

Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium difficile Infection

Ilan Youngster; George H. Russell; Christina Pindar; Tomer Ziv-Baran; Jenny Sauk; Elizabeth L. Hohmann

Einleitung

- Rezidivierende und therapierefraktäre Infektionen mit Clostridium difficile nehmen zu, Rezidive nach der 1. Episode treten bei bis zu 30%, nach 2 oder mehr Episoden bei bis zu 60% auf
- die bisherigen Therapien mit Metronidazol und Vancomycin zeigen immer höhere Versagerraten, der Einsatz von Fidaxomicin ist nicht in allen Patientenpopulationen untersucht und teuer
- Stuhltransplantation (bzw. die Wiederherstellung einer normalen GI-Flora) war effektiv. Da bisher aber frische Stuhlsuspension von Angehörigen verwendet wurden, bestehen folgende Probleme:
 - vorgängig Identifikation/Screening von Spendern nötig => Zeitverzögerung bis Präparat nutzbar
 - Verwendung von Stuhl von Angehörigen => keine industrielle Herstellung möglich
 - Verwendung von frischem Stuhl => kurzes Zeitfenster zur Verarbeitung und Verabreichung (6h)
 - Verabreichung über Magensonde oder kolonoskopisch => Intervention notwendig
- Ziel dieser Studie ist es, die Verwendung von verkapseltem, gefrorenem Stuhl (p.o.) zu untersuchen

Methoden

- Open label, Einzelgruppen-Durchführbarkeitsstudie zur Evaluation von Sicherheit und Wirkung auf Diarrhoe bei einer kleinen Patientenkohorte mit rezidivierender/refraktärer Clostridium difficile Infektion (CDI) im Massachusetts General Hospital in Boston von 08/2013 bis 06/2014
- Einschlusskriterien: min. 3 Episoden mit milder bis moderater CDI und Versagen eines Vancocin-Taperings über 6-8 Wochen oder min. 2 Episoden einer schweren CDI, aktive CDI (Diarrhoe + Stuhltestung positiv auf toxinbildende Clostridium difficile), Alter >7J, Einverständnis des Patienten
- Ausschlusskriterien: Verzögerte Magenentleerung, rezidivierende Aspirationen, Schluckstörung oder Unfähigkeit zum Schlucken mehrerer grosser Kapseln, Schwangerschaft, akute Erkrankung, signifikante Einschränkung des Immunsystems, besondere Nahrungsmittelallergien
- Stuhldonoren: gesunde, nicht Schwangere zwischen 18 und 50J, normaler BMI, keine Einnahme von Medikamenten, keine relevante persönliche Anamnese, keine Antibiotikatherapie in den letzten 6Mt.
 - Klinische Untersuchung und Routinelabor normal, Blutspendefragebogen ohne Risikofaktoren
 - Screening des Stuhls auf enterische Pathogene (inkl. Clostridium difficile) unauffällig
 - Negatives Screening auf Hepatitis A, B, C, HIV und Lues 2 Wochen vor sowie Hepatitis B, C und HIV 4 Wochen nach Stuhlabgabe (in dieser Zeit wurde der Stuhl tiefgefroren aufbewahrt)
 - Verzicht auf typische Nahrungs-Allergene in den 5 Tagen vor Stuhlabgabe
- Herstellung der Kapseln: der Stuhl wurde mit NaCl gemixt und gesiebt, zentrifugiert und mit Glycerol gemischt (bakterielle Kryoprotektion), dann doppelt verkapselt und bei -80°C gefroren
- Studienprotokoll: Einnahme von 15 Kapseln an Tag 1 und 2 (gleicher Spender), vorher 4h nüchtern
- Fragebogen zu UAW, Stuhlfrequenz/-konsistenz, allgemeinem und gastrointestinalem Wohlbefinden, Medikamentengebrauch und Gewichtsveränderung an Tag 1,2,3,7,14,21 sowie nach 2 und 6 Mt
- Primäre Endpunkte: Sicherheit (=> UAW Grad 2 oder höher), klinisches Verschwinden der Diarrhoe
- sekundäre Endpunkte: Veränderung von allgemeinem Wohlbefinden und Zahl Stuhlgänge pro Tag

Resultate

- Behandlung von 20 Patienten mit Stuhl von 4 Spendern
- Baseline-Charakteristika: Tabelle 1 (S. 1775)
- Primäres Outcome:
 - keine schweren unerwünschten Nebenwirkungen (Grad 2 oder mehr), milde Nebenwirkungen wie Bauchkrämpfe und Blähungen bei 30% der Teilnehmer, diese verschwanden innert 72h
 - Verschwinden der Diarrhoe nach 1. Therapie bei 14/20 ohne Relapse innert 8 Wo, nach der 2. Therapie bei 19/20 (wobei eine dieser zwei Personen einen Relapse erlitt) => 90% Erfolg
 - einzige Variable der Patientencharakteristika, die mit dem Outcome korrelierte war der

vorbestehende Gesundheitszustand: Tabelle 2 (S 1775)

- Sekundäres Outcome:
 - Abbildung 1 (S 1776): Abnahme der Stuhlfrequenz von 5 (am Tag vor Kapseleinnahme) auf zwei am 3. Tag und eins 6 Monate nach Einnahme
 - Abbildung 2 und 3 (S 1776): Zunahme von allgemeiner Gesundheit und GI-Gesundheit in standardisiertem Fragebogen von 5 bzw. 4.5 auf jeweils 8

Diskussion

- Bestätigung der Durchführbarkeit einer oralen Gabe von gefrorenem, verkapseltem Stuhl zur Therapie bei rezidivierender oder refraktärer CDI mit einer Erfolgsrate von 90% (vergleichbar mit Studien mit Verwendung von frischem Stuhl), aber etwas längerer Dauer bis zum Verschwinden der Symptome (4 Tage statt 2 Tage)
- Erhöhung der Therapiesicherheit:
 - Aufbewahrung von „vorbereiteten“ Kapseln möglich, rascher Einsatz möglich
 - Screening des Stuhldonors in Ruhe möglich, ebenfalls Testung für virale Infekte, die bei Stuhlabgabe noch in der Inkubationszeit waren
 - keine invasive Prozedur zur Verabreichung notwendig
=> Verbreiterung des Einsatzgebietes für Stuhltransplantation, da sichere, sofort und ohne Intervention verfügbare Therapie bei schwerer CDI
- Limitationen:
 - kleine Studienpopulation, keine Placebogruppe, kein Studienarm mit Standardtherapie, kein direkter Vergleich mit Stuhltransplantation unter Verwendung von frischem Stuhl
 - Nachbeobachtungszeit mit 6 Monaten nicht sehr lange (u.a. da unklar mit welcher Frequenz die CDI-Episoden vorher auftraten)
 - Risiko von Erbrechen und Aspiration nach Kapseleinnahme (in dieser Studie nicht aufgetreten)
 - Langzeiteffekt von Stuhltransplantation unklar (unabhängig ob frisch oder gefroren)