

Innere Medizin 2022 · 63:1036–1042
<https://doi.org/10.1007/s00108-022-01399-5>
 Angenommen: 22. August 2022
 Online publiziert: 2. September 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022

Redaktion

Fabian Frost, Greifswald
 Markus M. Lerch, München



Fäkaler Mikrobiomtransfer – Indikationen, Risiken und Chancen

Andreas Stallmach¹ · Arndt Steube¹ · Johannes Stallhofer¹ · Philip C. Grunert¹ ·
 Ute Merkel² · Michael Hartmann²

¹ Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie), Universitätsklinikum Jena,
 Jena, Deutschland

² Apotheke des Universitätsklinikums Jena, Jena, Deutschland

In diesem Beitrag

- Studienlage
- Problematik individueller Heilversuche
- Gesetzlicher und regulativer Rahmen
 Auflagen des BfArM • Situation und
 Entwicklungen in Europa
- Limitationen und Perspektiven

Zusammenfassung

Der fäkale Mikrobiomtransfer (FMT) mit der Übertragung des Mikrobioms gesunder Stuhlspende:rinnen auf Patient:innen mit ganz unterschiedlichen Erkrankungen wird in Deutschland in klinischen Studien, aber auch in individuellen Heilversuchen durchgeführt. Ohne Zweifel ist ein FMT bei der rekurrenten *Clostridioides-difficile*-Infektion (rCDI) und der Colitis ulcerosa ein wirksames Therapieprinzip. Unter medikolegalen Aspekten ist darauf hinzuweisen, dass das zu transferierende Mikrobiom in Deutschland als ein Medikament angesehen wird, dessen Herstellung dem Arzneimittelgesetz unterliegt; zu beachten sind die Risikoinformationen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vor dem Hintergrund der Severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)-Pandemie und des potenziellen Risikos, Pathogene zu übertragen. Für die Durchführung von FMT im Rahmen individueller Heilversuche besteht eine Anzeigepflicht bei den zuständigen Landesbehörden (§ 67 Arzneimittelgesetz [AMG]), im Rahmen einer klinischen Studie muss eine Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG durch die Landesbehörde erteilt sein. Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit und der grundsätzlichen Infektionsproblematik wird in aktuellen Forschungsarbeiten versucht, die therapeutisch aktiven Bestandteile des Mikrobioms zu identifizieren; eine rekombinante Herstellung wird angestrebt, hier sind erste Fortschritte erkennbar, aber noch nicht in der klinischen Praxis etabliert.

Schlüsselwörter

Clostridioides-difficile-Infektion · Colitis ulcerosa · Fäkaler Mikrobiomtransfer/medikolegale Aspekte · Individueller Heilversuch · Infektionsrisiko

Studienlage

Kaum ein anderes therapeutisches Konzept hat in der letzten Dekade so viel Interesse gefunden wie der fäkale Mikrobiomtransfer (FMT). Aus dem zunehmenden Wissen über die Bedeutung des gastrointestinalen Mikrobioms folgen zahlreiche therapeutische Ansätze. Neben pathogenetischen Überlegungen leitet sich die Begründung aus den überzeugenden Ergebnissen der Behandlung einer rekurrenten *Clostridioides-difficile*-Infektion (rCDI) ab. So zeigte beispielsweise eine kontrollierte, randomisierte Studie, dass signifikant höhere Heilungsraten nach FMT (71 %) zu

beobachtet sind als nach Gabe von Fidaxomicin (33 %) oder Vancomycin (19 %; $p = 0,009$ für FMT vs. Fidaxomicin; $p = 0,001$ für FMT vs. Vancomycin; [1]). Auch für die Colitis ulcerosa gibt es mittlerweile mehrere randomisierte Studien und Metaanalysen, die den FMT als effektives und sicheres Therapieverfahren ausweisen [2, 3].

» Ein FMT ist bei rekurrenter *Clostridioides-difficile*-Infektion auch gesundheitsökonomisch sinnvoll

Die Chancen auf eine Remission bei rCDI bzw. aktiver Colitis ulcerosa sind somit



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Tab. 1 Erkrankungen, bei denen ein fäkaler Mikrobiomtransfer als therapeutisches Prinzip überprüft wird					
Gastrointestinale Erkrankungen	Metabolische Erkrankungen	Neurologische/psychiatrische Erkrankungen	Neoplastische Erkrankungen	Hämatologische Erkrankungen/inflammatorische Erkrankungen	Infektiologische Erkrankungen
<i>Clostridioides-difficile</i> -Infektion	Adipositas	Morbus Parkinson	Tumorkachexie	„Graft-vs-Host Disease“ (GvHD)	Kolonisation mit multiresistenten Bakterien („multidrug resistant organisms“ [MDRO])
Colitis ulcerosa	Diabetes mellitus	Morbus Alzheimer	Nierenzellkarzinom	Checkpointinhibitor-induzierte Kolitis	„Coronavirus disease 2019“ (COVID-19)
Morbus Crohn	Hypertonie (primäre)	Depressionen/bipolare Störungen	Verlust des Ansprechens auf Checkpoint-inhibitorthapien	Psoriasisarthritis	„Human immunodeficiency virus“ (HIV)
Pouchitis		Autismus	Malignes Melanom	Rheumatoide Arthritis	Rekurrente Harnwegsinfekte
Mikroskopische Kolitis		Multiple Sklerose	Prostatakarzinom	Ankylosierende Spondylarthritis	Myalgische Enzephalomyelitis (ME)/chronisches Fatigue-syndrom (CFS)
Strahlenenteritis		Guillain-Barré-Syndrom	Akute myeloische Leukämie	Alopecia areata	
<i>Helicobacter-pylori</i> -Infektion		Amyotrophe Lateralsklerose	Pankreaskarzinom	Immunglobulin-A-Nephropathie	
„Small intestinal bacterial overgrowth“ (SIBO)		Anorexia nervosa	Metastasierendes kolorektales Karzinom	Erdnussallergie	
Reizdarm/chronische Obstipation		Epilepsie	Hepatozelluläres Karzinom	Atopische Dermatitis	
Checkpointinhibitor-induzierte Kolitis		Schlaflosigkeit (Insomnie)	Bronchialkarzinom	Sjögren-Syndrom	
Akut-auf-chronisches Leberversagen			Mesotheliom	Immunthrombozytopenie	
Hepatische Enzephalopathie			Glioblastom	Chronische Rhinosinusitis	
Steatohepatitis					
Primär sklerosierende Cholangitis					
Chronische Hepatitis-B-Infektion					
Akute Pankreatitis					

nach FMT besser als nach Behandlung mit etablierten Antibiotika bzw. ähnlich gut wie bei einer Therapie mit zielgerichteten Biologika. Dass ein FMT etwa bei der rCDI auch gesundheitsökonomisch sinnvoll ist, zeigt eine Beobachtungsstudie aus Dänemark [4]. Bei durchschnittlichen Kosten für einen FMT von 3095 € reduzierten sich die Behandlungskosten für rCDI im ersten Jahr nach FMT um 42%, wenn der FMT als Behandlungskonzept der ersten Wahl eingesetzt wurde.

Neben diesen beiden Entitäten wird das Prinzip des FMT in zahlreichen Studien überprüft. Eine aktuelle Abfrage bei ClinicalTrials.gov weist 447 Studien aus, davon 99 in Europa und 5 in Deutschland,

die in unterschiedlichen Indikationen die Effektivität eines FMT untersuchen (Suchabfrage 16.07.2022: „fecal or faecal“ „microbiota“ „transplantation or transfer“). Für die in **Tab. 1** aufgeführten Entitäten liegen Studienergebnisse vor bzw. werden aktuell Studien durchgeführt.

Problematik individueller Heilversuche

Problematisch ist, dass FMT nicht nur in präferenzierten Studien („investigator-initiated trials“ [IIT]), sondern auch in unüberschaubarer Vielzahl als individuelle Heilversuche durchgeführt werden. Der Wunsch von Patient:innen nach diesem

„natürlichen Behandlungsverfahren“ auch außerhalb klassischer gastrointestinaler Erkrankungen ist groß [5]. Eine Umfrage weist aus, dass 2019 in Europa 1874 Prozeduren in 31 Zentren durchgeführt wurden [6]. Genaue Angaben, wie oft in Deutschland ein FMT durchgeführt wird, existieren nicht.

» Das Spenderscreening ist im Rahmen individueller Heilversuche nicht immer standardisiert

Während in Studien die Qualität der Prüfpräparate durch Behörden reguliert und überwacht wird, ist im Rahmen eines individuellen Heilversuchs die einzelne Ärztin

Tab. 2 Untersuchungen, die die Sicherheit von Stuhlspenden für einen fäkalen Mikrobiomtransfer gewährleisten sollen		
Untersuchungen am Stuhl des Spenders		
<i>Bakterien/Pilze</i>	<i>Viren</i>	<i>Parasiten</i>
<i>Salmonella</i>	Norovirus (GI, GII)	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Shigella</i>	Adenovirus	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Vibrio</i>	Astrovirus	<i>Cryptosporidium</i> sp.
<i>Campylobacter</i>	Rotavirus	<i>Dientamoeba fragilis</i>
<i>Yersinia</i>	Enteroviren (exkl. Rhinoviren), Aichivirus	<i>Blastocystis hominis</i>
<i>Clostridioides difficile</i> (Kultur) <i>Clostridioides-difficile</i> -Toxin B (PCR)	Sapovirus (I, II, IV, V)	<i>Cyclospora</i> , <i>Isospora</i>
<i>Helicobacter pylori</i>		Mikrosporidien
<i>Listeria monocytogenes</i>		Ova
Enterohämorrhagische <i>Escherichia coli</i> (EHEC/ Shiga-Toxin-produzierende <i>E. coli</i> [STEC])		
Enter aggregative <i>E. coli</i> (EAEC)		
Enteropathogene <i>E. coli</i> (EPEC)		
Enterotoxigene <i>E. coli</i> (ETEC) LT/ST		
Enteroinvasive <i>E. coli</i> (EIEC)		
<i>Plesiomonas shigelloides</i>		
„Multidrug resistant organisms“ (MDRO): – Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (CRE) – Extended-spectrum- β -lactamase-bildende Bakterien – Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) – Vancomycin- und Glykopeptid-resistente Enterokokken (VRE, GRE)		
<i>Candida auris</i>		
Untersuchungen am Blut des Spenders		
<i>Bakterien</i>	<i>Viren</i>	<i>Parasiten</i>
<i>Treponema pallidum</i>	Zytomegalievirus (CMV; IgM/IgG ^a)	<i>Strongyloides stercoralis</i>
	Epstein-Barr-Virus (EBV; IgM/IgG ^a)	<i>Trichinella</i> sp.
	HAV, HBV, HCV, HEV (HAV-IgM, Anti-HBc, HBsAg, Anti-HCV, HEV-IgG/IgM; HBV-DNA, HCV-RNA, HEV-RNA)	<i>Toxoplasma gondii</i>
	HIV-1, -2 (Anti-HIV-1/2/p24-Antigen, HIV-1/2-RNA)	
	HTLV-1, -2 (Anti-HTLV-1/-2; HTLV-1/-2-RNA)	

bzw. der einzelne Arzt für die Herstellung und Qualität selbst verantwortlich. Somit ist das notwendige kostenintensive Spenderscreening nicht immer standardisiert, weshalb sich unkalkulierbare potenzielle Nebenwirkungen und Komplikationen ergeben könnten. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat bereits am 13.06.2019 eine Warnung zum Risiko schwerwiegender bakterieller Infektionen nach FMT ausgesprochen [7]. Hintergrund war die Übertragung Extended-spectrum- β -lactamase(ESBL)-bildender *Escherichia coli* mit invasiven bakteriellen Infektionen bei 2 Empfängern; einer der Patienten verstarb. Beide Patienten erhielten einen FMT, basierend auf dem Stuhl eines Spenders, der *nicht* auf multiresistente Erreger

getestet worden war. Bereits 5 Tage später folgte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und veröffentlichte umfangreiche Sicherheitsanforderungen an die Testung potenzieller Stuhlspenden (■ Tab. 2).

Gesetzlicher und regulativer Rahmen

Im Unterschied zu anderen europäischen Ländern wird in Deutschland ein FMT als Gabe eines Arzneimittels verstanden; er unterliegt somit dem Arzneimittelgesetz (AMG, § 2). Grundsätzlich ist die Herstellung von Arzneimitteln genehmigungspflichtig. Ausnahmen bilden Arzneimittel für individuelle Heilversuche, wenn *das Arzneimittel unter unmittel-*

barer fachlicher Verantwortung einer Ärztin bzw. eines Arztes zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei bestimmten Patient:innen hergestellt wird (AMG, § 13, 2b). Dies bedeutet auch, dass die herstellenden Ärzt:innen die Präparate selbst verabreichen müssen; eine Weitergabe oder Versendung von Präparaten an andere Kolleg:innen ist somit ausgeschlossen. Für die Durchführung klinischer Studien mit FMT-Prüfpräparaten bedarf es einer streng durch die zuständigen Landesbehörden überwachten Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG unter Good-Manufacturing-Practice(GMP)-Bedingungen. Die Auflagen wirken vor allem darauf hin, den Herstellungsprozess und die Qualität der Präparate zu standardisieren (■ Infobox 1). Eigene Erfahrungen

Tab. 2 (Fortsetzung)		
Weitere Ausschlusskriterien für potenzielle Stuhlspende		
–	Absolut	Relativ
Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> – Gastrointestinale Erkrankungen (eigene/familiäre): Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, andere entzündliche Darmerkrankungen, Reizdarmsyndrom, chronische Verstopfung oder Diarrhö, Zöliakie, Darmresektion, Magenverkleinerung – Akute Diarrhö (eigene/Umfeld) in den letzten 4 Wochen – Ungeformter Stuhl in den letzten 4 Wochen – Positive Erregertestung im Stuhl/Blut (s. oben) – Frühere Typhusinfektion (bzw. allgemein <i>Salmonella</i>-Infektionen) – Tuberkuloseerkrankung (akut/anamnestisch) – Systemische Autoimmunerkrankungen (u. a. multiple Sklerose) – Atopie – Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen (Depression, chronische Schmerzsyndrome [Fibromyalgie, chronisches Fatigue-Syndrom etc.]) – Maligne Erkrankungen – Metabolische Erkrankungen (Diabetes, Adipositas mit Body-Mass-Index > 30 kg/m²) – Risikofaktoren für vCJD – Krankenhausaufenthalt in den letzten 6 Monaten 	
Medizinische Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> – Langfristige medikamentöse Behandlung (z. B. Antibiotika, Immunsuppressiva, Protonenpumpenhemmer, systemische antineoplastische Mittel) – Antibiotikabehandlung in den letzten 3 Monaten – Teilnahme als Proband an klinischen Studien in den letzten 6 Monaten 	<ul style="list-style-type: none"> – Kurzfristige medikamentöse Behandlung
Reisen	<ul style="list-style-type: none"> – In den letzten 6 Monaten Reisen in Länder mit erhöhtem Risiko infektiöser Darmerkrankungen 	
Soziale Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> – Hochrisikosexualverhalten – Gefängnisarrest – Drogengebrauch – Körpermodifikationen wie Tattoo, Piercing etc. in den letzten 6 Monaten – Bluttransfusionen in den letzten 5 Jahren – Berufliche Tätigkeit in Krankenhaus/Altenheim/Landwirtschaft 	<ul style="list-style-type: none"> – Alter: < 18, > 65 Jahre – Nahrungsmittelallergie

^aEBV- und CMV-Testungen dienen zur Sicherstellung der Serokonkordanz mit dem Empfänger
HAV Hepatitis-A-Virus, *HBc* „hepatitis B core antigen“, *HBsAg* „hepatitis B surface antigen“, *HBV* Hepatitis-B-Virus, *HCV* Hepatitis-C-Virus, *HEV* Hepatitis-E-Virus, *HIV* „human immunodeficiency virus“, *HTLV* humanes T-lymphotropes Virus, *IgG* Immunglobulin G, *IgM* Immunglobulin M, *LT* hitzlabiles Toxin, *PCR* Polymerase-Kettenreaktion, *ST* hitzestabiles Toxin, *vCJD* „variant Creutzfeldt-Jakob disease“ (Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit)

zeigen, dass der Ressourcenaufwand für die Erteilung und den Erhalt der Gültigkeit einer Herstellungserlaubnis gemäß § 13 AMG sehr groß ist und mehr als 2 Jahre umfangreicher Vorarbeiten bedurfte.

Die einzige bisher in Europa zertifizierte Stuhlbank mit einer GMP-Herstellungserlaubnis befindet sich in Lyon und ist im Besitz einer pharmazeutischen Firma. Dort werden Prüfpräparate für klinische Studien hergestellt und an die jeweiligen Studienzentren versandt (siehe dazu auch [8]).

Auflagen des BfArM

Vor dem Hintergrund der weltweiten Severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)-Pandemie und des potenziellen Risikos, dass das Virus durch Stuhlspenden übertragen wird, hat das BfArM am 01.04.2020 die Sicherheitsanforderungen nochmals verschärft:

- Die Gewinnung von Spenderstuhl und Herstellung fäkaler Mikrobiotransplantate ist bis auf Weiteres auszusetzen.

- Eine Behandlung mittels FMT sollte generell ausgesetzt werden. Eine Anwendung von FMT sollte nur im Ausnahmefall bei einer rezidivierenden Infektion mit *Clostridioides difficile* nach Ausschöpfung der alternativen Behandlungsoptionen, wie der Anwendung oraler Antibiotika (z. B. Vancomycin, Metronidazol, Fidaxomicin) oder monoklonaler Antikörper (z. B. Bezlotoxumab), durchgeführt werden.
- Für die Anwendung des FMT in medizinisch begründeten Einzelfällen sollte

Infobox 1

Einzureichende Unterlagen zur Erteilung einer Arzneimittelherstellungserlaubnis

- Formloser Antrag mit genauer Bezeichnung des Antragstellers und Angaben zur Rechtsform
- Gegebenenfalls Auszug aus dem Handelsregister
- Bezeichnung der Betriebsstätte (Name, Straße, Ort)
- Lagepläne der Betriebsgebäude und Betriebsräume für Herstellung, Prüfung und Lagerung
- Wenn vorhanden, Angaben zu externen Lagern (auch hier Anschriften und Lagepläne)
- Nachweis der Verfügbarkeit der Räume
- Benennung einer sachkundigen Person nach § 15 Arzneimittelgesetz (AMG)
- Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis der Personen
- Angaben zu den Herstellungstätigkeiten (Produkte, Verfahren, Umfang pro Jahr) einschließlich Lagerung und Qualitätsprüfung
- Humanarzneimittel/Tierarzneimittel
- Bezeichnung der Arzneimittel- und Darreichungsformen, Herstellungsumfang und gegebenenfalls Verfahren, Herstellschritte, Zulassungsstatus
- Gegebenenfalls Angaben zu den nach dem Arzneimittelgesetz mit Prüfungen beauftragten Betrieben
- Aktuelles „Site Master File“ bzw. Beschreibung der Einrichtung, Qualitätssicherungshandbuch
- Liste der Verfahrensanweisungen

nur noch auf Stuhlpräparate zurückgegriffen werden, bei denen der Stuhl vor dem 01.01.2020 gespendet wurde.

Mit diesen Auflagen impliziert das BfArM auch, dass Stuhlspenden aus sogenannten Stuhlbanken heraus realisiert werden sollen und dass auf den Transfer von „frischem Stuhl“ verzichtet wird. Dieses die Sicherheit von Patient:innen deutlich verbessernde Vorgehen wird mittlerweile auch von internationalen und nationalen Konsensuskonferenzen propagiert [9]. Aus medikolegaler Sicht sind grundsätzlich Risikoinformationen des BfArM berufsrechtlich und insbesondere auch haftungsrechtlich relevant, egal ob Patient:innen im Rahmen von Studien oder individuellen Heilversuchen behandelt werden. Würde die Warnung missachtet, läge ein grober Behandlungsfehler vor, aus dem Patient:innen Ansprüche auf Schadensersatz, Schmerzensgeld etc.

herleiten könnten. Die behandelnden Ärzt:innen sind grundsätzlich verpflichtet, eine selbstständige Sicherheitsbewertung des angewendeten Arzneimittels vorzunehmen. Dabei müssen auch die vorhandenen und öffentlich zugänglichen Risikoinformationen, wie die des BfArM, beachtet und in die Behandlungsentscheidung einbezogen werden. Wenn dann ein begründeter Verdacht auf ein unverträgliches hohes Risiko besteht, darf das fragliche Arzneimittel nicht eingesetzt werden. Schon im bloßen Verdachtsfall besteht eine Verpflichtung, Patient:innen umfassend über die bestehenden Risiken und auch über den Umstand aufzuklären, dass sicherheitsrelevante Informationen vorliegen. Diese Aufklärung wäre dann genau zu dokumentieren und wie immer vom Patienten unterschreiben zu lassen. Somit besteht kein grundsätzliches Verbot, der Einsatz dürfte aber nur unter den Bedingungen erfolgen, die das BfArM in seinen Sicherheitsinformationen mitgeteilt hat, und wenn eine umfassende Patient:innenaufklärung erfolgt ist. Dass die Bedingungen erfüllt wurden, also alle Tests im Hinblick auf den Spender durchgeführt wurden, muss ebenfalls dokumentiert werden. Vor diesem Hintergrund ist ein FMT in Deutschland außerhalb klinischer Studien nur bei Patient:innen mit rCDI nach Ausschöpfung aller therapeutischen Optionen einschließlich der Behandlung mit Fidaxomicin und Bezlotoxumab möglich.

Situation und Entwicklungen in Europa

Die medikolegale Beurteilung der Rahmenbedingungen für einen FMT wird sich in den nächsten Jahren ändern. Insgesamt ist die Beurteilung des FMT in Europa durch regulatorische Behörden sehr heterogen, sodass die Verfügbarkeit eines FMT vom Wohnort der Patient:innen in der Europäischen Union (EU) abhängt. Vor diesem Hintergrund hat die zuständige Arbeitsgruppe der Europäischen Kommission am 14.07.2022 einen Verordnungsvorschlag für neue EU-Rechtsvorschriften zu Blut, Gewebe und Zellen vorgelegt, der zukünftig den Umgang mit allen Substanzen menschlichen Ursprungs („Substances of Human Origin“ [SoHO]) regeln soll –

also auch mit dem fäkalen Mikrobiom. Ziel ist es, mit einer einzigen Verordnung, die in allen Mitgliedstaaten gleichermaßen anwendbar ist, europaweit mehr Patient:innen Zugang zu benötigten Behandlungen zu ermöglichen, und zwar unabhängig von ihrem Wohnort. Zudem soll der grenzüberschreitende Austausch dieser Anwendungen als auch die grenzüberschreitende Zusammenarbeit zwischen den Gesundheitsbehörden erleichtert werden; gleichzeitig gewährleistet ein gemeinsames Vorgehen einheitlich hohe Qualitäts- und Sicherheitsstandards für alle SoHO. Zentral werden weiterhin die Sicherheitsansprüche an SoHO sein. Damit sie sich am klinisch-wissenschaftlichen Fortschritt orientieren, sollen sie von in diesem Sektor tätigen wissenschaftlichen Sachverständigengremien ausgearbeitet werden. Dies bedeutet, dass neue Erkenntnisse schneller als bisher einbezogen und die Sicherheitsanforderungen auf dem neuesten Stand gehalten werden können, beispielsweise hinsichtlich Tests auf Infektionskrankheiten oder auf nichtinfektiöse Erkrankungen. Im Entwurf ist vorgesehen, dass sich jede Einheit, deren Tätigkeiten für die Sicherheit und Qualität von SoHO relevant sind, bei ihrer zuständigen Behörde registrieren lässt. Umfassen diese Tätigkeiten die Verarbeitung und Lagerung von SoHO, so müssen die Einheiten – ähnlich wie bisher – zusätzliche Anforderungen erfüllen, um als SoHO-Betriebsstätte zugelassen zu werden, und sich Inspektionen unterziehen. Weiterhin sollen Einrichtungen, die mit SoHO arbeiten, jährlich Daten über ihre Tätigkeit melden.

Limitationen und Perspektiven

Die nicht geregelte Vergütung für das aufwendige Spenderscreening könnte den Einsatz des FMT in Deutschland beeinträchtigen, sodass diese Behandlungsstrategie wohl nur für ausgewählte Patient:innen in besonderen Situationen angewendet wird. Auch limitiert die grundsätzliche Infektionsproblematik den Einsatz, die trotz intensiven und wiederholten Spenderscreenings mit dem FMT verbunden ist. Ausgehend von der hohen Krankheitslast der rCDI und den damit verbundenen Kosten im Gesundheitssystem

einerseits und der hohen Wirksamkeit des FMT andererseits werden von der pharmazeutischen Industrie verschiedene Strategien entwickelt. So wurde in einer kürzlich publizierten Phase-II-Studie gezeigt, dass durch Anwendung von Einmalklysmen (150 ml mit je 10^7 /ml lebenden Organismen), die von einem pharmazeutischen Unternehmen unter Einbeziehung sorgfältig gescreener Stuhlspende hergestellt werden („industrieller FMT“), bei Patient:innen mit rCDI in fast 80 % der Fälle eine Heilung erreicht werden kann [10].

» Eine wichtige Frage lautet, was die eigentlich therapeutische Substanz des FMT ist

Das grundsätzliche Infektionsrisiko bleibt jedoch, sodass die Frage an Bedeutung gewinnt, was die eigentlich therapeutische Substanz des FMT ist – oder auch die therapeutischen Substanzen. Vielleicht sind es gar nicht einzelne Bakterienstämme, sondern bakterielle Metaboliten. So weist eine spektakuläre Publikation aus der Arbeits-

gruppe um Stefan Schreiber in Kiel darauf hin, dass ein „Sterilfiltrat“ aus dem gesunden Mikrobiom ebenfalls zur Heilung einer rCDI führen kann [11]. Möglicherweise sind rekombinant herzustellende wasserlösliche Metaboliten aus dem Mikrobiom der zukünftige Schlüssel zur Therapie der CDI. Eine andere Strategie basiert auf der Verabreichung von Sporen. Hierfür wird der Stuhl von ebenfalls sorgfältig gescreenten Stuhlspendern zunächst mit 50–70 % Ethanol behandelt, um so alle Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten zu beseitigen; es verbleiben nur bakterielle Sporen. Darunter sind auch Sporen von Firmicutes-Bakterien, die Bestandteil der normalen Darmflora sind und primäre Gallensäuren verstoffwechseln können. Die dabei entstehenden sekundären Gallensäuren unterdrücken die Keimung von *C. difficile*-Sporen. Aus einer antibiotikainduzierten Dysbiose resultiert jedoch ein Mangel an sekundären Gallensäuren, und *C. difficile* erfährt durch Sporenkeimung pathologische Bedeutung. Mit einer kürzlich im *New England Journal of Medicine* publizierten Multicenterstudie ist ein überzeugender

Wirkungsnachweis vorgelegt worden [12]. Besonders zu betonen ist, dass sich dabei die Behandlung als sicher erwies. Die Verträglichkeit war ebenfalls gut. Schwere unerwünschte Ereignisse zeigten in der Regel eine erneute CDI-Infektion an, sie traten deshalb in der Placebogruppe häufiger auf. Insgesamt handelt es sich um einen hoch spannenden Ansatz. Es ist zu erwarten, dass rasch eine Zulassung von SER-109 erfolgt. Die FDA hat SER-109 den Status einer „Breakthrough Therapy“ zugewiesen und den Orphan-Drug-Status erteilt, was eine schnelle Bearbeitung der Zulassung verspricht. Der Hersteller von SER-109 ist nicht die einzige Firma, die auf sporenbasierte Präparate setzt. Möglicherweise wird diese Strategie das große Problem der rCDI einfach lösen; dann wäre der FMT zumindest für die rCDI ein Übergangskonzept. Ob dieses Konzept aber auch für andere Erkrankungen, wie die Colitis ulcerosa, zu realisieren ist, bleibt abzuwarten. Der FMT wird uns daher sicher noch die nächsten 5–10 Jahre begleiten.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Fazit für die Praxis

- In Deutschland wird ein fäkaler Mikrobiomtransfer (FMT) als Gabe eines Arzneimittels verstanden; er unterliegt somit dem Arzneimittelgesetz. Grundsätzlich ist die Herstellung von Arzneimitteln genehmigungspflichtig.
- Ausnahmen bilden in bestimmten Fällen Arzneimittel für individuelle Heilversuche. Aus dem dabei nicht immer standardisierten Spenderscreening können sich allerdings unkalkulierbare potenzielle Nebenwirkungen und Komplikationen ergeben.
- Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat umfangreiche Sicherheitsanforderungen an die Testung potenzieller Stuhlspende veröffentlicht, die in der SARS-CoV-2-Pandemie nochmals verschärft wurden.
- Mit dem FMT ist eine grundsätzliche Infektionsproblematik verbunden, die den Einsatz limitiert.
- Möglicherweise sind rekombinant herzustellende wasserlösliche Metaboliten aus dem Mikrobiom der zukünftige Schlüssel zur Therapie der CDI. Ein anderer Ansatz basiert auf der Verabreichung von Sporen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Andreas Stallmach

Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie),
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, 07743 Jena, Deutschland
andreas.stallmach@med.uni-jena.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Steube, J. Stallhofer, P.C. Grunert, U. Merkel und M. Hartmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. A. Stallmach hat Honorare für Vorträge und Beratungstätigkeiten von Ferring und Tillotts Pharma erhalten.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Hvas CL, Dahl Jorgensen SM, Jorgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, Erikstrup C et al (2019) Fecal Microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 156:1324–1332.e3
2. Vuyyuru SK, Kedia S, Kalaivani M, Sahu P, Kante B, Kumar P, Ranjan MK et al (2021) Efficacy and safety of fecal transplantation versus targeted therapies in ulcerative colitis: network meta-analysis. *Future Microbiol* 16:1215–1227

Fecal microbiota transplantation: indications, risks and opportunities

Fecal microbiome transfer (FMT) involving the transfer of the microbiome of healthy stool donors to patients with various diseases has been performed in Germany in clinical studies and individual treatment attempts. There is no doubt that FMT is an effective therapeutic principle for recurrent *Clostridium difficile* infection and ulcerative colitis. From a medico-legal point of view, it should be stressed that, in Germany, the microbiome to be transferred is regarded as a drug, the manufacture of which is subject to the Medicines Act and the risk information from the Federal Institute for Drugs and Medical Devices. The background of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic and the potential risk of transmitting pathogens must also be considered. There is an obligation to notify the competent state authorities to perform FMTs in the context of individual treatment attempts. In the context of the limited availability and the fundamental problem of infection, future studies aim to identify the therapeutically active components in the microbiome. Recombinant production is the aim. Initial results represent preliminary steps, as these concepts are not yet established in clinical practice.

Keywords

Clostridioides difficile infection · Colitis, ulcerative · Fecal microbiota transplantation/medicolegal aspects · Individual treatment attempt · Infection risk

3. El Hage Chehade N, Ghoneim S, Shah S, Chahine A, Mourad FH, Francis FF, Binion DG et al (2022) Efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis* 29:izac135. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac135>
4. Dehlholm-Lambertsen E, Hall BK, Jorgensen SMD, Jorgensen CW, Jensen ME, Larsen S, Jensen JS et al (2019) Cost savings following faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 12:1756284819843002
5. Kragtsnaes MS, Sodergren ST, Kjeldsen J, Horn HC, Munk HL, Pedersen JK, Klinkby CS et al (2021) Experiences and perceptions of patients with psoriatic arthritis participating in a trial of faecal microbiota transplantation: a nested qualitative study. *BMJ Open* 11:e39471
6. Baunwall SMD, Terveer EM, Dahlerup JF, Erikstrup C, Arkkila P, Vehreschild MJ, Janiro G et al (2021) The use of Faecal Microbiota Transplantation (FMT) in Europe: A Europe-wide survey. *Lancet Reg Health Eur* 9:100181
7. <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fecal-microbiota-transplantation-safety-communication-risk-serious-adverse-reactions-due>
8. Vehreschild MJGT, Siegmund B (2019) Fäkaler Mikrobiota-Transfer – Stand der Dinge und Perspektiven. *Trillium Immunol* 3
9. Keller JJ, Ooijevaar RE, Hvas CL, Terveer EM, Lieberknecht SC, Hogenauer C, Arkkila P et al (2021) A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group. *United European Gastroenterol J* 9:229–247
10. Orenstein R, Dubberke ER, Khanna S, Lee CH, Yoho D, Johnson S, Hecht G et al (2022) Durable reduction of *Clostridioides difficile* infection recurrence and microbiome restoration after treatment with RBX2660: results from an open-label phase 2 clinical trial. *BMC Infect Dis* 22:245
11. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, Moltzau-Anderson J, Bharti R, Grasis JA, Cassidy L et al (2016) Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 152(4):799–811.e7
12. Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, Wang EEL, Diao L, Bryant JA, Sims M et al (2022) SER-109, an oral microbiome therapy for recurrent *Clostridioides difficile* infection. *N Engl J Med* 386:220–229