Rezidivierende Clostridium difficile assoziierte Diarrhö: Transplantation von gefrorenem und wieder aufgetautem Stuhl nicht weniger wirksam als frischer Stuhl

Infektionen mit *Clostridium difficile* (CDI) werden meist nosokomial im Krankenhaus erworben und haben eine hohe Morbidität und Letalität, vor allem bei älteren Patienten (1). Diese Infektionen lassen sich oral mit Vancomycin oder Metronidazol in der Regel gut behandeln (2), aber bis zu 60% der Patienten erleiden ein Rezidiv und einige auch mehrere (3). Über die nur marginal besseren Effekte des für diese Indikation zugelassenen, extrem teuren Antibiotikums Fidaxomicin haben wir berichtet (4) und ebenso über die Versuche, Rezidive zu verhindern mit Probiotika (5), Antikörpern gegen Clostridientoxine (6) bzw. Tolevamer als Toxinbinder (7). Außerdem wird an der Entwicklung von Impfstoffen gearbeitet; jedoch ist bisher keiner zur Zulassung gereift. Für die Rezidive werden auch Störungen der Darm-Mikrobiota verantwortlich gemacht (8). Deshalb wurde und wird weiter versucht, rezidierte CDI durch Stuhltransplantation zu bessern. Eine Fallserien-Studie hat einen möglichen Nutzen einer solchen Stuhltransplantation über eine naso-duodenale Sonde ergeben (9). Allerdings ist die Infusion der frischen fäkalen Mikrobiota sehr zeitaufwändig und nicht standardisierbar, selbst wenn diese etwas einfacher über eine rektale Sonde als Einlauf geschieht (10). Vor jeder Behandlung muss nämlich ein als geeignet getesteter Spender gefunden und sein Stuhl jeweils frisch zubereitet werden. Es lag deshalb nahe, in größerer Menge gewonnenes Stuhlmaterial eines Spenders einzufrieren und es, vor Behandlung portionsweise wieder aufgetaut, zu verwenden. Ob die Wirksamkeit wieder aufgetauter fäkaler Mikrobiota dem frisch aufbereiteten Material nicht unterlegen ist, wurde jetzt untersucht (11).

In diese doppelblinde, randomisierte Nicht-Unterlegenheitsstudie wurden von Juli 2012 bis September 2014 in sechs akademischen Zentren in Kanada insgesamt 232 Patienten mit CDI-Rezidiven nach antibiotischer Behandlung aufgenommen. Davon wurden 114 Patienten nach Randomisierung in einer Gruppe behandelt, die eingefrorene und wieder aufgetaute Präparationen von Mikrobiota als rektalen Einlauf erhalten sollten; 118 sollten frische Präparationen erhalten. Für die Präparation wurden jeweils 100 g Stuhl von gesunden Spendern in 300 ml sterilem Wasser aufgeschwemmt, durch Filtration über eine Gaze von den festen Bestandteilen getrennt und danach in Spritzen für die Einläufe abgefüllt. Patienten in der Gruppe mit den frischen Mikrobiota erhielten den verdünnten Stuhl innerhalb von 24 h nach Gewinnung. In der andern Gruppe wurde die Flüssigkeit bei -30°C gelagert und innerhalb von 30 Tagen verwendet. Das Volumen des Einlaufs betrug jeweils 50 ml. Alter, Geschlecht, klinischer Schweregrad der Infektion sowie die Vorbehandlung waren in den Gruppen gleich. Die in der Studie behandelten Patienten entsprachen dem Versorgungsalltag, d.h. auch sehr alte Patienten (bis 100 Jahre!) und solche mit schwerem

rezidivierendem Verlauf und langem Krankenhausaufenthalt wurden eingeschlossen.

Die primären Endpunkte waren die klinische Beseitigung der Diarrhö plus Rezidivfreiheit bis zum Zeitpunkt 13 Wochen nach Therapie. Außerdem wurden Nebenwirkungen erfasst. Die Nicht-Unterlegenheits-Grenze wurde mit 15% festgelegt.

Alle Patienten, die am 4. Tag klinisch keine Besserung zeigten, erhielten einen 2. Einlauf (meist gleiche Gruppe und gleicher Spender). Patienten, die nach einer 2. Applikation klinisch nicht ansprachen und bei denen weiterhin Clostridientoxine nachzuweisen waren, wurden als Therapieversager definiert.

In der Intention-to-treat-Analyse (n = 219) waren 108 in der Gruppe, die wieder aufgetautes Material (AG) und 111, die frisches Material (FG) bekommen hatten. Der Anteil mit klinischem Ansprechen betrug 75,0% in der AG und 70,3% in der FG (Differenz: 4,7%; Konfidenzintervall = CI: -5,2% bis ∞; p = 0,001 für Nicht-Unterlegenheit). In der Per-Protokoll-Analyse (n = 178) waren 91 Patienten in der AG und 87 in der FG. Der Anteil mit klinischem Ansprechen betrug 83,5% in der AG und 85,1% in der FG (Differenz: -1,6%; CI: -10,5% bis ∞; p = 0,01 für Nicht-Unterlegenheit). Somit fand sich keine Unterlegenheit der gefrorenen und wieder aufgetauten Präparationen. Es gab keinen Unterschied in den Nebenwirkungen in den Gruppen. Die häufigsten assoziierten Nebenwirkungen waren kurzzeitig Durchfall (70%), abdominelle Krämpfe (10%) und Übelkeit (ca. 5%).

Fazit: Bei rezidivierten Infektionen mit *Clostridium difficile* (Diarrhö) waren in dieser Studie Einläufe mit dem Stuhl gesunder Spender wirksam (sog. Stuhltransplantation). Dabei erwiesen sich eingefrorene und wieder aufgetaute fäkale Mikrobiota als eine besser praktikable und nicht unterlegene Alternative.

Literatur

1. AMB 2014, **48**,47b. [Link zur Quelle](#)
2. AMB 2006, **40**,68a. [Link zur Quelle](#)
3. Cohen,S.H., et al.: Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2010, **31**, 431. [Link zur Quelle](#)
4. AMB 2011, **45**,30a [Link zur Quelle](#) . AMB 2013, **47**, 63b [Link zur Quelle](#) . AMB2013, **47**, 14. [Link zur Quelle](#)
5. AMB 2013, **47**,69b. [Link zur Quelle](#)
6. AMB 2010, **44**,12a. [Link zur Quelle](#)
7. AMB 2007, **41**,63a. [Link zur Quelle](#)
8. Norén, T., et al.: J.Clin. Microbiol. 2004, **42**, 3635. [Link zur Quelle](#)
9. van Nood, E., et al.:N. Engl. J. Med. 2013, **368**, 407 [Link zur Quelle](#).AMB 2013, **47**, 14. [Link zur Quelle](#)
10. Lee, C.H., et al.: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2014, **33**,1425. [Link zur Quelle](#)
11. Lee,C.H., et al.: JAMA 2016, **315**, 142. [Link zur Quelle](#)