

Empfehlungen zur Anwendung der fäkalen Mikrobiotatransplantation „Stuhltransplantation“: Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT)

Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation „stool transplantation“: consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (ÖGGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine

Autoren

P. K. Kump¹, R. Krause², C. Steininger³, H. P. Gröchenig⁴, A. Moschen⁵, C. Madl⁶, G. Novacek⁷, F. Allerberger⁸, C. Högenauer¹

Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

Schlüsselwörter

- pseudomembranöse Kolitis
- chronisch-entzündliche Darmerkrankung
- infektiöse Kolitis

Key words

- pseudomembranous colitis
- chronic inflammatory bowel disease
- infectious colitis

eingereicht 17.6.2014
akzeptiert 13.10.2014

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1385562>
Z Gastroenterol 2014; 52: 1485–1492 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0044-2771

Korrespondenzadresse

Prof. Christoph Högenauer
Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz
Austria
Tel.: ++ 43/3 16/38 58 17 86
Fax: ++ 43/3 16/38 51 26 48
christoph.hoegenauer@medunigraz.at

Zusammenfassung

Die intestinale Mikrobiota hat für die Erhaltung der Gesundheit des menschlichen Organismus eine zentrale Bedeutung und dient insbesondere auch der Abwehr von intestinalen Pathogenen. Veränderungen der intestinalen Mikrobiota, auch als Dysbiose bezeichnet, spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von vielen Erkrankungen. Als fäkale Mikrobiotatransplantation (FMT) oder Stuhltransplantation wird die Übertragung von Stuhlmikroorganismen eines gesunden Spenders in den Gastrointestinaltrakt eines erkrankten Patienten bezeichnet, um ein gestörtes Mikrobiom zu behandeln. Die Indikation zu dieser therapeutischen Intervention ist zumeist die rezidivierende Clostridium-difficile-Infektion (CDI). Mittlerweile gibt es bei dieser Indikation überzeugende Daten von einigen großen nicht kontrollierten Studien und einer kontrollierten randomisierten Studie sowie Beobachtungsstudien bei einer großen Anzahl an Patienten. Daher wird die FMT mittlerweile von internationalen Fachgesellschaften bei rezidivierender CDI mit hoher Evidenz empfohlen. Andere potenzielle Indikationen für die FMT sind die fulminante CDI und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Bei der Anwendung der FMT bestehen vielen offene Fragen für die Praxis v. a. bez. Voruntersuchungen des Spenders, der Aufbereitung des Stuhl- sowie des Applikationswegs. Es sind unterschiedliche Applikationsformen beschrieben worden, wobei die Verabreichung der FMT in den unteren Gastrointestinaltrakt wegen weniger Nebenwirkungen gegenüber der Gaben in den oberen Gastrointestinaltrakt zu bevorzugen ist. Die vorliegenden Publikationen berichten nur über wenige schwere Nebenwirkungen der FMT. Trotzdem wird diese Therapieform derzeit v. a. wegen potenzieller Sicherheitsaspekte und Unklarheiten bez. des rechtlichen Status heftig in Fachkreisen diskutiert. Dieser Konsensusreport

Abstract

The intestinal microbiota has a pivotal role in the maintenance of health of the human organism, especially in the defense against pathogenic microorganisms. Alterations in the microbiota, also termed dysbiosis, seem to be involved in the pathogenesis of a variety of intestinal and extraintestinal diseases. Fecal microbiota transplantation (FMT), also known as stool transplantation, is a therapeutic procedure aiming at restoring an altered intestinal microbiota by administration of stool microorganisms from a healthy donor into the intestinal tract of a patient. FMT is most commonly used for recurrent forms of Clostridium difficile infections (CDI). There are currently many cohort studies in a large number of patients and a randomized controlled trial showing a dramatic effect of FMT for this indication. Therefore FMT is recommended by international medical societies for the treatment of recurrent CDI with high scientific evidence. Other potential indications are the treatment of fulminant CDI or the treatment of inflammatory bowel diseases. In the practical utilization of FMT there are currently several open questions regarding the screening of stool donors, the processing of stool and the mode of FMT application. Different modes of FMT application have been described, the application into the colon has to be preferred due to less reported side effects than the application into the upper gastrointestinal tract. So far only very few side effects due to FMT have been reported, nevertheless the use and risks of FMT are currently intensely debated in the medical community. This consensus report of the Austrian society of gastroenterology and hepatology (ÖGGH) in cooperation with the Austrian society of infectious diseases and tropical medicine provides instructions for physicians who want to use FMT which are based on the current medical literature.

der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) in Kooperation mit der Österreichischen Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin dient daher Ärzten, die diese Methode benutzen, als eine Anleitung für deren Anwendung basierend auf Daten der rezenten medizinischen Literatur.

Einleitung

Das humane intestinale Mikrobiom, auch als Darmflora (Mikrobiota) bezeichnet, besteht aus ca. 100 Billionen Mikroorganismen. Das humane Mikrobiom hat wichtige metabolische Funktionen für den Wirt und ist neben immunologischen und chemisch physikalischen Faktoren ein bedeutender Bestandteil der Abwehr gegenüber pathogenen Erregern im Gastrointestinaltrakt. Diese Kolonisierungsresistenz gegenüber Pathogenen wird vermutlich durch die Diversität des Mikrobioms, d. h. eine hohe Anzahl an unterschiedlichen Mikroorganismen und damit Blockierung von entsprechenden Nischen und durch Produktion von antimikrobiellen Substanzen verursacht [1]. Störungen in der Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms, die mit Erkrankungen assoziiert sind, werden als Dysbiose bezeichnet. Die Dysbiose wird neben ihrer Rolle bei intestinalen Infektionen, auch teilweise als ursächlich bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen, Entzündungen, Karzinomen, metabolischen und neurologisch/psychiatrischen Erkrankungen angesehen. Therapeutische Möglichkeiten, um das intestinale Mikrobiom zu beeinflussen, umfassen Antibiotika, Probiotika, diätetische Maßnahmen wie Präbiotika sowie als neue Methode die fäkale Mikrobiotatransplantation.

Definition der fäkalen Mikrobiotatransplantation (FMT, Stuhltransplantation)

Als fäkale Mikrobiotatransplantation (FMT, auch als Stuhltransplantation, fäkale Bakterientherapie oder intestinale Mikrobiomtransplantation bezeichnet) wird die Übertragung von Stuhlmikroorganismen, vornehmlich Bakterien, aber auch Bakteriophagen, Pilze und Viren eines gesunden Donors in den Gastrointestinaltrakt eines Patienten bezeichnet. Diese therapeutische Maßnahme soll der Wiederherstellung eines normalen intestinalen Mikrobioms bei Patienten mit einer dysbioseassoziierten Erkrankung dienen.

Definitionen und Erstellung der Empfehlungen

Die Übertragung von Stuhl und damit lebenden Mikroorganismen im Rahmen einer fäkalen Mikrobiotatransplantation (FMT) ist in Österreich nicht als Verabreichung eines Arzneimittels anzusehen, sondern ist als eine Heilbehandlung zu werten. Die FMT unterliegt daher nicht dem Arzneimittelgesetz (AMG), dem Medizinproduktegesetz (MPG) oder dem Organtransplantationsgesetz. Daher wurde von der zuständigen wissenschaftlichen Fachgesellschaft, der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH), eine Arbeitsgruppe beauftragt entsprechende Empfehlungen für die Anwendung dieser Methode zu erarbeiten. In diese Arbeitsgruppe wurden ebenso ein Vertreter (RK) der Österreichischen Gesellschaft für Infektiologie und Tropenmedizin (OEGIT) und der Leiter des Geschäftsfelds Öffentliche Gesundheit (FA) der AGES (Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH) berufen da die Indikationen und Auswirkungen der FMT auch diese Bereiche umfassen.

Der vorliegende Konsensusbericht der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH) ist als praktischer Leitfaden für den Einsatz der FMT vorgesehen. Die Autoren dieser Publikation entsprechen den Teilnehmern dieses Konsensus und sollten für die zugeordneten Kapitel basierend auf den internationalen Richtlinien Entwürfe für die Empfehlungen erarbeiten (Delphi-Prozess). Der korrespondierende Autor (CH) wurde vom Präsident der ÖGGH beauftragt, ein Expertengremium aus Österreich zur Erstellung dieser Leitlinien einzuladen. Alle Konsensusteilnehmer sind Mitglieder der ÖGGH und haben Erfahrung mit der Durchführung der FMT bzw. sind Experten in der Diagnose oder Behandlung von Infektionserkrankungen, die möglicherweise über die FMT übertragen werden könnten. Empfehlungen und Text basieren auf der verfügbaren Literatur (systematische Literatursuche mittels MedLine/PubMed sowie Abstracts der großen internationalen Kongresse) und wurden hinsichtlich Evidenzgrad (Level of Evidence, EL) und Empfehlungsgrad (Grade of Recommendation, RG) entsprechend dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine bewertet (► Tab. 1). Die Statements wurden im Rahmen eines Treffens am 10.12.2013 von den Konsensusteilnehmern erarbeitet und am 25.4.2014 in einem größeren Teilneh-

Tab. 1 Evidenz- und Empfehlungsgrade basierend auf dem Oxford Centre for Evidence Based Medicine (Quelle: „The Oxford 2011 Levels of Evidence“. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>).¹

Level of Evidence (Treatment Benefits)
1 ¹ systematic review of randomized trials or n-of-1 trials
2 ¹ randomized trial or observational study with dramatic effect
3 ¹ non-randomized controlled cohort/follow-up study ²
4 ¹ case-series, case-control studies, or historically controlled studies ²
5 ¹ mechanism-based reasoning
Level of Evidence (Treatment Harms)
1 ¹ systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect
2 ¹ individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect
3 ¹ non-randomized controlled cohort/follow-up study (postmarketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient). ²
4 ¹ case-series, case-control, or historically controlled studies ²
5 ¹ mechanism-based reasoning
Grades of Recommendation
A consistent level 1 studies
B consistent level 2 or 3 studies or extrapolation from level 1 studies
C level 4 studies or extrapolation from level 2 or 3 studies
D level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

¹ Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO³), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Levels may be graded up if there is a large or very large effect size, ² As always, a systematic review is generally better than an individual study, ³ PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome).

merkreis bei einem jährlich stattfindenden Arbeitsgruppentreffen der ÖGGH in Weyregg (Österreich) präsentiert, nochmals diskutiert und beschlossen. Für jedes Statement war eine Zustimmung von mehr als 80% der Teilnehmer erforderlich. Anhand der Formulierungen wird die Empfehlungsstärke definiert: (soll – starke Empfehlung; sollte – Empfehlung; kann: Empfehlung offen)

Indikationen zur fäkalen Mikrobiotatransplantation

Rekurrierende Clostridium-difficile-Infektion

Die *Clostridium-difficile*-Infektion (CDI) ist in den entwickelten Nationen in Bezug auf Häufigkeit und klinische Relevanz die bedeutendste bakterielle Infektion des Intestinaltrakts [2, 3]. *C. difficile* ist ein anaerobes Bakterium. Um außerhalb einer anaeroben Umgebung überleben zu können, bildet das Bakterium Sporen, die sauerstoffresistent sind und ubiquitär vorkommen. Sporen sind gegenüber antibiotischer Therapie unempfindlich. Die Standardtherapie der CDI umfasst die Antibiotika Metronidazol, Vancomycin, Teicoplanin oder Fidaxomicin. Rekurrenente Verläufe von *C. difficile*-Infektionen trotz initial erfolgreicher Antibiotikatherapie sind mit 20% häufig und stellen daher eine besondere therapeutische Herausforderung dar [4]. Als CDI-Rezidiv bezeichnet man jeden Rückfall der Infektion binnen 30 Tagen nach Beginn einer adäquaten Vortherapie. Die Therapie eines Rezidivs erfolgt mittels derselben Antibiotika, wobei unterschiedliche Therapieschemata beschrieben sind. Bei mehrfachen Rezidiven ist der Erfolg einer neuerlichen antibiotischen Therapie gering, bei manchen Patienten sind mehr als 10 Rezidive beschrieben [5]. Bei Patienten mit rekurrender CDI werden ausgeprägte Veränderungen des Mikrobioms beobachtet. Da diese Veränderungen zu einer verminderten Kolonisationsresistenz gegenüber pathogenen Keimen führen, spielen sie in der Pathogenese dieses Krankheitsbilds eine zentrale Rolle [6]. Zur FMT bei rekurrender CDI existieren mittlerweile publizierte Daten von mehr als 600 Patienten [7–12]. Der Großteil dieser Publikationen stammt aus den Jahren 2010–2014. Die FMT ist eine sehr effektive Methode in der Behandlung der rekurrender CDI, wobei die Heilungsrate zwischen 82 und 98% liegt [7–12]. Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte eine Heilungsrate von 81% bei einmaliger FMT und 94% bei wiederholter FMT-Applikation im Vergleich zu 31% bei antibiotischer Therapie mit Vancomycin [10]. Die erfolgreiche Therapie der rekurrender FMT ist auch bei Fällen mit schwerer CDI beschrieben [13]. Dabei ist zu erwähnen, dass keine einheitliche Definition einer schweren CDI besteht, zumeist werden Parameter wie ein Alter > 65 Jahre, Fieber, Nierenversagen (definiert als Kreatininanstieg > 50%) und Leukozytose (> 15 000/mm³) als Prognosemarker für eine schwere CDI angegeben. Ebenso scheint die FMT auch sicher und effektiv bei immunsupprimierten Patienten zu sein [14]. Die FMT wird daher zur Behandlung der rekurrender CDI mit hoher wissenschaftlichen Evidenz von internationalen Fachgesellschaften empfohlen [15]. Die europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ESCMID) empfiehlt in ihren Leitlinien für die CDI eine FMT ab dem 2. Rezidiv mit stärkerem Empfehlungsgrad als dem für eine Therapie mit Vancomycin oder Fidaxomicin [15]. Kulturunabhängige Untersuchungen der intestinalen Mikrobiota mit modernen Hochleistungssequenziermethoden zeigten eine Verbesserung der Dysbiose nach erfolgreicher fäkaler Mikrobiotatransplantation, insbesondere eine Zunahme der Vielfalt und Menge (Diversität und Richness) an unterschiedlichen Bakterienspezies [6, 10].

Statement 1. Rekurrenente Clostridium difficile Infektion

- ▶ Bei rekurrender *C. difficile*-Infektion kann die Indikation zur FMT ab der 3. Erkrankung oder dem 2. Rezidiv (Rückfall der Infektion binnen 30 Tagen nach Beginn einer adäquaten Vortherapie mit zumindest einem Zyklus Vancomycin oder Fidaxomicin oder Teicoplanin) gestellt werden, da in dieser Situation die FMT der antibiotischen Therapie überlegen ist (EL 2, RG B)
- ▶ Eine Anwendung der FMT bei Patienten mit rekurrenden *C. difficile*-Infektionen kann auch außerhalb von klinischen Studien in spezialisierten Zentren erfolgen (EL 2, RG B)
- ▶ Eine zentrale Datenerfassung in Patientenregistern v. a. der Langzeitnachsichtsdaten wird empfohlen (EL 5, RG D).
- ▶ Die Anwendung der FMT bei Patienten mit rekurrender *C. difficile*-Infektion ist auch bei schweren Verlaufsformen möglich (EL 4, RG C)

Fulminante Clostridium-difficile-Infektion

Die schwerste Verlaufsform einer CDI wird als fulminante CDI bezeichnet. Es existiert keine einheitliche Definition einer fulminanten CDI, diese Patienten benötigen zumeist eine intensivmedizinische Behandlung und manifestieren sich unter anderem mit Organversagen oder Zeichen eines SIRS (Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom) [16, 17]. Patienten mit einer fulminanten CDI haben mitunter keine Diarrhö und können sich nur mit Zeichen einer Sepsis/eines SIRS oder eines paralytischen Ileus präsentieren [16]. Die mikrobiologischen Nachweisverfahren für *C. difficile* sind bei diesen Patienten häufig negativ [16]. Die Mortalität dieser Patienten beträgt zwischen 13 und 90% [17–19]. Die Notfalloperation mittels totaler Kolektomie stellt eine Ultima-Ratio-Behandlung mit Mortalitätsraten zwischen 20 und 70%, abhängig vom präoperativen Zustand des Patienten, dar [15, 20]. Eine erfolgreiche Behandlung der CDI mit FMT bei fulminantem Verlauf ist in Einzelfällen beschrieben [21–23]. Bei diesen Patienten kam es bis dato im Rahmen der FMT zu keinen Nebenwirkungen.

Statement 2. Fulminante CDI

- ▶ Bei Patienten mit fulminanter *C. difficile*-Infektion ist die FMT bei Versagen der Standardtherapie (Nichtansprechen binnen 48 Stunden) als eine Therapieoption (Ultima Ratio), wegen sehr hoher Mortalitätsraten der sonstigen Therapiealternativen (totale Kolektomie), anzusehen (EL 4, RG C)
- ▶ Vor Anwendung der FMT bei Patienten mit fulminanter *C. difficile*-Infektion sollte eine Perforation mit einem bildgebenden Verfahren ausgeschlossen werden (EL 5, RG D)
- ▶ Alle anderen Therapieoptionen sollten zuvor ausführlich überprüft werden und zuvor Rücksprache mit einem spezialisierten Zentrum gehalten werden (EL 5, RG D). Bei Patienten mit schwerer Antibiotikakolitis ist auch bei fehlendem Nachweis von *C. difficile* die FMT als eine Therapieoption (Ultima Ratio) bei Versagen oder Fehlen von anderen Therapieoptionen anzusehen (EL 4, RG C)

Andere Indikationen

Mit zunehmender Kenntnis über den Zusammenhang des intestinalen Mikrobioms mit autoimmunen, neuropsychiatrischen

und metabolische Erkrankungen findet das therapeutische Konzept der FMT weitere Indikationen. Eine erste kontrollierte Studie bei metabolischem Syndrom brachte eine Verbesserung der Insulinresistenz [24], einzelne Fallberichte bei Multipler Sklerose, neuropsychiatrischen Erkrankungen, Morbus Crohn und funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen (Reizdarmsyndrom) zeigten ebenfalls positive Effekte [8, 25, 26].

Die meisten Daten zum Einsatz der FMT bei anderen Erkrankungen als der CDI gibt es zur Colitis ulcerosa. Erste kleine Fallstudien bei Patienten mit chronisch aktiver Colitis ulcerosa zeigten vielversprechende Effekte der FMT bei der Behandlung dieser Patienten [27 – 29]. Diese Ergebnisse konnten aber bisher durch weitere Fallserien nicht bestätigt werden [30, 31]. Möglichweise sind die sehr unterschiedlichen Ansprechraten auf verschiedene Behandlungsprotokolle (Antibiotikavorthherapie, wiederholte Applikation der FMT, Vortherapien mit Immunsuppressiva) zurückzuführen [32]. Darüber hinaus treten rekurrende *C.-difficile*-Superinfektionen bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gehäuft auf. Laut rezenten Fallberichten gelang eine erfolgreiche *C.-difficile*-Eradikation bei 89,3% (25/28) dieser Patienten mittels FMT [33, 34].

Statement 3. Andere Indikationen

- ▶ Die Anwendung der FMT bei Patienten mit Colitis ulcerosa kann in einigen Fällen zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität führen. Da die Wirksamkeit durch Studien nicht sicher belegt ist und keine allgemein etablierten FMT-Protokolle vorhanden sind, sollten Colitis-ulcerosa-Patienten nur im Rahmen von klinischen Studien mittels FMT behandelt werden (EL 4, RG C)
- ▶ Der Einsatz der FMT zur Behandlung der rekurrenden *C.-difficile*-Infektion bei gleichzeitig bestehender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED) ist eine Therapiemöglichkeit, die außerhalb von klinischen Studien erfolgen kann. Die Therapieerfolge sind jedoch im Vergleich zu Patienten ohne CED geringer (EL 4, RG C)
- ▶ Andere mögliche Indikation zur therapeutischen Anwendung der FMT wie der Morbus Crohn, funktionelle Magen-Darm-Erkrankungen (inkl. Reizdarmsyndrom), metabolische Erkrankungen (inkl. Adipositas) oder Autoimmunerkrankungen sollten wegen fehlender Evidenz derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien erfolgen (EL 5, RG D)

Screening des Spenders

Als Stuhlsponder sollten grundsätzlich nur gesunde Personen ohne Risikoverhalten für infektiöse Erkrankungen (i. v. Drogenabusus, Alkoholabusus, immunsuppressive Therapie [exkl. Kortison], Tätowierung vor < 3 Monaten, Schnitt-/Stichverletzung von medizinischem Personal, Fernreise in Tropengebieten innerhalb von 6 Monaten, Lebendimpfung vor < 4 Wochen, bekannte Besiedlung mit multiresistenten Keimen wie z. B. MRSA) herangezogen werden. Genetisch Verwandte weisen nach heutiger Erkenntnis Ähnlichkeiten im Mikrobiom auf und sind daher vermutlich als Spender für Erkrankungen mit Dysbiose, die z. B. nach einer Antibiotikatherapie auftraten, zu bevorzugen [35] Für die Behandlung der rekurrenden CDI gibt es aber bisher noch keine ausreichenden Untersuchungen zwischen genetisch verwandten und nicht verwandten Spendern, daher bleibt unklar,

ob dies für die klinische Praxis relevant ist [7]. Leben Spender und Empfänger in einer Partnerschaft und/oder einem gemeinsamen Haushalt, so sind sie auch ähnlichen infektiösen Risikofaktoren ausgesetzt. Das Risiko, infektiöse Erkrankungen mit der Mikrobiomspende zu übertragen, scheint dadurch geringer. Ob für andere Erkrankungen, die immunologisch oder metabolisch bedingt sind, ein Mikrobiom eines fremden Spenders besser geeignet ist bleibt unklar. Spenderstuhl von genetisch Verwandten und Fremd Spendern führt zu ähnlichen klinischen Erfolgen. Bei der rezidivierender CDI hat Stuhl von mit den Patienten verwandten oder im selben Haushalt lebenden Spendern im Gegensatz zu Fremd Spendern ein identes Ansprechen (89,5 vs. 90,7% Ansprechrate) [7]. Andere Faktoren wie eine Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate, große gastrointestinale Voroperationen oder das Vorliegen eines ausgeprägten Über- oder Untergewichts scheinen mit ausgeprägten Veränderungen des Mikrobioms einherzugehen, daher sollte dies bei einem Spender nicht vorliegen.

Die FMT stellt aus infektiologischer Sicht eine Ausnahmesituation dar. Die Methode basiert auf der großvolumigen Transfusion einer komplexen Zusammensetzung von potenziell infektiösen Mikroorganismen und ist somit einer therapeutischen Neukolonisation des Empfängers gleichzustellen. Die stabile Etablierung dieser Mikroorganismen im Intestinaltrakt des Empfängers führt in Summe zu positiven, therapeutischen Effekten. Gleichzeitig besteht jedoch die Möglichkeit der Übertragung von potenziellen Pathogenen in Transfusionsvolumina, die deutlich größer sind als jede andere natürliche Exposition gegenüber den gleichen Mikroorganismen.

Mit der FMT können Mikroorganismen als Krankheitserreger übertragen werden. Ein Spenderscreening muss daher potenziell übertragbare Erkrankungen ausschließen. Die Empfehlungen zur Auswahl und Untersuchung von „Mikrobiomspendern“ sind von den Empfehlungen für Blutspender abgeleitet, obwohl ein Teil der getesteten Erkrankungen üblicherweise nicht mit dem Stuhl übertragen werden [8, 36 – 38]. Die Relevanz des großen Transfusionsvolumens für ein potenzielles Infektionsrisiko wurde bisher nicht systematisch erhoben. Eine iatrogene Infektion mittels FMT wurde bisher jedoch nicht dokumentiert [39].

Um dieser komplexen Situation mit zahlreichen unbekanntem Voraussetzungen in den aktuellen Empfehlungen gerecht zu werden, sind die Empfehlungen für mikrobiologische Untersuchungen vor FMT tendenziell großzügig gefasst. Sie orientieren sich an dem generellen Wissen zu fäkal-oralen Infektionen (Noroviren, *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.* etc.) und dem Screening von Blutspendern zur Vermeidung chronischer Virusinfektionen mit dem Potenzial für eine mukosale Infektion (Hepatitis B, HIV etc.). Chronische bzw. asymptomatische infektiöse Pathogene wurden nach dem pathogenen Potenzial unterschieden. Eine Untersuchung des Spenders auf infektiöse Pathogene mit geringer Übertragungswahrscheinlichkeit und geringerem pathogenen Potenzial wurde daher vorerst nicht in die aktuellen Empfehlungen aufgenommen (z. B. Ebstein-Barr-Virus, Zytomegalie-Virus, Adenoviren etc.). Eine Neubewertung des diagnostischen Vorgehens wird in regelmäßigen Abständen vorgenommen, sodass auf eine veränderte Datenlage mit angepassten Empfehlungen reagiert wird. Über das Spätrisiko der FMT (z. B. Entwicklung von Infektionskrankheiten, Tumorerkrankungen, Autoimmunerkrankungen) liegen bislang noch keine Daten vor.

Statement 4. Spenderscreening

- ▶ Folgende anamnestische Kriterien sollten von potenziellen Stuhlspendern erfüllt werden: Es sollten gesunde Personen (optional mit einem Body-Mass-Index > 17 und < 35), insbesondere ohne akute und oder chronische Grunderkrankungen (Autoimmunerkrankung, Malignom, CED etc.) als Stuhlspender herangezogen werden. Folgende Kriterien sollten anamnestisch erhoben werden (EL 3, RG C)
 - ▶ keine aktuell bestehende übertragbare Infektions-erkrankungen
 - ▶ keine Antibiotika in den letzten 3 Monaten
 - ▶ keine infektiöse Darm-(Durchfall)erkrankungen in den letzten 3 Monaten
 - ▶ kein i.v. Drogenabusus in der Anamnese
 - ▶ keine große gastrointestinale Voroperation (z. B. Whipple-OP, totale Kolektomie)
- ▶ Beim Spender sollte ein physikalischer Status sowie ein Routinelabor (inkl. Blutbild, Leberenzyme, Bilirubin, Nierenparameter, CRP) erhoben werden (EL 5, RG D).
- ▶ Folgende Laborparameter und mikrobiologischen Tests sollten zum Ausschluss potenziell übertragbarer infektiöser Erkrankungen beim Stuhlspender durchgeführt werden (EL 3, RG C)

Serologie:

- ▶ Virushepatitis: Hepatitis A: HAV-AK IgM, Hepatitis B: HBs-Ag +HBc-AK, Hepatitis C: HCV -AK IgG
- ▶ HIV: HIV Ag/AK
- ▶ Lues: TPPA, TPHA oder äquivalenter Test

Direkter Erregernachweis

- ▶ Stuhlkultur bzw. anderer Erregernachweis folgender enteropathogenen Bakterien: *C. difficile*, Salmonellen, Campylobacter, EHEC/Shiga Toxin, Yersinien, Shigellen
- ▶ Wurmeier und Parasiten mikroskopisch
- ▶ Lamblien- und Cryptosporidien- Antigen-Test
- ▶ Noroviren und Rotaviren Antigentest oder PCR

Andere Tests

- ▶ Calprotectin im Normbereich: optional bei Indikation rekurrenzierende CDI, empfohlen bei Indikation CED
- ▶ Bei Stuhlspendern, die wiederholt für einen oder mehrere Patienten herangezogen werden, sollten eine Wiederholung der Tests spätestens nach 6 Monaten, im Bedarfsfall (z. B. Fernreise) früher erfolgen (EL 5, RG D).
- ▶ Im Notfall bei Indikation fulminanter CDI können enge Familienangehörige oder Sexualpartner nach ausführlicher Aufklärung des Patienten, entsprechender Dokumentation und Abwägung aller Therapiealternativen ohne Durchführung der mikrobiologischen Spendertestung als Stuhlspender herangezogen werden (EL 5, RG D)

Methodik der fäkalen Mikrobiotatransplantation

Es gibt derzeit kaum methodisch-vergleichende Untersuchungen zur Donorstuhlaufbereitung. Aufgrund von empirischen Daten sollte der Donorstuhl frisch und nicht älter als 6 Stunden sein und bis zum Zeitpunkt der Weiterverarbeitung in einem luftdichten Stuhlsammelgefäß gekühlt (nicht gefroren, da dies die Anzahl an lebenden Bakterien reduzieren kann) gelagert werden. Dadurch sollen bakterielle Überwucherungen möglichst vermieden werden.

Da Stuhl als Biohazard Stufe 2 eingestuft ist, wird für die weitere Handhabung und Aufbereitung der Bakteriensuspension die Verwendung von flüssigkeitsabweisender Kleidung, Handschuhen sowie von Gesichtsmasken (entweder mit Schild zum Schutz der Augen oder mit dem Tragen von Schutzbrillen) gefordert. Die Verwendung einer Abzugshaube (Hood) ist optional.

Je nach Konsistenz wird der gesamte Spenderstuhl mit 100–500 ml einer sterilen Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) oder sterilem Wasser verdünnt und in einem für diesen Zweck eigens angeschafftem Haushaltsmischer oder ähnlichem Gerät homogenisiert. Über die Menge des Stuhles die für die Herstellung einer suffizienten Suspension nötig ist, gibt es keine standardisierten Daten [36], eine Menge zwischen 50 und 150 Gramm Stuhl erscheint jedoch als angemessen. Anschließend wird die Stuhlsuspension gefiltert, um feste Bestandteile zu entfernen. Als Filter können sowohl Gazetupfer, Papierfilter wie z. B. konventionelle Kaffeefilter als auch im Haushalt gebräuchliche Metallfilter und Siebe benutzt werden. Diese dienen vornehmlich dazu, feste, v. a. pflanzliche, Stuhlbestandteile zu entfernen und die Applikation der Suspension über Sonden oder ein Endoskop nicht zu behindern. Die in der Literatur beschriebene Anwendung von Kaffeefiltern, ist mit in Österreich erhältlichen Produkten unserer Erfahrung nach nicht praktikabel, da diese zu leicht verstopfen. Je nach Applikationsform wird diese Stuhlsuspension in 20–50 ml Spritzen portioniert und sollte danach binnen von 2 Stunden dem Empfänger verabreicht werden. Bei der Verarbeitung ist darauf zu achten, schnell und mit möglichst geschlossenen Systemen zu arbeiten, um anaerobe Keime vor Sauerstoff zu schützen.

Auch die Gabe von gefrorener und dafür mit Glycerol speziell aufgearbeiteter Bakteriensuspension scheint wirksam zu sein. Die Datenlage beruht aktuell nur auf den Erfahrungen kleiner Fallserien, daher sollte die Applikation von tiefgekühltem Mikrobiom derzeit nur in Einzelfällen (erhöhte Dringlichkeit, fehlender Spender etc.) zur Anwendung kommen. Dabei sollten die Lagerung bei –80 Grad Celsius sowie das Wiedererwärmen schonend im Wasserbad bei 37 Grad über 2 Stunden erfolgen [40–42].

Statement 5. Aufarbeitung des Spenderstuhls

- ▶ Aufgrund der derzeitigen Datenlage wird empfohlen, frischen Stuhl, der nicht älter als 6 Stunden ist, zu verwenden. Der Spenderstuhl sollte gekühlt (2–8 °C) in einem luftdichten Behälter bis zur Weiterverarbeitung aufbewahrt werden (EL 3, RG B)
- ▶ Bei der Verarbeitung von Stuhl gelten die allgemeinen Richtlinien der biologischen Schutzstufe 2 (EL 4, RG C)
 - ▶ Tragen von wasserabweisender Schutzkleidung, Handschuhen, Maske +/- Augenschutzschild oder Schutzbrille
 - ▶ Arbeit erfolgt nötigenfalls in Sicherheitswerkbänken, die leicht zu reinigen und gegen Desinfektionsmittel beständig sind
- ▶ Die Verdünnung des Stuhles sollte mit sterilem NaCl 0,9% oder sterilem Wasser erfolgen. Die Menge ist variabel und abhängig von der Stuhlkonsistenz. Ziel ist eine höchstmögliche Viskosität ähnlich einer öligen Flüssigkeit, um eine längere Verweildauer im Darm zu gewährleisten (EL 5, RG 5)
- ▶ Die Homogenisierung kann mit einem eigens dafür bestimmten Haushaltsmischer erfolgen. Die Einzelteile werden analog zu Endoskopieutensilien aufbereitet und sollten daher für eine endoskopische Waschmaschine tauglich sein (EL 5, RG 5)

- ▶ Die Filtrierung der Stuhlsuspension sollte ggf. durch einen Gazetupfer, Papierfilter oder Metallfilter erfolgen, um grobe Bestandteile zu entfernen (EL 3, RG B)
- ▶ Zur Vermeidung einer Überwucherung durch aerobe Bakterien sollte die fäkale Bakteriensuspension innerhalb einer kurzen Zeit appliziert werden bzw. ggf. gekühlt (+2 bis +8 °C) bis zur Weiterverwendung aufbewahrt werden (EL 3, RG C)

Die Vorbereitung des Patienten ist abhängig von der Applikationsart und von der Indikation für die FMT. Patienten mit rekurrender CDI werden vor geplanter FMT erneut mit Vancomycin oder Fidaxomicin für mind. 4 Tage behandelt, um die Menge von *C. difficile* im Darm zu reduzieren, wobei die Antibiotika 36–48 Stunden vor der Donorstuhlapplikation abgesetzt werden sollten. Bei endoskopischer Applikation in den unteren Gastrointestinaltrakt werden die Patienten am Vortag wie zu einer regulären Koloskopie durch Darmlavage (mit einem Standardpräparat) vorbereitet. Da mit dieser Maßnahme die Empfängerflora reduziert wird [43], ist auch für die Gabe in den oberen Gastrointestinaltrakt eine Darmlavage sinnvoll.

Durch die postinterventionelle Gabe von Loperamid kann die Verweildauer der Spenderflora v. a. bei Applikation in den unteren GI-Trakt (endoskopisch oder mittels Einlauf) verlängert werden. Aufgrund der dadurch häufig verstärkten Nebenwirkungen wie Meteorismus, Tenesmen, Nausea und Erbrechen ist diese Maßnahme jedoch nur im Einzelfall indiziert. Bei Gabe in den oberen Gastrointestinaltrakt ist die präinterventionelle Therapie mit Prokinetika möglich, um die Gefahr einer Aspiration zu verringern. Die periinterventionelle Gabe von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ist beschrieben, um die Lebensfähigkeit der Spenderkeime zu erhöhen [44].

Statement 6. Vorbereitung des Patienten

- ▶ Der Empfänger sollte analog zu einer Routinekoloskopie mit einer Darmlavage vorbereitet werden. Diese Vorbereitung dient zur Reduktion der empfängereigenen Mikrobiota, die sowohl bei Applikation in den unteren als auch in den oberen GI-Trakt erfolgen kann (EL 3, RG C)
- ▶ Bei Patienten mit rekurrender *C.-difficile*-Infektion sollte eine Vorbehandlung mit Vancomycin oder einem vergleichbaren Antibiotikum für mind. 4 Tagen erfolgen. Das Antibiotikum sollte zumindest 36 Stunden vor der FMT abgesetzt werden (EL 4, RG C)
- ▶ Fakultativ kann für eine längere Verweildauer im Dickdarm im Anschluss an eine koloskopische Applikation Loperamid gegeben werden. Bei der Applikation in den oberen GI-Trakt ist die fakultative Gabe eines Prokinetikums möglich (EL 4, RG C)

Zur Durchführung der FMT sind unterschiedliche Protokolle beschrieben. Fast alle Studien bei rekurrender CDI behandeln den Patienten vor Durchführung der FMT für einige Tage mit Vancomycin, um die Anzahl von *C. difficile* im Darm zu reduzieren [5, 9, 10, 36]. Um das Spendermikrobiom durch Vancomycin nicht negativ zu verändern wird aber empfohlen, Vancomycin zumindest 36 Stunden vor der FMT abzusetzen [5, 36]. In den meisten Studien wurde das Donormikrobiom in den unteren Gastrointestinaltrakt appliziert. Dies kann im Rahmen einer Koloskopie in das terminale Ileum und rechte Kolon erfolgen, jedoch sind auch Einläufe bzw. Applikationen in das Sigma im Rah-

men einer Rektosigmoidoskopie als erfolgreich beschrieben. In den unteren Gastrointestinaltrakt können zwischen 200–500 ml Stuhlsuspension verabreicht werden [5, 8, 36].

Auch die Gabe des Fremdstuhls in den oberen Gastrointestinaltrakt über Nasogastral- bzw. Nasojejunalsonden bzw. über den Arbeitskanal des Gastroskops ist beschrieben. Die Menge der applizierten Bakteriensuspension ist mit 25–50 ml geringer als bei der Gabe über den unteren Gastrointestinaltrakt [10, 45]. Werden größere Mengen (bis 500 ml) appliziert, sollte das über Nasojejunalsonden aufgrund des erhöhten Aspirationsrisikos unter größter Vorsicht durchgeführt werden. Aufgrund eines in der Literatur beschriebenen fatalen Ausgangs einer FMT via oberen GI-Trakt aufgrund einer dislozierten gastrojejunalen Sonde und dadurch bedingtem Pneumoperitonenum und septischen Schock, ist eine radiologische Kontrolle der Sondenlage vor FMT zu empfehlen [46].

Das größere Applikationsvolumen, geringere Risiken und Nebenwirkungen sowie die Gabe des Spendermikrobioms direkt an den Ort der Entzündung sprechen für die Gabe in den unteren Gastrointestinaltrakt, dies gilt auch für die schwere CDI mit paralytischem Ileus. Die Auswahl der Applikationsform ist letztendlich von der Art und dem Phänotyp der Erkrankung abhängig und im Einzelfall zu entscheiden. Ein rezenter Review zeigt für die Behandlung der rezidivierenden CDI einen nicht signifikanten Vorteil für die koloskopische FMT im Vergleich zur FMT via Nasogastral-/jejunalsonde (91,4 vs. 82,3 %) [7]. Aufgrund der potenziellen Risiken der Spenderstuhlapplikation in den oberen Gastrointestinaltrakt wird von den Autoren dieses Konsensus die Applikation des Spenderstuhls in den unteren Gastrointestinaltrakt bevorzugt. Bezüglich eines erhöhten Risiko durch die FMT bei immunsuppressiver Medikation gibt es eine große Fallserie die die Sicherheit dieser Therapie untersuchte [14]. Die FMT ist auch in dieser Situation ohne infektiöse Komplikationen beschrieben [14, 30, 32, 36, 47].

Statement 7. Applikationsart des Donorstuhls

- ▶ Die Applikation des Donorstuhls über den unteren GI-Trakt kann über das Endoskop entweder in das terminale Ileum, Zökum und Sigma oder verteilt in alle diese Regionen erfolgen oder als Einlauf in das linke Kolon verabreicht werden (EL 3, RG C)
- ▶ Die Applikation des Donorstuhls über den oberen GI-Trakt kann über eine radiologisch lagekontrollierte Nasojejunalsonde oder über ein Gastroskop/Enteroskop in den oberen Dünndarm erfolgen (EL 3, RG C)
- ▶ Das Applikationsvolumen sollte bei Gabe in den unteren GI-Trakt 100–500 ml betragen, bei Gabe in den oberen GI-Trakt jedoch 25–50 ml nicht übersteigen (EL 3, RG C)
- ▶ Die Applikation des Donorstuhls in den unteren GI-Trakt ist aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils zu bevorzugen (EL 4, RG C)
- ▶ Der Applikationsweg ist von der Art und vom Phänotyp der Erkrankung abhängig zu machen. Eine Biopsieentnahme unmittelbar vor der Stuhlapplikation scheint sicher zu sein (EL 4, RG C)
- ▶ Bei schwerer *C.-difficile*-Infektion oder Zeichen des paralytischen Ileus im Rahmen der Grunderkrankung sollte die Applikation des Donorstuhls primär in den unteren GI-Trakt erfolgen (EL 5, RG D)

- ▶ Die Applikation des Donorstuhls sollte vorzugsweise unter stationären Bedingungen erfolgen, um eine entsprechende Nachbeobachtungszeit von zumindest 12 Stunden zu gewährleisten (EL 5, RG D)
- ▶ Als Nebenwirkungen der FMT sind bei Einzelfällen Infektionen und Fieber v. a. bei Applikation in den oberen GI-Trakt beschrieben (EL4, RG C).
- ▶ Die FMT scheint auch bei bestehender Immunsuppression sicher zu sein (EL3, RG C).

Institute

- ¹ Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universität Graz
- ² Sektion Infektiologie und Tropenmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
- ³ Klinische Abteilung für Infektionen und Tropenmedizin, Medizinische Universität Wien
- ⁴ Medizinische Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, St. Veit an der Glan
- ⁵ Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck
- ⁶ 4. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie, Hepatologie und Zentralendoskopie, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien
- ⁷ Abt. Gastroenterologie & Hepatologie, Univ.-Klinik Innere Medizin III, Wien
- ⁸ Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit, AGES, Wien

Literatur

- 1 Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology* 2013; 138: 1–11
- 2 Allerberger F. Time to act against *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl 6): 1
- 3 Schmid D, Kuo HW, Simons E et al. All-cause mortality in hospitalized patients with infectious diarrhea: *Clostridium difficile* versus other enteric pathogens in Austria from 2008 to 2010. *J Infect Public Health* 2014; 7: 133–144
- 4 Högenauer C. *Clostridium difficile* Infektion – Prävention, Diagnose, Therapie. 2. Aufl. Bremen: UNI-MED 2014: 48–68
- 5 Mattila E, Uusitalo-Seppala R, Wuorela M et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 490–496
- 6 Song Y, Garg S, Girotra M et al. Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *PLoS One* 2013; 8: e81330
- 7 Kassam Z, Lee CH, Yuan Y et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 500–508
- 8 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781–803
- 9 Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994–1002
- 10 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407–415
- 11 Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 693–702
- 12 Lee CH, Belanger JE, Kassam Z et al. The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; 33: 1425–1428
- 13 Brandt LJ. American Journal of Gastroenterology Lecture: Intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 177–185
- 14 Kelly CR, Ihumnah C, Fischer M et al. Fecal Microbiota Transplant for Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Immunocompromised Patients. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1065–1071
- 15 Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl 2): 1–26
- 16 Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002; 235: 363–372
- 17 van der Wilden GM, Chang Y, Cropano C et al. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: prospective development of a risk scoring system. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 424–430
- 18 Butt E, Foster JA, Keedwell E et al. Derivation and validation of a simple, accurate and robust prediction rule for risk of mortality in patients with *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 316
- 19 Bhangu A, Nepogodiev D, Gupta A et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes following emergency surgery for *Clostridium difficile* colitis. *Br J Surg* 2012; 99: 1501–1513
- 20 Lamontagne F, Labbe AC, Haecck O et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007; 245: 267–272
- 21 Neemann K, Eichele DD, Smith PW et al. Fecal microbiota transplantation for fulminant *Clostridium difficile* infection in an allogeneic stem cell transplant patient. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: E161–E165
- 22 Trubiano JA, Gardiner B, Kwong JC et al. Faecal microbiota transplantation for severe *clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 255–257
- 23 Bauchinger S, Hoffmann KM, Hauer AC et al. Einsatz der fäkalen Mikrobiotransplantation (Stuhltransplantation) bei fulminanter *Clostridium-difficile*-Pankolitis und CF. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2013; 161: 51
- 24 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913–916
- 25 de Vrieze J. Medical research. The promise of poop. *Science* 2013; 341: 954–957
- 26 Borody TJ, Warren EF, Leis SM et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 475–483
- 27 Borody TJ, Warren EF, Leis S et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 42–47
- 28 Borody TJ, George L, Andrews P et al. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 1989; 150: 604
- 29 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164
- 30 Kump PK, Grochenig HP, Lackner S et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2155–2165
- 31 Angelberger S, Reinisch W, Makrathathis A et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1620–1630
- 32 Kump PK, Gröchenig HP, Spindelböck W et al. Preliminary clinical results of repeatedly fecal microbiota transplantation (FMT) in chronic active ulcerative colitis *UEG Journal*; 2013; 1 (Suppl 1): A57
- 33 Borody TJ, Wettstein A, Nowak A et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) eradicates *Clostridium difficile* infection (CDI) in inflammatory bowel disease (IBD). *UEG Journal* 2013; 1 (Suppl 1): A57
- 34 Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 503–516
- 35 Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480–484
- 36 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240–249
- 37 Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N. Fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 145
- 38 Owens C, Broussard E, Surawicz C. Fecal microbiota transplantation and donor standardization. *Trends Microbiol* 2013; 21: 443–445
- 39 Schwartz M, Gluck M, Koon S. Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1367

- 40 Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ *et al.* Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 761 – 767
- 41 Youngster I, Sauk J, Pindar C *et al.* Fecal Microbiota Transplant for Relapsing *Clostridium difficile* Infection Using a Frozen Inoculum From Unrelated Donors: A Randomized, Open-Label, Controlled Pilot Study. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1515 – 1522
- 42 Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T *et al.* High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut microbes* 2013; 4: 125 – 135
- 43 Gorkiewicz G, Thallinger GG, Trajanoski S *et al.* Alterations in the colonic microbiota in response to osmotic diarrhea. *PLoS One* 2013; 8: e55817
- 44 Bakken JS, Borody T, Brandt LJ *et al.* Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044 – 1049
- 45 Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 580 – 585
- 46 Solari PR, Fairchild PG, Noa LJ *et al.* Tempered enthusiasm for Fecal transplantation. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 319 – 320
- 47 Friedman-Moraco RJ, Mehta AK, Lyon GM *et al.* Fecal microbiota transplantation for refractory *Clostridium difficile* colitis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2014; 14: 477 – 480