

Erste placebo-kontrollierte Studie zum fäkalen Mikrobiota-Transfer (FMT) beim Reizdarmsyndrom

Y. Alt, J. Brandt & H. Krammer

coloproctology

ISSN 0174-2442

coloproctology

DOI 10.1007/s00053-018-0287-z



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

coloproctology
<https://doi.org/10.1007/s00053-018-0287-z>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018



Y. Alt · J. Brandt · H. Krammer

Praxis für Gastroenterologie am Enddarm-Zentrum Mannheim, Mannheim, Deutschland

Erste placebo-kontrollierte Studie zum fäkalen Mikrobiota-Transfer (FMT) beim Reizdarmsyndrom

Originalpublikation

Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP et al (2018) Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, single-center trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 3(1):17–24. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30338-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30338-2)

Hintergrund und Ziel. Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist ein häufiges Krankheitsbild und geht typischerweise mit Bauchschmerzen, Völlegefühl und schlechter Lebensqualität einher. Ursächlich kann eine Darmdysbiose zugrunde liegen. Unser Ziel war es, bei Patienten mit RDS die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) mit Placebo zu vergleichen.

Patienten und Methodik. In der vorliegenden doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten, monozentrischen Parallelgruppenstudie wurden Patienten mit RDS mit Durchfall oder mit Durchfall und Obstipation (Ausschluss: vorherrschende Obstipation) gemäß den ROME-III-Kriterien und Einstufung als mittelschweres bis schweres RDS (RDS-Schweregrad-Scoring-System IBS-SSS; ein Score ≥ 175) aufgenommen. Zur Teilnahme berechtigt waren Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte vor Ort durch Hausärzte in Nord-Norwegen. Wir teilten die Teilnehmer randomisiert

(2:1) in Blöcken von 6 Patienten der Verum- bzw. der Placebo-FMT-Gruppe zu. Mithilfe einer Randomisierungswebsite erstellte Personal, das nicht an der klinischen Durchführung der Studie beteiligt war, die Randomisierungssequenz. Nicht an der Studie beteiligtes Personal nahm die endgültige Gruppenzuweisung vor und standardisierte das Verum- und Placebo-Transplantat in einer Weise, dass kein Unterschied hinsichtlich Aussehen und Temperatur bestand. Der Stuhl wurde frisch verarbeitet und am selben Tag verwendet (frisches Transplantat) oder in einem Gefrierschrank für die spätere Verwendung aufbewahrt (gefrorenes Transplantat); als Placebo diente der eigene Stuhl der Teilnehmer. Ein Dosis von 8 mg Loperamid wurde oral 2 h vor der Endoskopie verabreicht, um den Verbleib des Transplantats im Darm zu gewährleisten. Das Transplantat (50–80 g Stuhl gemischt mit 200 ml isotoner Kochsalzlösung und 50 ml 85%igem Glycerin) wurde mithilfe eines Koloskops in das Zökum appliziert. Der primäre Endpunkt war die Verbesserung der Symptome um mehr als 75 Punkte im IBS-SSS 3 Monate nach FMT. Die primäre Analyse erfolgte in der modifizierten Intention-to-treat-Population unter Ausschluss von Patienten, die sich der Behandlung nicht unterzogen oder bei denen mittels während des therapeutischen Eingriffs gewonnener Knipsbiopsien eine andere Krankheit diagnostiziert wurde. Bei der Sicherheitsanalyse wurden nur Teilnehmer ausgeschlossen, die sich keiner Behandlung unterzogen. Die Studie ist bei [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) unter der Num-

mer NCT02154867 registriert. Die Studie wird als offene Studie weitergeführt, wobei Patienten der Placebogruppe mit gefrorenem FMT im Rahmen weiterer explorativer Untersuchungen behandelt werden.

Ergebnisse. Zwischen dem 1. Januar und dem 30. Oktober 2015 nahmen wir 90 Patienten in die Studie auf und teilten sie randomisiert entweder der Verum- ($n=60$) oder der Placebo-Gruppe ($n=30$) zu. Drei Patienten unterzogen sich nicht einer FMT und 4 wurden ausgeschlossen, nachdem bei ihnen die Diagnose mikroskopische Kolitis gestellt worden war. Somit verblieben 83 Patienten für die endgültige modifizierte Intention-to-treat-Analyse (55 in der Verum- und 28 in Intention-to-treat-Analyse). Von den 55 Patienten der Verum-Gruppe zeigten 36 (65%) ein Ansprechen nach 3 Monaten im Vergleich zu 12 (43%) der 28 Patienten der Placebogruppe ($p=0,049$). Ein Teilnehmer klagte über vorübergehende Übelkeit und Schwindel (Verum-Gruppe) und wurde im Krankenhaus über einige Stunden nach dem Eingriff beobachtet. Zwei Teilnehmer setzten das Transplantat auf ihrem Weg nach Hause ab (jeweils einer pro Gruppe) und 3 klagten über selbstlimitierte, intermittierende Bauchschmerzen (einer in der Verum- und 2 in der Placebo-Gruppe). Schwerwiegenden Nebenwirkungen ließen sich der FMT nicht zuschreiben.

Schlussfolgerung. FMT führte bei Patienten mit RDS zu einer deutlichen Besse-

Die Zusammenfassung der Studie ist die Übersetzung des englischen Abstracts der Originalpublikation.

rung der Beschwerden. Allerdings sollten die Ergebnisse in größeren Multizenterstudien bestätigt werden.

Kommentar

Weltweit leiden etwa 11 % der adulten Bevölkerung am Reizdarmsyndrom (RDS). Diagnostiziert wird das RDS durch symptomatische Kriterien, v. a. durch die ROM-Kriterien. Menschen mit Reizdarmsyndrom (RDS) beschreiben ihren Zustand zumeist mit Bauchschmerzen, Blähungen und einer allgemeinen schlechten Lebensqualität. RDS kann in 3 Phänotypen unterteilt werden: RDS mit Diarrhoe, RDS mit Obstipation und RDS mit wechselndem Stuhlgang (Diarrhoe und Obstipation). Pharmakologische Behandlungsmethoden sind limitiert und eine Behandlung in Form einer Ernährungsumstellung kann sich für manch einen als schwierig erweisen, gerade wenn es darum geht, diese aufrechtzuerhalten. Was seit geraumer Zeit immer mehr an Interesse gewinnt, sind Änderungen der intestinalen Mikrobiota als Ursache für RDS. Eine Dysbiose der Darmflora gilt als Teil der Pathophysiologie bei RDS. Probiotika und Antibiotika, die Einfluss auf die Mikrobiota nehmen, haben bereits zu Linderungen der Beschwerden geführt [1]. Das Prinzip dieser Normalisierung der dysbiotischen Mikrobiota durch eine Stuhltransplantation (FMT) könnte ebenfalls zu einer Verbesserung der Symptome bei RDS führen.

Das Ziel dieser Studie war es, die Effektivität des fäkalen Mikrobiota-Transfers (FMT, Stuhltransplantation) bei mittelschwerem bis schwerem RDS zu testen. Potenzielle Spender wurden nach ihrer medizinischen Historie befragt und ausgeschlossen, wenn sie z. B. Antibiotika in den letzten 3 Monaten verwendet hatten, unter Diarrhoe, Obstipation, RDS, kolorektalen Polypen oder Krebs oder anderen Krankheiten litten, die sie als Spender ungeeignet machten. Ein bisher eher ungewöhnliches Ausschlusskriterium in dieser Studie waren zudem neue Tattoos oder Piercings in den letzten 3 Monaten. In dieser Studie wollte man so wenig Spender wie möglich verwenden, um das Transplantat zu standardisieren. Sie

entschieden sich anfangs, 2 Spender zu nehmen, aber mehr zu rekrutieren, wenn sie den Stuhl nicht in der entsprechenden Zeit abgeben oder nicht die Menge liefern konnten, die nötig war. Das jeweilige Transplantat (Stuhl der Spender als aktive Behandlung oder eigener Stuhl als Placebo) wurde mit Hilfe des Koloskops in das Zökum der Teilnehmer appliziert. Das Ergebnis dieser Studie war ein signifikanter Effekt der aktiven Behandlung mit einer Abnahme von mehr als 75 Punkten im „Irritable bowel syndrome severity scoring system“ (IBS-SSS) nach 3 Monaten, allerdings nicht nach 12 Monaten. In einer Post-hoc-Analyse wurden die Ergebnisse der Stuhltransplantationen noch an zusätzliche Faktoren und potentielle Störfaktoren angepasst, welche dafür bekannt sind, die Symptom schwere zu beeinflussen. Für die Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung wurden funktionelle Begleiterkrankungen, wie Weichteilrheumatismus, chronisches Erschöpfungssyndrom, Kiefer- und Beckenschmerzen berücksichtigt. Nach dieser Anpassung zeigte sich, dass die frischen und gefrorenen Transplantate ähnliche Effekte im IBS-SSS zeigten. Was man allerdings nicht vernachlässigen sollte, ist, dass alle Teilnehmer eine Darmspülung vor der Stuhltransplantation durchführten. Es wäre auch möglich, dass Verbesserungen der Symptome allein schon durch diese Darmreinigung entstanden.

Im Folgenden werden noch einmal konkret Stärken und Schwächen der Studie aufgezeigt. Die 4 Hauptstärken sind:

1. Die Teilnehmer wurden in allgemeinärztlichen Praxen angeworben. Daher war die Probe repräsentativ für den Durchschnittspatienten mit RDS.
2. Die potenziellen Teilnehmer wurden mittels eines validierten Fragebogens beurteilt, was vor allem bei einer funktionellen Erkrankung ohne objektive Definitionskriterien wichtig ist.
3. Die Gruppen waren gut ausgeglichen und ziemlich ähnlich zu denen in epidemiologischen Studien.
4. Die lange Nachuntersuchung war wichtig, um die bekannten Placebo-Effekte in dieser Patientengruppe zu kompensieren.

Allerdings hat diese Studie auch Schwächen:

1. Der aufgezeigte Effekt ist sehr wahrscheinlich vom Spender abhängig. Da die Stühle von 2 Spendern gemischt wurden, konnte nicht ermittelt werden, ob ein Spender ein besseres Ergebnis erzielt hätte als der andere.
2. Da in dieser Studie zunächst geplant war, die frischen Transplantate als aktive Behandlung zu nutzen und die gefrorenen Stühle als Back-up, falls die Spender nicht genug liefern konnten, wurden die aktiven Transplantate den Teilnehmern nicht zufällig und separat zugewiesen. Es wurden erst gefrorene Transplantate verwendet als schon 30 frische und 15 Placebo-Transplantate benutzt wurden. Daher konnte man Unterschiede in der Effektivität zwischen beiden Transplantaten nicht in der Art vergleichen, wie es wünschenswert gewesen wäre. Auf ein ausgeglichenes Verhältnis von frischem, gefrorenem und Placebo-Transplantat von 1:1:1 wurde allerdings geachtet. Für weitere Studien wäre es von Vorteil, gleich zu Beginn festzulegen, welcher Teilnehmer welches Transplantat bekommen soll, um eine gute Verteilung zu gewährleisten.
3. Der primäre Endpunkt stimmt nicht mit den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur und der US Lebensmittel- und Arzneimittel-Überwachungsbehörde überein. Diese weisen darauf hin, dass die Unterleibsschmerzintensität als primärer Endpunkt und die Stuhlfrequenz als sekundärer Endpunkt genutzt werden sollte. Aber diese Maßnahmen reflektieren nur eine Untergruppe der Rom-III-Kriterien, welche in dieser Studie genutzt wurden. Wenn diese Empfehlungen eingehalten worden wären, wäre die Beurteilung der Beschwerden suboptimal gewesen. Daher hatten sie sich für die globale Bewertung des IBS-SSS als Endpunkt entschieden. Die nachträgliche Analyse zeigte, dass die Stuhltransplantation einen Effekt auf die beiden Hauptbeschwerdepunkte bei RDS hatte, nämlich Schmerzintensität und Blähungen.

Fazit

Eine Stuhltransplantation mit aktiven Transplantaten (Stuhl des Spenders) zeigte eine signifikante Symptomlinderung bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RDS mit prädominanter Diarrhoe bzw. wechselnder Stuhlkonsistenz nach 3 Monaten, allerdings nicht nach 12 Monaten. Die Ergebnisse bestätigen das Konzept, dass die Pathophysiologie von RDS eng mit der Darm-Mikrobiota verknüpft ist. Trotz allem müssen diese Erkenntnisse in weiteren, größeren multizentrischen Studien bestätigt werden.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. H. Kramer

Praxis für Gastroenterologie
am Enddarm-Zentrum
Mannheim
Bismarckplatz 1, 68165 Mannheim,
Deutschland
kramer@
magendarm-zentrum.de

Interessenkonflikt. Y. Alt und J. Brandt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Rodino-Janeiro BK et al (2018) A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. Adv Ther. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0673-5>