhltransplantation

Rezidivierende *C. difficile* Infektion

- ✓ 15-20% der Patienten mit CDI haben ein Rezidiv
  - 50% mehrfache Rezidive.
- ✓ Persistenz von Sporen
- ✓ Verminderte AK-Antwort auf *C. diff* Toxin
- ✓ Dysbiose des intestinalen Mikrobioms
- ✓ Auftreten von hypervirulenten Stämmen (027, 078)

Kelly CP, et al. N Engl J Med 2008.

Klinische Studien für rezidivierende CDI - 2012

Study	Indication	No. of Patients	Mode of Administration	Outcome
Eiseman et al,[9] 1958	Severe PMC	4	Fecal enema	Dramatic resolution of PMC in all patients (100%)
Cutolo et al,[10] 1959	PMC	1	Cantor tube, then fecal enema	Resolution
Fenton et al,[11] 1974	PMC	1	Fecal enema	Symptom resolution within 24 h; sigmoidoscopy at 4 d revealed normal mucosa.
Bowden et al,[12] 1981	PMC	16	Fecal enema (n = 15); enteric tube (n = 1)	Rapid/dramatic response in 13/20 (65%). 3/20 (15%) patients died; no PMC on autopsy in 2 the third patient had small-bowel PMC.
Schwan et al,[13] 1984	Relapsing CDI	1	Fecal enema	Prompt/complete normalization of bowel function.
Tvede and Rask-Madsen,[14] 1989	Relapsing CDI	6	Fecal enema	Prompt *C difficile* eradication and symptom resolution. Normal bowel function within 24 h.
Flotterod and Hopen,[15] 1991	Refractory CDI	1	Duodenal tube	*C difficile* eradication
Paterson et al,[16] 1994	Chronic CDI	7	Colonoscope	Rapid symptom relief. Resolution in all (100%).
Harkonen,[17] 1996	PMC	1	Colonoscope	Diarrhea ceased immediately and symptoms had not recurred by 8 mo post FMT.
Lund-Tonneson et al,[18] 1998	CDI	18	Colonoscope (n = 17); gastrostoma (n = 1)	15/18 (83.3%) Clinically cured post-FMT without relapse
Persky and Brandt,[19] 2000	Recurrent CDI	1	Colonoscope	Immediate symptom resolution; *C difficile* eradication persisted at 5-year follow-up.
Faust et al,[20] 2002	Recurrent PMC	6	Unknown	All patients (100%) clinically cured postinfusion.
Aas et al,[21] 2003	Recurrent *C difficile* colitis	18	Nasogastric tube	15/18 (83.3%) Cured; 2 (11.1%) patients died of unrelated illnesses; 1 treatment failure (5.5%).
Borody et al,[5] 2003	Chronic CDI	24	Colonoscope and/or rectal enema and/or nasojejunal tube	Eradicated CDI in 20/24 patients (83.3%) with negative toxins and stool culture.

Borody TJ et al Gastroenterol Clin N Am 2012; 41: 781–803

Klinische Studien für rezidivierende CDI - 2012

Jorup-Rönström et al,[22] 2006	Recurrent CDI	5	Fecal enema	All (100%) patients clinically asymptomatic post-FMT.
Wettstein et al,[23] 2007	Relapsing CDI	16	Colonoscope (day 1), then enemas 5, 10, or 24 d.	Eradication of CDI in 15/16 pts (93.8%), confirmed via negative culture or toxin assay.
Louie et al,[24] 2008	Relapsing CDI	45	Rectal catheter	CDI resolved in 43/45 (95.6%) patients.
Niewdorp et al,[25] 2008	Recurrent CDI	7 (2 of Whom with the 027 strain)	Jejunal infusion via duodenal catheter	*C difficile* eradication in all patients (100%), confirmed via culture and/or toxin assay.
You et al,[26] 2008	F-CDI	1	Fecal enema	Bowel function, BP, and leukocytosis normalized; oliguria resolved, and both vasopressin and venous hemofiltration were discontinued.
Hellemans et al,[27] 2009	CDI	1	Colonoscope	*C difficile* eradication
MacChonachie et al,[28] 2009	Recurrent CDI	15	Nasogastric tube	13/15 (86.7%) Asymptomatic post-FMT.
Arkkila et al,[29] 2010	Recurrent CDI	37 (11 of whom with the 027 strain	Colonoscope	*C difficile* eradication in 34/37(92%) patients.
Khoruts et al,[30] 2010	Recurrent CDI	1	Colonoscope	*C difficile* eradicated, confirmed via negative culture. Remained negative at 6-month follow-up.
Yoon and Brandt,[31] 2010	Recurrent CDI/PMC	12, 2 of whom had PMC	Colonoscope	12/12 (100%) Exhibited durable clinical response.
Rohlke et al,[32] 2010	Recurrent CDI	19	Colonoscope	18/19 (94.7%) Clinically asymptomatic between 6 mo and 5 y post-FMT.
Silverman et al,[33] 2010	Chronic recurrent CDI	7	Low-volume fecal enema	All (100%) patients clinically asymptomatic.
Garborg et al,[34] 2010	Recurrent CDI	40	Colonoscopic = 2; transduodenal = 38	Eradication of *C difficile* in 33/40 patients (82.5%).
Russel et al,[35] 2010	Relapsing CDI	1	Nasogastric tube	Resolved diarrhea by 36 h. *C difficile* toxin negative.
Kelly and De Leon,[36] 2010	Chronic, recurrent CDI	12	Colonoscope	All (100%) patients exhibited clinical response.

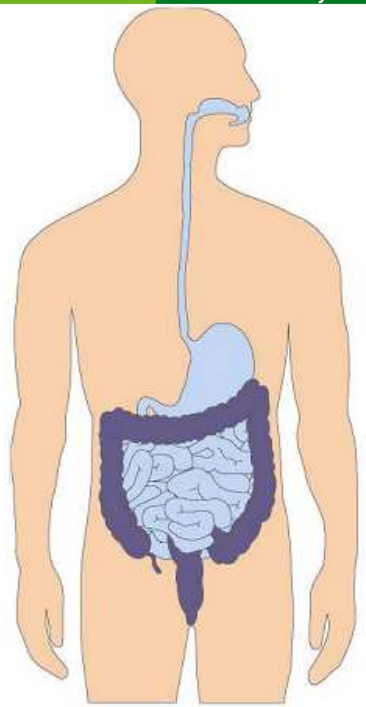
Borody TJ et al Gastroenterol Clin N Am 2012; 41: 781–803

Klinische Studien für rezidivierende CDI - 2012

Study	Indication	No. of Patients	Mode of Administration	Outcome
Mellow and Kanatzar,[37] 2010	Recurrent and refractory CDI	13	Colonoscope	12/13 (92.3%) *C difficile* toxin negative with rapid resolution of diarrhea.
Kassam et al,[38] 2010	CDI	14	Fecal enema	All (100%) patients complete clinical resolution.
Kelly et al,[39] 2012	Relapsing CDI	26	Colonoscope	24/26 Cured of CDI with resolution of diarrhea.
Hamilton et al,[40] 2012	Recurrent CDI	43	Colonoscope	86% Eradication rate (37/43) by symptom resolution/negative PCR testing for CDI toxin.
Mattila et al,[41] 2012	Refractory CDI	70	Colonoscope	66/70 Recovered (94%) *C difficile* eradicated.
Brandt et al,[42] 2012	Recurrent CDI	77	Colonoscope	Primary cure rate of 91%. Secondary cure rate of 98%. Resolution of diarrhea in 74% of patients by day 3.

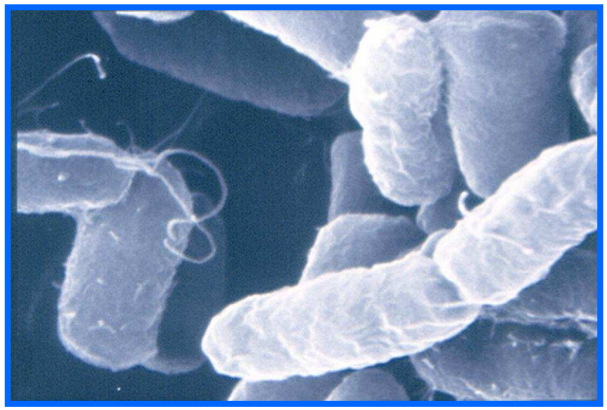
Borody TJ et al Gastroenterol Clin N Am 41 (2012) 781–803

Das Intestinale Mikrobiom

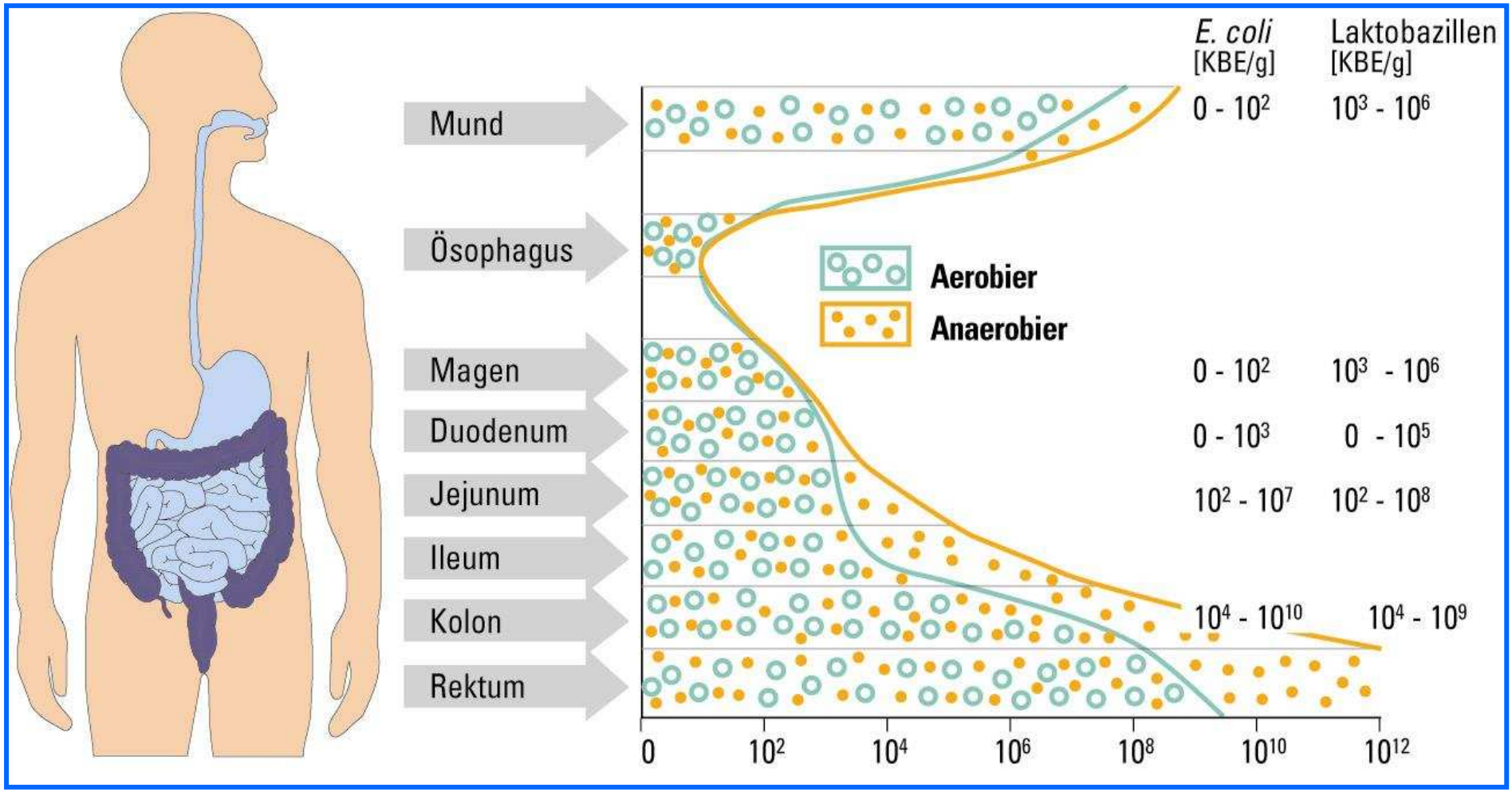


- Menschliche Körper
  - 10^{13} (10 Billionen) Zellen
  - 2 m^2 Haut
  - 300 m^2 Schleimhaut (Darm)

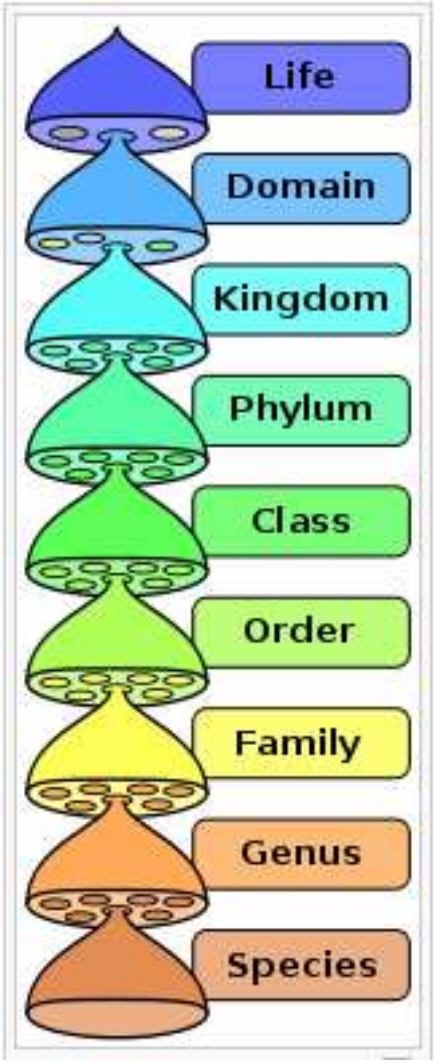
- Intestinales Mikrobiom (Darmflora)
  - 10^{14} (100 Billionen) Bakterien
  - 500-2000 Arten in jedem Menschen
  - Insgesamt 40.000 Arten
  - Großteil bisher unbekannt

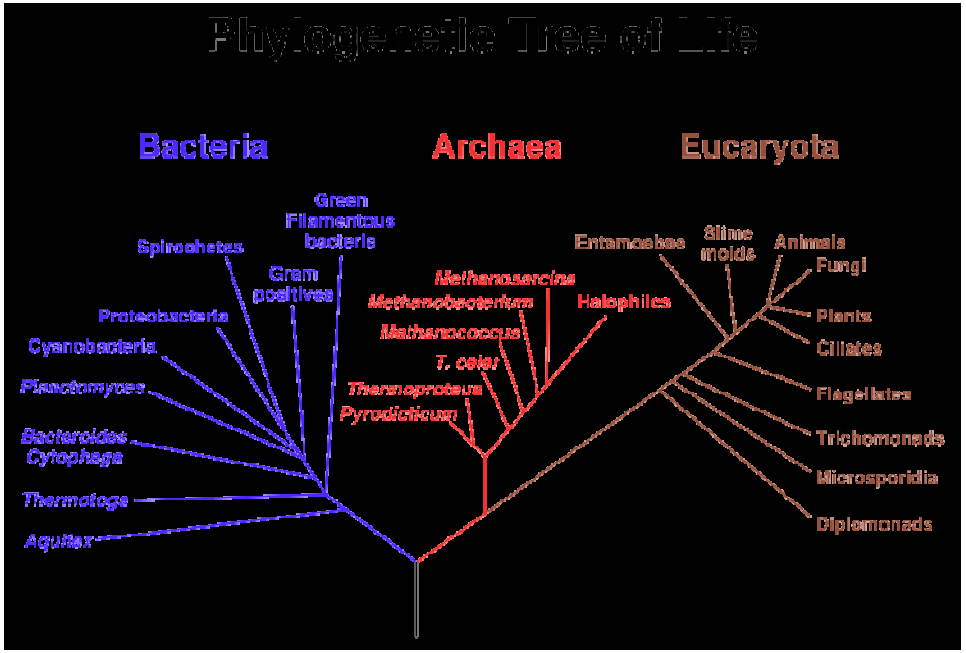


Häufigkeitsverteilung der Bakterien im Magendarmtrakt



Bakterielle Taxonomie





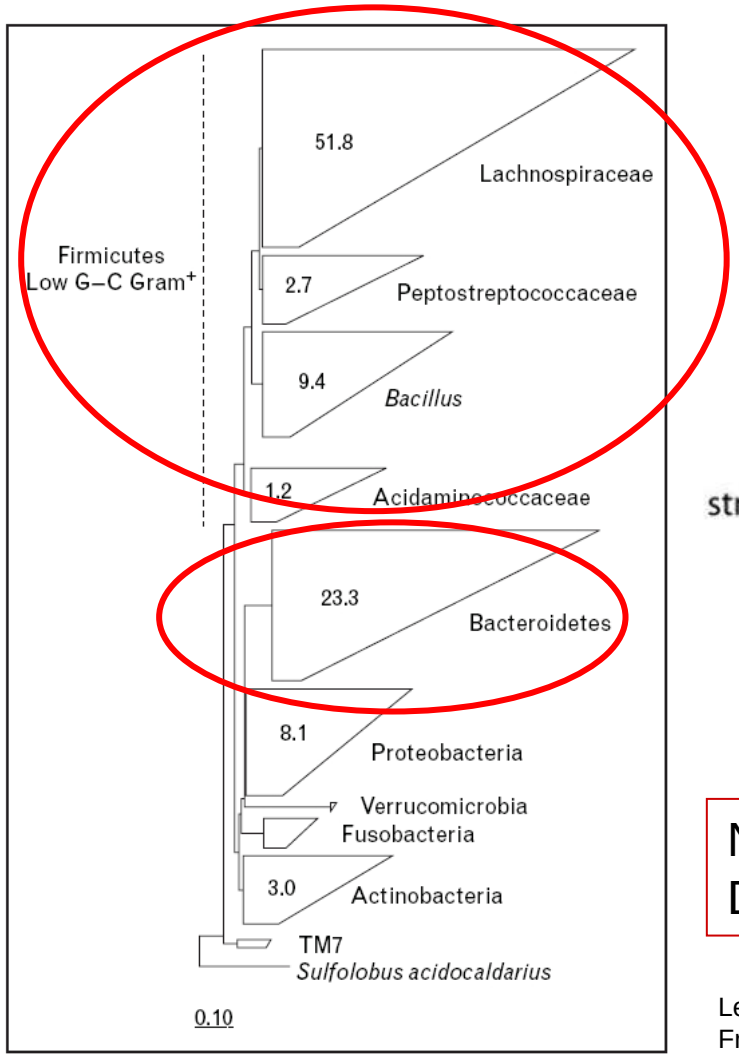
Scientific classification	
Domain:	Bacteria
Kingdom:	Eubacteria
Phylum:	Proteobacteria
Class:	Gammaproteobacteria
Order:	Enterobacteriales
Family:	Enterobacteriaceae
Genus:	*Escherichia*
Species:	***E. coli***

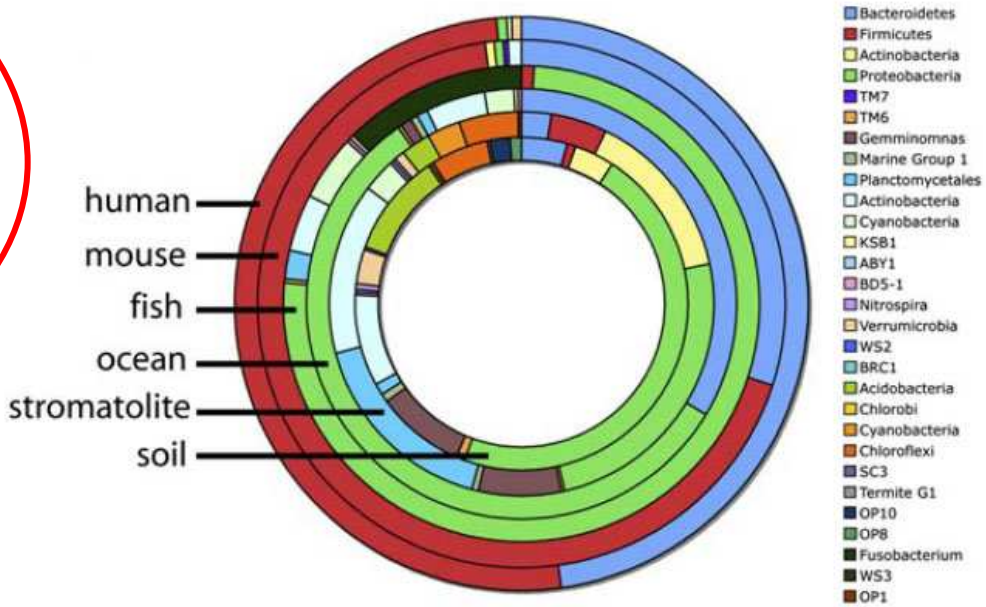
In phylogenetischen Analysen:

OTU (operational taxonomic unit)

Das humane intestinales Mikrobiom

Dominanz (> 90%) von zwei Bakteriengruppen (*Phyla*):
Gram-positive **Firmicutes** (z.B.: *Clostridium*, *Bacillus*)
Gram-negative **Bacteroidetes** (z.B.: *Bacteroides*).



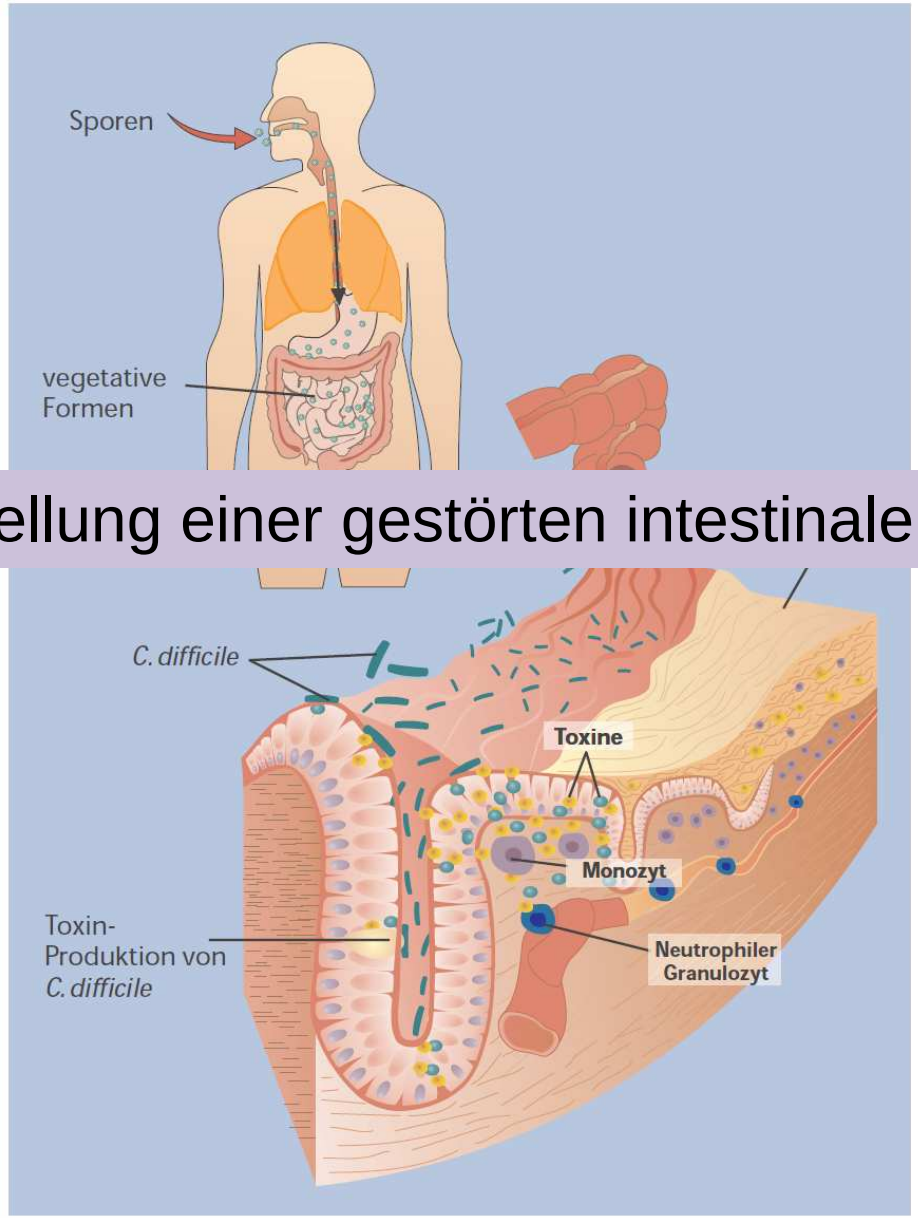


Nur 7-10 Großfamilien (*Phyla*) werden im Darm von insgesamt 70 Phyla nachgewiesen

Ley RE et al. Cell 2006
Frank DN et al. Curr Opin Gastroenterol 2008

Stuhltransplantation

Hintergrund

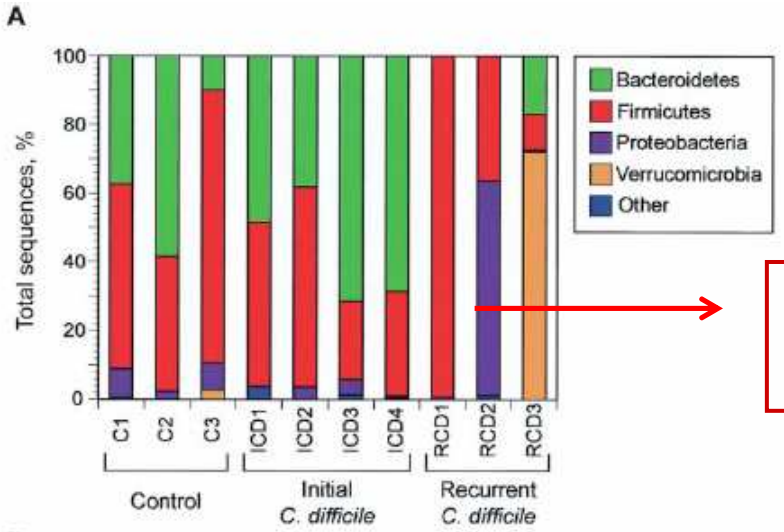


Wiederherstellung einer gestörten intestinalen Mikrobiota

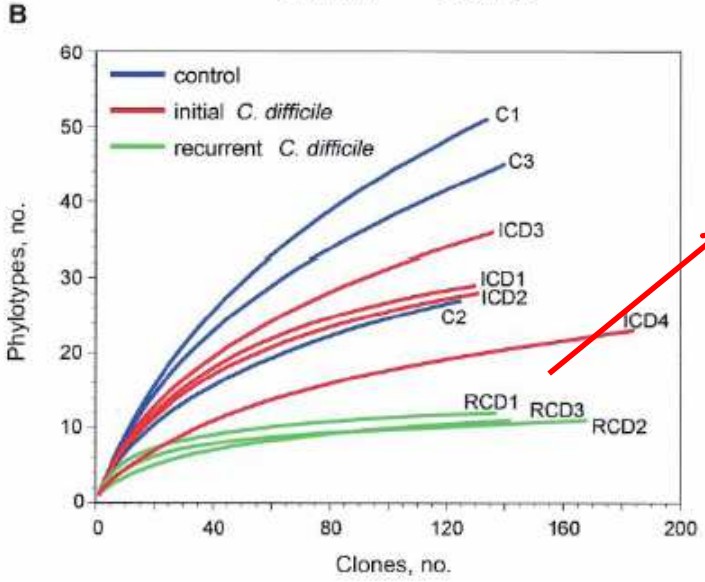
with courtesy from Ch. Högenauer

Intestinale Dysbiose bei rezidivierender *C. difficile* Infektion

Medical University of Graz



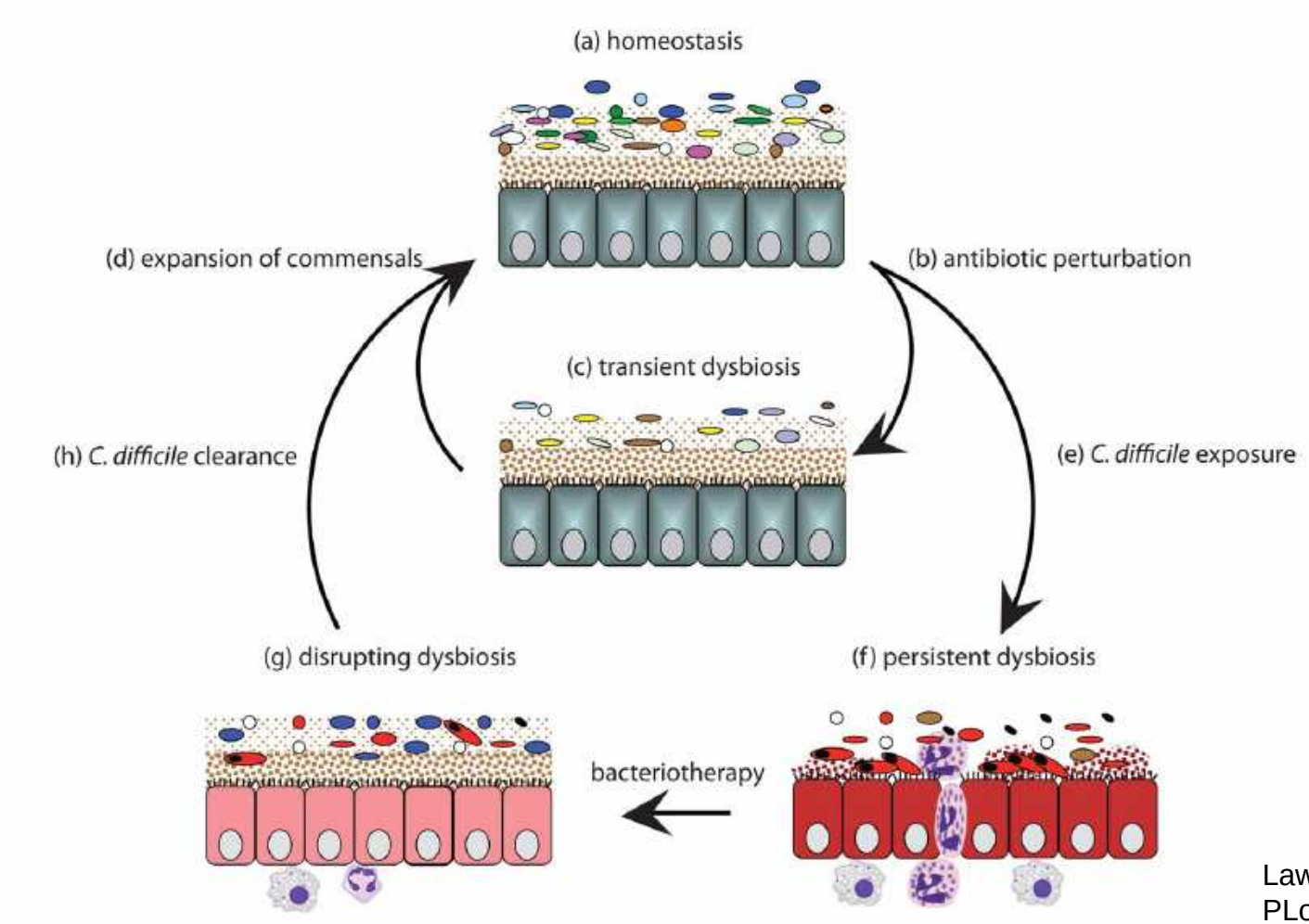
Veränderungen der Zusammensetzung des Mikrobioms



Verminderte Anzahl verschiedener Bakterien - richness

Chang JY et al. J Infect Dis 2008

Stuhltransplantation - Therapie der Dysbiose



Lawley TD
PLoS Pathog 2012:
8(10)

Stuhltransplantation

Spenderauswahl - CDI

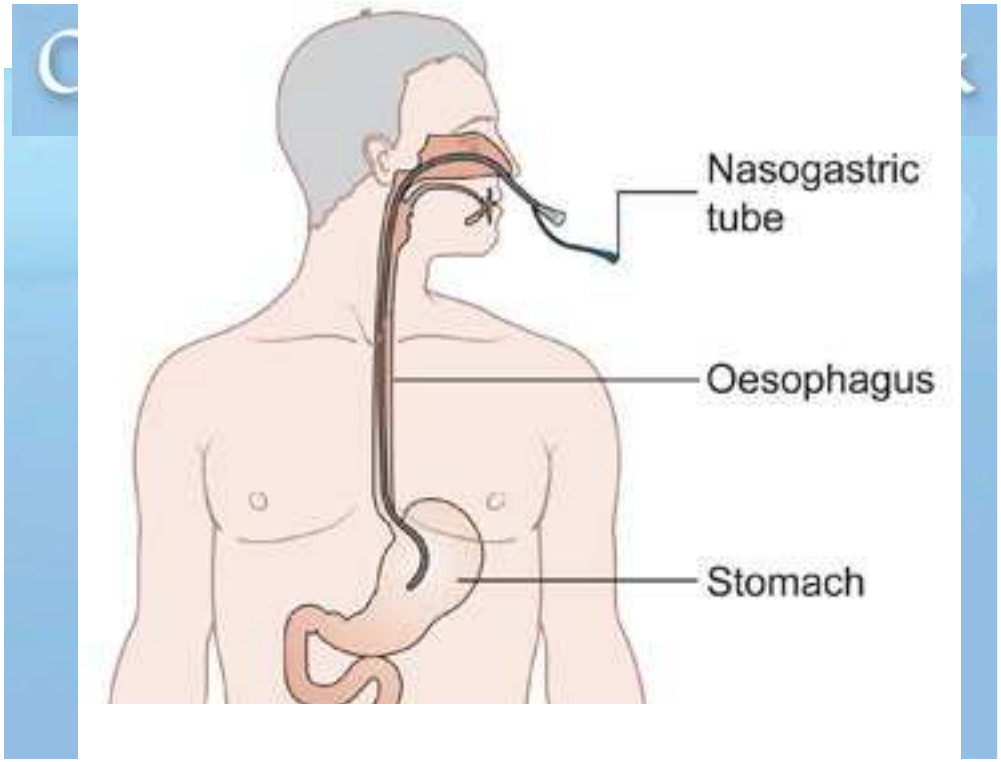
- Gesunde Individuen.
- Bevorzugt verwandt oder im selben Haushalt lebend.
- Keine chronischen Erkrankungen wie autoimmune Erkrankungen oder Neoplasien.
- Keine Durchfallsepisoden oder antibiotische Behandlungen in den letzten 6 Monaten.
- Serologischer Ausschluss von Hepatitis B und C, CMV, Syphilis, HIV
- Stuhlkulturen
  - Kultur auf pathogene Keime incl. *C. difficile* EIA
  - Wurmeier und Parasiten

Protokoll für STX bei CDI

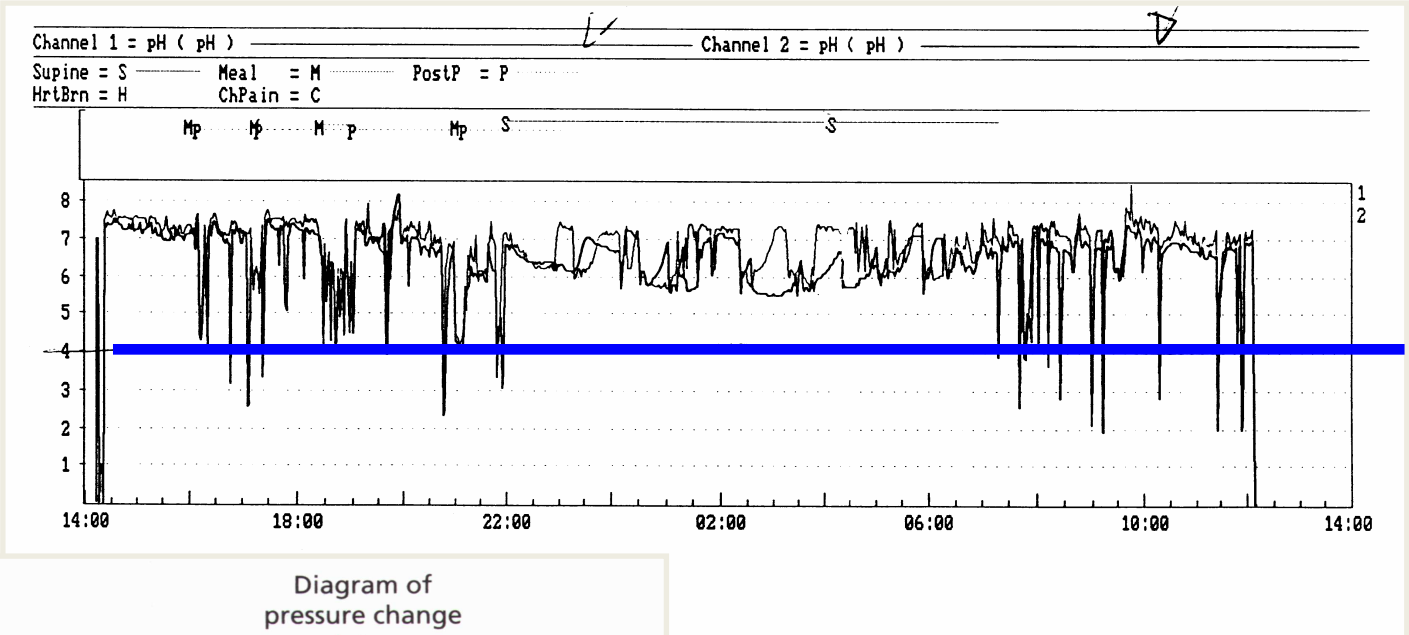
- ✓ Vortherapie mit Vancomycin oder Metronidazole für ≥ 4 Tage
- ✓ Absetzten der Antibiotika ≥ 36 vor STX
- ✓ Darmlavage mit osmotischer PEG

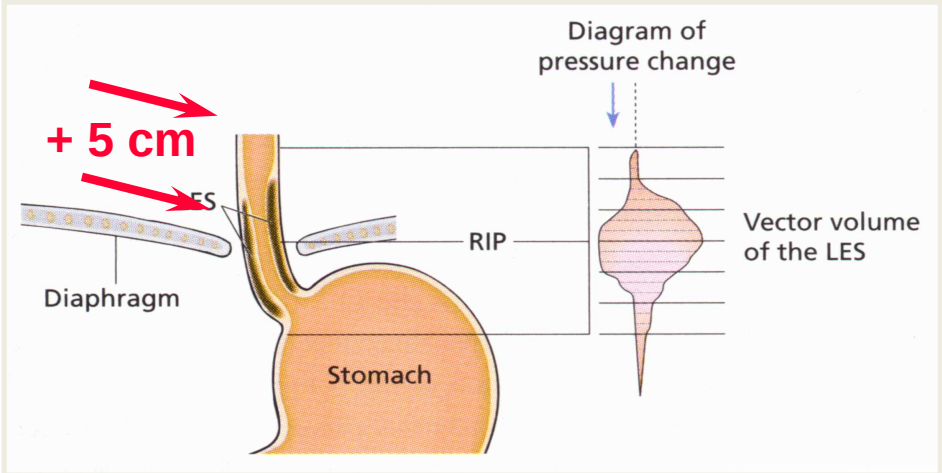
Stuhltransplantation - Techniken

- Über den Arbeitskanal des Coloskopes
- Retentionseinlauf
- Über eine nasogastrale/ nasoduodenale Sonde



Physiologischer gastroösophagealer Reflux in der pH-Metrie





Klinische Studien für STX bei rezidiv. CDI

- > 500 Patienten mit rezidiv. CDI in 35 Publikation
- Heilungsrate: 92-95%
  - Vereinzelt eine 2. Behandlung nötig
- Sicherheit:
  - Symptome IBS (6 von 317)
  - Obstipation (1 von17), obere GI Blutung (1 von 317)
  - Fieber (v.a. bei Applikation in den oberen GI Takt bei IBD)
  - 13 Todesfälle (4% of 317) während des follow up – CDI bedingt, nicht Interventions-bedingt.
  - 1 Tod durch Pneumonie (STX durch NGT, Aas et al. CID 2003)

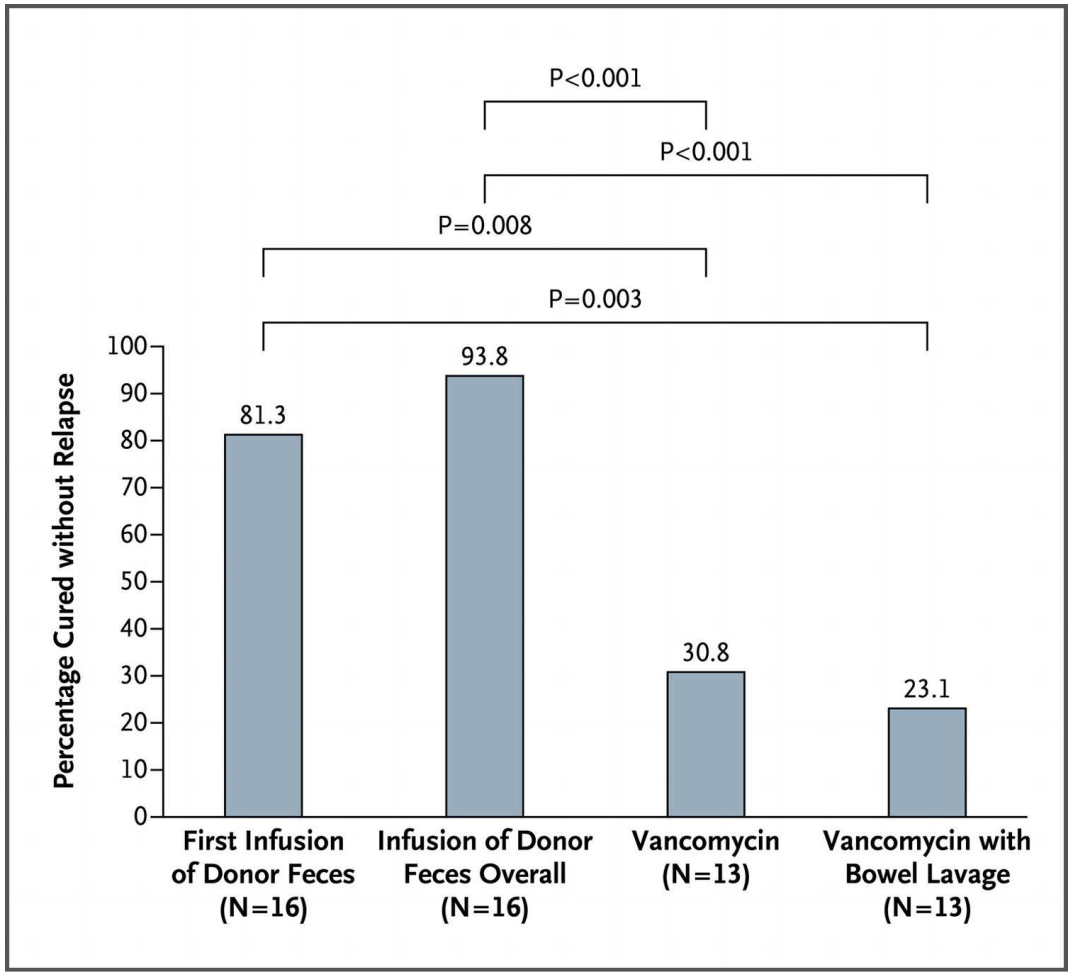
Gough E et al. Clin Inf Dis 2011; 53:554
Borody TJ et al Gastroenterol Clin N Am 41 (2012) 781–803

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

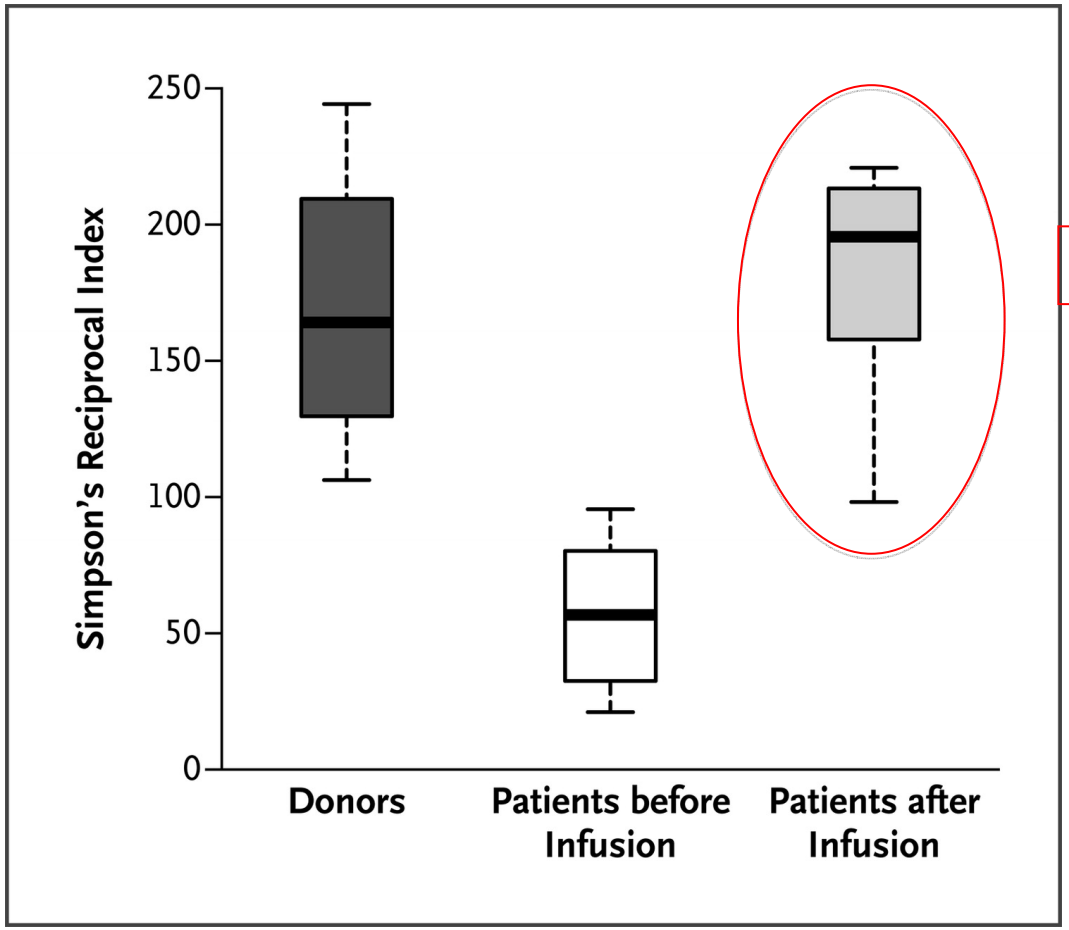
ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 31, 2013 VOL. 368 NO. 5

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.

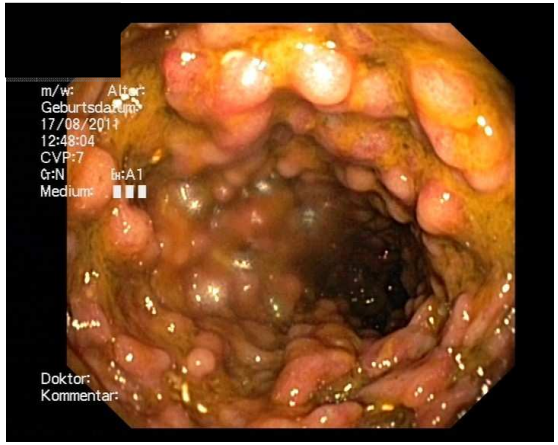


Veränderung Vielfalt (Diversität) des Mikrobioms nach erfolgreicher STX bei rezidiv. CDI



14 Tage nach STX

Els van Nood et al.
N Engl J Med 2013



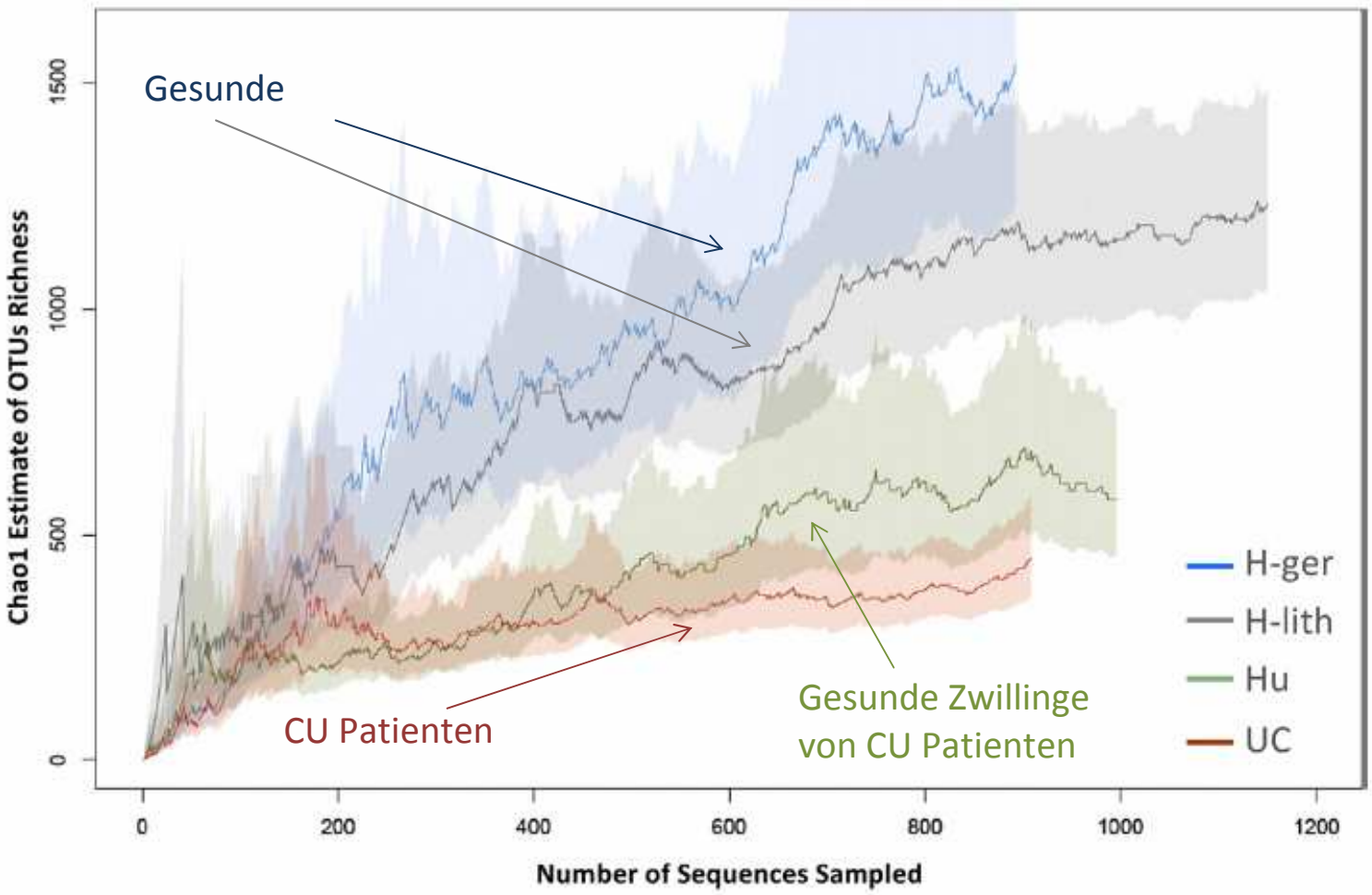
Stuhltransplantation

Weitere Indikationen

- Colitis ulcerosa und Mikrobiom
  - Verminderte Vielfalt
  - Vermehrtes Vorhandensein von Proteobacterien

Kelly CP, et al. N Engl J Med 2008.

Diversität der mukosalen Mikrobiota (Colon) bei Colitis ulzerosa (CU) Patienten und gesunden Zwillingen



LEPAGE P et al. GASTROENTEROLOGY 2011;141:227–236

Stuhltransplantation – Colitis ulcerosa

Treatment of Ulcerative Colitis Using Fecal Bacteriotherapy

Thomas J. Borody, MD, FRACP, FACG, FACP, Eloise F. Warren, BScM, Sharyn Leis, RN, Rosa Surace, and Ori Ashman,
MAJ Clin Gastroenterol 2003;37(1):42–47.© 2003 Lippincott

- 6 Fälle (3 Männer, 3 Frauen)
- Erkrankungsdauer <5 Jahre.
- Applikation über tägliche Einläufe über 5 Tage
- Verbesserung der Klinik nach 1 Woche
- Klinische Remission nach 4 Monaten ohne zusätzliche konventionelle Therapie.
- Endoskopische Remission nach 1 Jahr

Stuhltransplantation – chronisch aktive Colitis ulcerosa

Pilotstudie I – klinische Ergebnisse

Anhaltendes klinisches Ansprechen	n=2/6
Totale Kolektomie	n=2/6
Calcineurin Inhibitor	n=2/6
Remission	n=0/6
Mucosal healing	n=0/6
Adverse events (selbst-limitiertes Fieber)	n=1/6

Kump PK et al., Z Gastroenterol 2012

Stuhltransplantation – Colitis ulcerosa

Pilotstudie I -Schlussfolgerung

✓ durch eine einmalige STX bei chronisch aktiver CU kann keine Remission erzielt werden.

✓ nachhaltige Verbesserung der Dysbiose

Kump PK et al.,
Z Gastroenterol 2012

Stuhltransplantation – Colitis ulcerosa

Wie geht`s weiter?

Pilotstudie II

✓Kontrollierte Studie

✓Modifiziertes des Protokolls

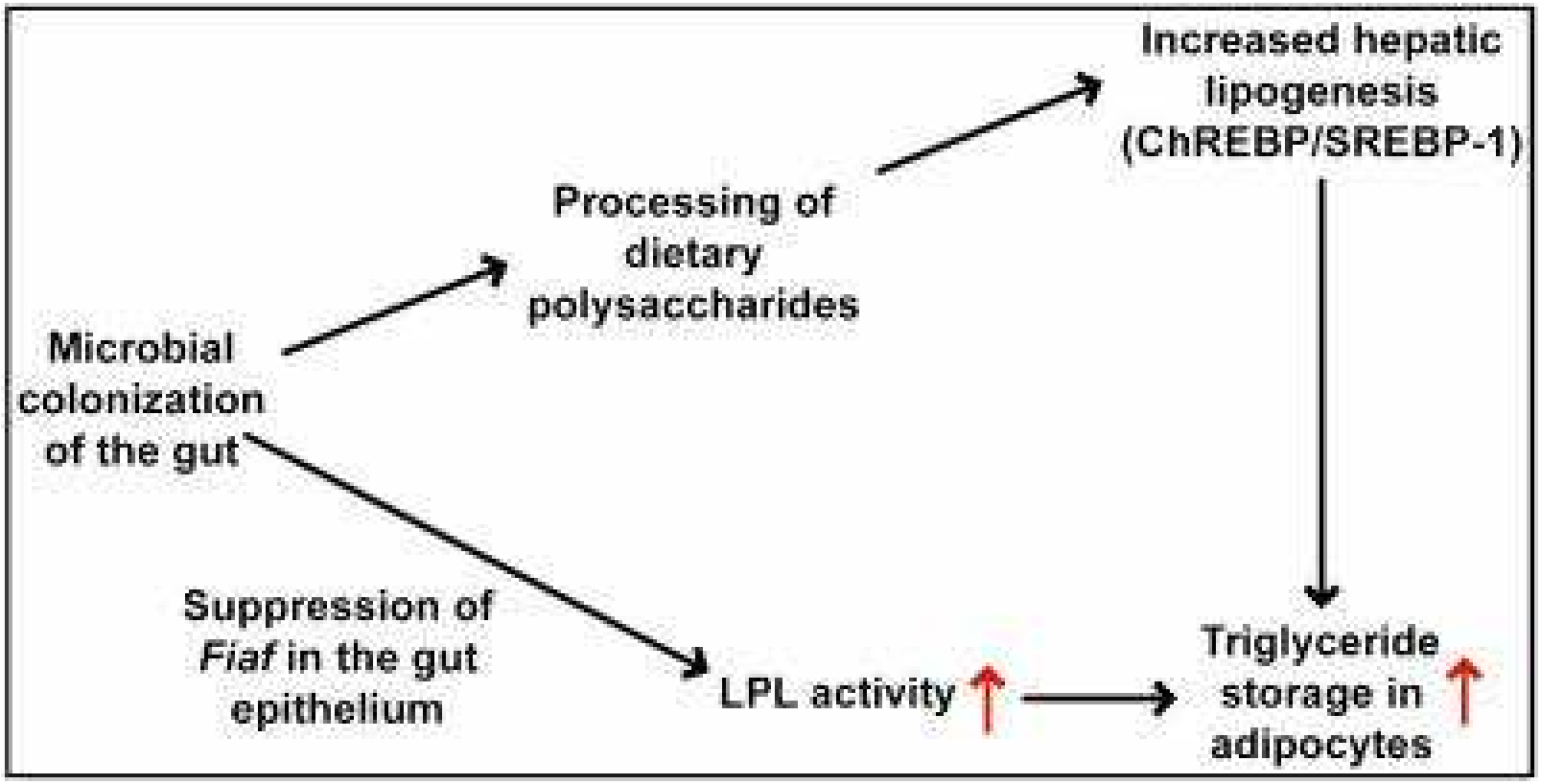
Antibiotische Vortherapie
Mehrfachgabe

Stuhltransplantation

Medical University of Graz

Weitere Indikationen

Metabolisches Syndrom



Backhed F et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2005.

Stuhltransplantation

bei metabolischem Syndrom

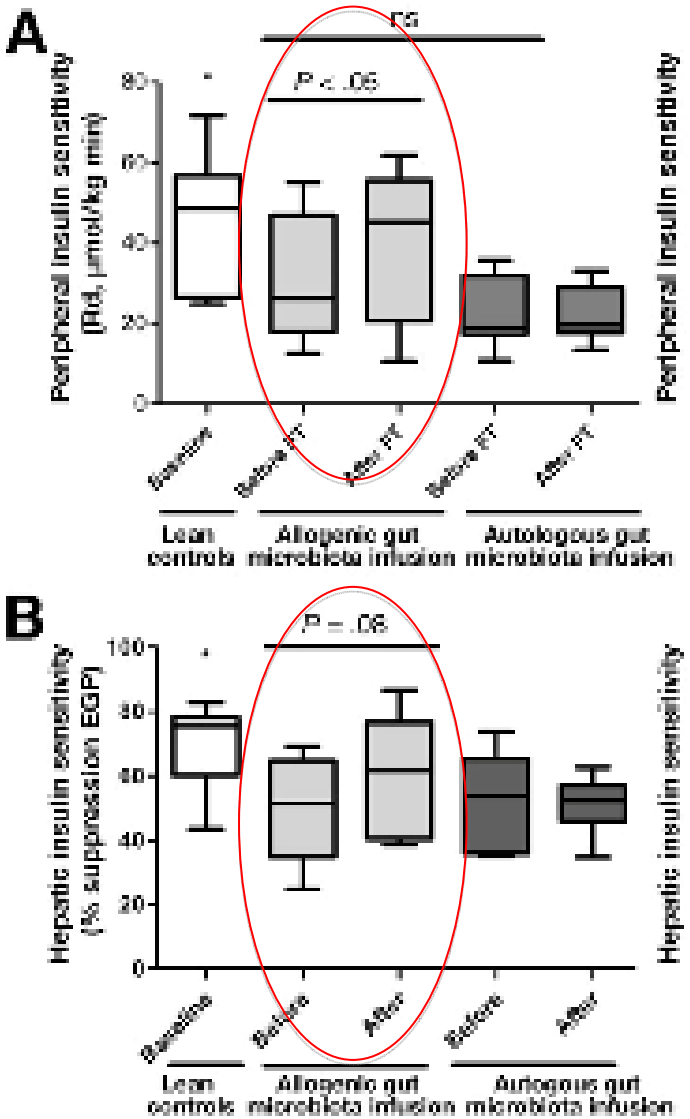
GASTROENTEROLOGY 2012;143:913–916

BRIEF REPORT

Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome

ANNE VRIEZE,* ELS VAN NOOD,* FRITS HOLLEMAN,* JARKKO SALOJÄRVI,‡ RUUD S. KOOTTE,§ JOEP F. W. M. BARTELSMAN,‖ GEESJE M. DALLINGA-THIE,§ MARIETTE T. ACKERMANS,¶ MIREILLE J. SERLIE,# RAISH OOZEER,** MURIEL DERRIEN,** ANNE DRUESNE,** JOHAN E. T. VAN HYLCKAMA VLIEG,** VINCENT W. BLOKS,‡‡ ALBERT K. GROEN,‡‡ HANS G. H. J. HEILIG,§§ ERWIN G. ZOETENDAL,§§ ERIK S. STROES,§ WILLEM M. DE VOS,‖§§ JOOST B. L. HOEKSTRA,* and MAX NIEUWDORP*,§

*Department of Internal Medicine, ‡Department of Vascular Medicine and Experimental Vascular Medicine, §Department of Gastroenterology, ‖Department of Clinical Chemistry, Laboratory of Endocrinology, ¶Department of Endocrinology and Metabolism, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; #Department of Basic Veterinary Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland; **Danone Research, Center Daniel Carasso, Palaiseau, France; ‡‡Center for Liver, Digestive, and Metabolic Diseases, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; §§Laboratory of Microbiology, Wageningen University, Wageningen, The Netherlands



Stuhltransplantation

Medical University of Graz

Weitere Indikationen

- ✓ schwere *C. diff.* Infektion
- ✓Idiopathische Colitis
- ✓Reizdarm Syndrom
- ✓Multiple Sklerose
- ✓Neuropsychiatrische Erkrankungen: Autismus

Stuhltransplantation

Medical University of Graz

Weitere Indikationen

Stuhltransplantation

Medical University of Graz

Grazer Erfahrungen

- ✓ Erstmals 2/2010 bei einer fulminanten idiopathischen Colitis auf der ICU
- ✓ seither wurden 22 Patienten therapiert
- ✓ insgesamt 75 Stuhltransplantationen durchgeführt.

Stuhltransplantation

Medical University of Graz

Grazer Erfahrungen

✓ Indikationen:

- Colitis ulcerosa
- C. diff Infektionen
- Idiopathische Colitis

✓ Patientenkollektiv:

- Z.n. Lebertransplantation
- Z.n. allogener Stammzelltransplantation
- Immunosuppression

Stuhltransplantation

Medical University of Graz

Limitationen

✓Kein standardisiertes Protokoll

✓Verfahrenstechnische Entwicklung

Offene Fragen

✓Befugnis?

✓Übertragung von Erkrankungen?

Zusammenfassung

- STX zur Wiederherstellung eines gestörten intestinalen Mikrobioms
- Gesicherte Therapie bei rezidiv. *C.diff.* Infektion
- Weitere Indikationen nur in klinischen Studien
- Verschieden Arten der Transplantation
- Limitationen durch fehlende Standardisierung

Medical University of Graz

a.o. Univ. Prof. Dr. Christoph Högenauer
Klinische Abteilung für Gastroenerologie und Hepatologie
Medizinische Universität Graz

OA Dr. Hans-Peter Gröchenig
Barmherzige Brüder, St. Veit an der Glan

OA Dr. Gerhard Reicht
Barmherzige Brüder Marschallgasse, Graz

Dr. Slave Trajanovsky,
a.o. Univ.Prof. Dr. Gregor Gorkiewicz
Stefan Lackner, Msci
ZMF, medizinische Universität GrazUniv.

Doz. Dr. Karl Martin Hoffmann
Kinderklinik der medizinischen Universität, Graz

Danke

www.patrizia.kump@medunigraz.at