J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2021 · 19:98–104
<https://doi.org/10.1007/s41971-021-00116-7>
 Angenommen: 5. November 2021
 Online publiziert: 17. November 2021
 © Der/die Autor(en) 2021

Gregor Gorkiewicz

Diagnostik & Forschungsinstitut für Pathologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

Mikrobiomanalysen: Welchen Sinn haben sie für die Praxis?

Der Mensch als Metaorganismus

Das humane Mikrobiom ist ein essenzieller Bestandteil des menschlichen Körpers, wichtig für dessen Gesunderhaltung und trägt auch zur Krankheitsentstehung bei. Der Mensch wird heute als Metaorganismus angesehen, ein sog. Holobiont, der aus menschlichen und mikrobiellen Zellen aufgebaut ist. Beide Partner sind für die Physiologie in dieser symbiotischen Verbindung essenziell [1]. Bei Organen mit dichter mikrobieller Besiedelung, wie dem Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt und auch der Haut, ist diese symbiotische Beziehung als wichtiger Faktor für die Gesunderhaltung bereits lange bekannt. Die Funktionen der uns besiedelnden Mikroben für unsere Gesundheit sind vielschichtig. Mikrobiell besiedelte Organe sind von einer Besiedelung durch Pathogene geschützt (sog. Pathogenexklusion) und diese Mikroorganismen übernehmen wichtige Funktionen im Metabolismus, interagieren mit unserem Immunsystem und können sogar die Funktion unseres Zentralnervensystems über mikrobiell produzierte Metaboliten beeinflussen („gut–brain axis“). Hiermit begründet sich die medizinische Relevanz des Mikrobioms für Diagnose und Therapie.

In letzter Zeit drängen immer mehr Anbieter für Mikrobiomanalysen auf den Markt und Mediziner*Innen sehen sich zusehends mit diesen „Befunden“ konfrontiert, die von ihren Patienten oftmals in Eigenregie veranlasst werden. Es stellt sich die Frage, inwieweit diese „Ergebnisse“ einen medizinischen Nutzen für den individuellen Patienten haben.

Das humane Stuhlmikrobiom als „dunkle Materie“

Kommerzielle Mikrobiomanalyseverfahren zielen hauptsächlich auf die Analyse des Stuhlmikrobioms ab. Stuhl besteht aus > 50 % aus Bakterien (bezogen auf festen Stuhlanteil). Jeder Mensch besitzt zirka 100–150 verschiedene Bakterienspezies in seinem Stuhlmikrobiom, die genaue Zusammensetzung dieser Mikroben ist hochindividuell, vergleichbar mit einem Fingerabdruck (Abb. 1). Die Zusammensetzung ist normalerweise zeitlebens weitgehend stabil, trotz eines gewissen Reifungs- und Alterungsprozesses mit geringfügigen Änderungen in der Zusammensetzung. Welche Mikroben ein Mensch besitzt, wird frühkindlich, wahrscheinlich teilweise bereits pränatal über die Mutter, determiniert und zeitlebens über Diätgewohnheiten und verschiedene Umweltfaktoren beeinflusst [2]. Bereits hier sei angemerkt, dass eine eindeutige Definition eines normalen bzw. gesunden Stuhlmikrobioms bis heute wissenschaftlich nicht eindeutig möglich ist. Das Wissen über dessen Struktur basiert hauptsächlich auf Studien unserer westlichen, industrialisierten Kultur, wohingegen die Zusammensetzung des Stuhlmikrobioms von Menschen anderer Länder mit unterschiedlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten mitunter deutliche Unterschiede zeigt [3]. Die Größe des kollektiven („globalen“) humanen Stuhlmikrobioms (die geschätzte Summe der Bakterienspezies, die insgesamt im humanen Stuhl vorkommen können), wird derzeit auf einige tausend verschiedene Spezies geschätzt. Davon wurden bis heute gerade einmal etwa ein Drittel kultiviert [4]. Dies hängt

unter anderem damit zusammen, dass viele Darmbakterien höchst spezialisiert sind. Ein Großteil davon sind strikte Anaerobier und viele benötigen zu ihrem Wachstum andere Darmbakterien (sog. „Helferbakterien“), um wachsen zu können. Eine Kultivierung ex vivo ist daher mittels verfügbarer Kulturverfahren nicht oder nur schwer möglich. „Klassische“ Darmbakterien wie z. B. *Escherichia coli*, der lange als „Leitkeim“ einer physiologischen Darmflora galt, stellen eher eine Minorität in diesem Ökosystem dar und werden bei vielen Individuen gar nicht gefunden. Dies zeigt, wie reduziert unser Wissen über unser inneres Ökosystem lange Zeit war. Zusätzlich sind andere Mikroorganismen, wie Archaeobakterien, Pilze und Viren, Bestandteile des Mikrobioms und auch diese haben wichtige physiologische Funktionen und zeigen Veränderungen im Zusammenhang mit Erkrankungen [5]. Im Fall des Viroms ist die Komplexität bzw. Diversität sogar um ein Vielfaches höher als die des Bakterioms, das Wissen über dessen Struktur und Funktion aber bisher nur sehr begrenzt. Aufgrund der vielen unbekannten Determinanten im humanen Mikrobiom wird daher oft der Begriff der „dunklen Materie“ („microbial dark matter“) in Analogie zur Physik verwendet [6].

Assoziation, Kausalität und das Henne-Ei-Problem

Unser gastrointestinales Mikrobiom ist ein dynamisches Ökosystem, das auf äußere Einflüsse, wie Nahrung oder Einnahme von bioaktiven Substanzen (z. B. Medikamente), reagiert, aber auch durch andere Lebensgewohnheiten, wie z. B. Reisen, seine Aktivität und Zu-

Abb. 1 ◀ Das Stuhl-mikrobiom als individueller Fingerabdruck. Dargestellt sind Stuhlproben von 4 Individuen, die über einen längeren Zeitraum gesammelt wurden. Die Verbindungen innerhalb der Graphik zeigen dieselben Mikroben an. Die Verbindungen innerhalb der Individuen sind deutlicher ausgeprägt als zwischen den Individuen

sammensetzung ändern kann. Diese Änderungen sind wie die Mikrobiomzusammensetzung selbst aber höchst individuell. Normalerweise „pendelt“ die

Zusammensetzung nach diesen kurzfristigen Änderungen wieder in ihren Ausgangspunkt zurück, wie dies gut im Zusammenhang mit „normaler“ Anti-

biotikaeinnahme oder auch bei Diätänderungen belegt ist. Dieses „Zurückpendeln“ in den Ursprungszustand scheint auch das Problem des bekannten Jo-Jo-Effekts nach Diäten zu bedingen. Diese als Resilienz bezeichnete Eigenschaft des Mikrobioms ist eines ihrer Hauptcharakteristika und schützt gewissermaßen den Metaorganismus. Langfristige Stressoren können die Mikrobiomstruktur aber grundsätzlich ändern. Ökologisch betrachtet determiniert das Habitat (Organ) durch biochemische und physikalische Faktoren (z. B. Nährstoffangebot, Sauerstoffgehalt, pH-Wert etc.), zum geringeren Teil auch durch die Genetik des Wirts, die mikrobielle Zusammensetzung [7]. Jede Änderung im Habitat, die im Fall jeder Erkrankung passiert, führt auch zur Änderung in der Mikrobiomzusammensetzung. Diese ist nicht unbedingt kausal, sondern mitunter nur eine Assoziation ohne notwendigen pathogenetischen Zusammenhang. Dieses Henne-Ei-Problem muss bei der Interpretation von Mikrobiomveränderungen

Hier steht eine Anzeige.

beachtet werden. Bis dato fehlen oftmals eindeutige wissenschaftliche Evidenzen einer Kausalität zwischen spezifischen Mikrobiomveränderungen und einer spezifischen Erkrankung.

Methoden der Mikrobiom-analyse – Evidenz und Behauptung

Aufgrund der Komplexität und der schweren Kultivierbarkeit des Mikrobioms wird die Mikrobiomzusammensetzung zumeist indirekt über molekularbiologische Verfahren analysiert. Zu diesem Zweck werden mikrobielle Markergene (z. B. 16S-rRNA-Gen) mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) aus der Stuhlprobe amplifiziert und mittels Next-Generation-Sequencing(NGS)-Verfahren analysiert. Die daraus resultierenden Daten ergeben die taxonomische Zusammensetzung der Bakterien in der Probe. Die Daten sagen also aus, welche Mikroben in welcher (relativen) Häufigkeit nachweisbar sind. Abhängig vom Verfahren ist die Identifikation der Mikroben (Bakterien) bis auf Speziesebene möglich. Dieses Verfahren wird auch bei kommerziellen Mikrobiomanalysen angewandt. Die Daten werden dann oft mit einer Normalflora verglichen. Daraus resultieren dann sog. Dysbioseindizes, die den Gesundheits- oder Krankheitszustand des Mikrobioms graduieren sollen. Diese Graduierung basiert auf dem Fehlen bzw. der Reduktion spezifischer Leitkeime einerseits und der Vermehrung sog. Pathobionten andererseits. Als „Pathobionten“ werden Bakterien bezeichnet, die eine Assoziation zu spezifischen Krankheitsbildern zeigen und denen eine potenzielle Pathogenität zugeschrieben wird. Eine klinische Validierung solcher Indizes fehlt aber zumeist. Die Interpretation solcher Befunde bei kommerziellen Mikrobiomanalysen stützt sich in den allermeisten Fällen auf singuläre wissenschaftliche Publikationen, oftmals aus einem völlig anderen Kontext und ohne überprüfte klinische Evidenz. Nüchtern betrachtet gehören solche „Interpretationen“ eher in die Welt der Konfabulation und entbehren einer wissenschaftlichen Basis. Beispielhaft, wie in **Abb. 2** gezeigt,

J. Gastroenterol. Hepatol. Erkr. 2021 · 19:98–104 <https://doi.org/10.1007/s41971-021-00116-7>
© Der/die Autor(en) 2021

G. Gorkiewicz

Mikrobiomanalysen: Welchen Sinn haben sie für die Praxis?

Zusammenfassung

Das Mikrobiom ist ein essenzieller Faktor für die Gesunderhaltung des Menschen, aber auch in der Krankheitsentstehung involviert. Bei vielen Erkrankungen können Mikrobiomveränderungen festgestellt werden, der klare Beweis einer Krankheitskausalität dieser Veränderungen mit den Erkrankungen fehlt aber zumeist. In letzter Zeit werden kommerziell angebotene Mikrobiomanalysen immer populärer und Mediziner*Innen sehen sich zusehends mit diesen „Befunden“ konfrontiert, die oftmals in Eigenregie von ihren Patienten durchgeführt werden. Es stellt sich

die Frage, inwieweit diese „Ergebnisse“ einen medizinischen Nutzen für den individuellen Patienten darstellen. In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird das derzeitige Wissen über Prinzipien und die Wertigkeit dieser Analysen zusammengefasst und ein Ausblick in die Zukunft von Mikrobiomanalysen als ein Teil einer individualisierten Medizin gegeben.

Schlüsselwörter

Mikrobiom · Mikrobiomdiagnostik · Stuhluntersuchung · Dysbiose · Individualisierte Therapie

Microbiome Diagnostics—Useful for Medical Practice?

Abstract

The human microbiome is an essential factor for health and is also implicated in the development of disease. Alterations of the microbiome can be detected for many human diseases, although clear disease causalities are still lacking for these alterations in the majority of diseases. Recently, commercial microbiome analyses have become increasingly popular and patients often ask their physicians about the findings from such reports that they have had performed on their own. The question is which value do these data have for the

individual patient and can such an analysis guide treatment decisions? In this article, current knowledge and principles about microbiome analyses in the clinical context are given and it is discussed how microbiome analyses can be a future part of individualized medicine.

Keywords

microbiome · microbiome diagnostics · fecal microbiology · dysbiosis · individualized therapy

werden da bestimmten Bakteriengruppen, wie hier z. B. Clostridien, je nach Befund positiv oder negativ gewertet. Die Verwendung wissenschaftlich fragwürdiger Begriffe, wie „Fäulnis- oder Gärungsdyspepsie“, oder die spekulative Assoziation wie hier gezeigt zu Autismus sind sicherlich fern einer seriösen diagnostischen Bewertung. Auch die viel strapazierte Firmicutes-Bacteroidetes-Ratio, die oftmals in kommerziellen Analysen verwendet wird (Firmicutes und Bacteroidetes stellen die dominanten Phyla im humanen Stuhl mikrobiom dar), ist, wie wir heute wissen, kein Faktor für Gesundheit oder Krankheit, sondern stellt ein physiologisches, personenindividuelles Kontinuum dar [8]. Viele verwendete Dysbioseindizes zeigen kohortenabhängig auch bei gesunden

Menschen eine „Dysbiose“ und sind praktisch gesehen daher wenig nützlich [9]. Wir wissen mittlerweile auch, dass für die Physiologie essenzielle Eigenschaften von Bakterien unseres Mikrobioms oftmals durch spezifische Stämme und nicht durch die Bakterienspezies an sich determiniert werden. Diese Stammspezifität existiert z. B. bei Bifidobakterien als wichtige Vertreter der Säuglingsdarmflora und ist z. B. bei *Escherichia coli* bereits lange bekannt. *Escherichia coli* kann ein harmloser Kommensale, aber auch ein signifikantes Pathogen, wie EHEC, ETEC, EIEC oder UPEC, sein. Eine kommerzielle Mikrobiomanalyse kann eine Differenzierung auf Stammebene aber nicht ermöglichen, hierzu wären komplexe und kostspielige metagenomische Verfahren notwendig.

Ergebnis

Die Mikrobiomanalyse weist ein **deutliches Überwiegen** von Firmicuten gegenüber Bacteroidetes auf. Die Firmicuten-Bacteroidetes-Ratio ist **erhöht**. Vor allem bei bestehendem Übergewicht oder Reizdarmsyndrom kann das zum Problem werden.

Proteolytische Clostridien verwerten Eiweiß und Aminosäuren. Saccharolytische Arten hingegen vergären Kohlenhydrate, Stärke oder Ballaststoffe, wobei Butyrat, Aceton, Butanol, CO₂ und Wasserstoff entstehen. Eine Dominanz proteolytischer Arten weist häufig auf eine „Fäulnisdyspepsie“ hin, die meistens einhergeht mit erhöhtem pH-Wert im Stuhl. Liegt der pH-Wert - trotz hoher Keimzahlen proteolytischer Arten - in der Norm oder ist er vermindert, beruht das meist oft auf beschleunigter Dampassage. Hohe Clostridienzahlen können auch mit einer „Gärungsdyspepsie“ einhergehen. Dann handelt es sich allerdings um saccharolytische Arten.

Einige Clostridiengruppen, sog. **Cluster I-Clostridien**, beinhalten **toxinbildende Arten**, wie z.B. *C. perfringens*, *C. sporogenes* oder *C. histolyticum*. Cluster-I-Clostridien finden sich gehäuft bei Erkrankungen des autistischen Formenkreises und sind nicht selten Ursache für **autismusassoziierte intestinale**, häufig auch für **extraintestinale Beschwerden**.

Clostridien gehören zur residenten Darmflora des Dickdarms und haben keine positiven Effekte auf das Darmmilieu. Sie sind Gasbildner und können daher Blähungen verursachen. Ein vermehrter Nachweis von Clostridien deutet Fäulnisvorgänge im Körper an. Aufgrund ihrer starken Stoffwechselaktivität können Clostridien den Körper mit toxischen Stoffwechselprodukten belasten. Ursachen für erhöhte Werte können u.a. sein: einseitige Ernährung (viel Eiweiß & Fett).

→ Markerbakterien

Die Gruppe der *F. prausnitzii* ist bei Ihnen zahlenmäßig sehr schwach vertreten. *F. prausnitzii* wird vor allem als Marker für eine hohe Vielfalt von Darmbakterien angesehen. Während Akkermansia Mucus, ein Glykoprotein, das das Darmepithel mit einer schützenden Schleimschicht überzieht, zersetzt. Mukuszersetzende Bakterien sind bei entzündlichen Darmerkrankungen erhöht, was darauf hindeutet, dass bei diesen Erkrankungen eine vermehrte Schleimproduktion stattfindet. Die Gruppe der *F. prausnitzii* und der Clostridien sind für antientzündliche Eigenschaften verantwortlich und beeinflussen somit die Darmgesundheit positiv.

Abb. 2 ◀ Auszüge aus kommerziellen Mikrobiomanalysen. Es fehlt die medizinisch-biologische Evidenz dieser „Pseudobefunde“

Mikrobiomstruktur vs. Mikrobiomfunktion

Die taxonomische Zusammensetzung des Mikrobioms lässt nur begrenzt Rückschlüsse auf dessen Funktion zu. In einer kürzlich publizierten großen Studie konnte gezeigt werden, dass eine sichere Unterscheidung zwischen gesunden Personen und Personen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) mittels rein taxonomischer Stuhlanalyse nicht möglich ist [10]. Hingegen konnte eine deutliche Differenzierung der Patienten von Gesunden auf Ebene der Blutmetaboliten (Metabolom) gefunden werden. Im gastrointestinalen Ökosystem stehen die Mikroben mit dem Wirt in ständiger Kommunikation. Nahrungsbestandteile und vom Wirt produzierte Stoffe dienen den Mikroben selbst als Nährstoffe, werden von ihnen biotransformiert und können dem Wirt wieder für vielfältige

biologische Funktionen zur Verfügung gestellt werden (z. B. kurzkettige Fettsäuren, Gallensäuren etc.). Ein vollständiges Verständnis des Mikrobioms und seiner Interaktion mit dem Menschen, besonders im Krankheitskontext, kann daher nur gelingen, wenn alle Ebenen dieser Symbiose mit eingeschlossen werden. Eine solche Analyse müsste folgende Fragen beantworten: a) „Wer ist hier?“ (durch taxonomische Mikrobiomanalyse wie z.B. mittels 16S-rRNA-Gen), b) „Welche mikrobiellen Gene und metabolischen Funktionen werden vom Mikrobiom bereitgestellt?“ (durch metagenomische Analyse; sog. Shotgun-Metagenomik), c) „Was ist die aktive Fraktion der Mikroben und was tun diese?“ (durch Metatranskriptomik) und d) „Welche mikrobiellen und vom Wirt produzierten Metaboliten und welche Biotransformationsprodukte existieren im Ökosystem?“ (durch Metabolomik). Mit derzeitigen kommerziellen Mikro-

biomanalyseverfahren wird nur die erste Frage beantwortet, zur Klärung der anderen Fragen wären kostenintensive NGS und massenspektroskopische Verfahren nötig.

Mikrobiomanalysen im Kontext der individualisierten Diagnose und Therapie

Die Stärke einer Analyse des Wirt-Mikrobiom-Ökosystems auf allen Ebenen konnte kürzlich im Kontext der individualisierten Diät gezeigt werden. Der postprandiale Blutzuckerspiegel ist ein äußerst sensibler Parameter für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms. Die Gruppe um Eran Segal (Weizmann-Institut, Israel) konnte kürzlich zeigen, dass das fäkale Mikrobiom diesen Spiegel wesentlich beeinflusst und die individuelle Mikrobiomzusammensetzung ein starker determinierender Faktor des postprandialen Blutzuckerspie-

spiegels ist [11]. In dieser Studie wurden bei 800 Personen kontinuierlich der Blutzuckerspiegel über eine Woche gemessen und gleichzeitig die konsumierten Nährstoffe genauestens erhoben. Zusätzlich wurden das fäkale Mikrobiom und andere Parameter wie physikalische Aktivität, anthropometrische Daten etc. gemessen. Diese Variablen wurden dann mittels Artificial-intelligence-Verfahren („machine learning“) analysiert, um den individuellen postprandialen Blutzuckerspiegel bezogen auf die konsumierte Nahrung vorherzusagen. Die Autoren detektieren eine hohe interindividuelle Variabilität im postprandialen Blutzuckerspiegel auch bei identer Nahrung. Diese Varianz war stark mit der Mikrobiomzusammensetzung der Personen assoziiert. Mithilfe von über 100 Parametern (Mikrobiom-, Nahrungszusammensetzung etc.) war es möglich, einen Algorithmus zu entwickeln, der exakt den individuellen postprandialen Blutzuckerspiegel vorhersagen kann. Diese Studie zeigt wie ein sog. „Omics“-Verfahren, das Mikrobiomdaten mit multiplen weiteren Daten verknüpft, eine individualisierte Vorhersage (Diagnose) und durch eine individualisierte Diät auch eine individuelle Therapie ermöglicht.

Status quo und ein Blick in die Zukunft

Derzeit liefern taxonomische Mikrobiomanalysen besonders bei funktionellen Erkrankungen, wie z. B. Adipositas, Reizdarm etc., wenig bis keine therapeutisch verwertbaren Informationen. Im klinischen Kontext allerdings, bei schwer Erkrankten, können sie wichtige diagnostische Einsichten und auch therapeutische Konsequenzen mit sich bringen. Wie unsere eigene Erfahrung zeigt, liefern sie z. B. bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Symptomen nach prolongierter Antibiose, langem Intensivstationsaufenthalt oder im Kontext einer Immunsuppression zusätzliche diagnostisch verwertbare Informationen zu einer klassischen Stuhluntersuchung. So können mitunter atypische oder durch die Antibiose suppressierte Enteropathogene identifiziert werden, die mikrobiologisch nicht detektierbar sind. Eine „Mikrobiomverarmung“ ist auch

ein starker verwertbarer Prädiktor für die Mortalität nach einer hämatologischen Stammzelltransplantation, wie kürzlich gezeigt werden konnte [12]. Das Erkennen einer „Mikrobiomverarmung“ bzw. „Dysbiose“ kann potenziell z. B. über eine Stuhltransplantation (FMT) therapiert werden [13, 14]. Diese Beispiele gehören aber sicherlich nicht zur medizinischen Routine, sondern sind bisher im klinisch-experimentellen Bereich angesiedelt. Zukünftig verspricht die Mikrobiomanalyse allerdings vielversprechende Anwendungen als Teil einer individualisierten Medizin. Über spezifische Mikrobiomsignaturen, wie z. B. über eine Vermehrung von spezifischen Fusobakterien und Porphyromonas spp., ist die Vorhersage eines kolorektalen Karzinoms aus Stuhl besser möglich als durch den Nachweis okkulten Bluts [15]. Auch die Pharmakawirkung wird vom Mikrobiom mitbestimmt. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass Medikamente wie Digoxin oder Levodopa von speziellen Darmbakterien (*Eggerthella lenta*) metabolisiert werden, der Wirkspiegel also direkt von der Menge dieser spezifischen Bakterien abhängt. Eine Messung dieser Bakterien im Stuhl ermöglicht somit eine Aussage über die Effektivität der Pharmakotherapie [16, 17]. Zusätzlich ist das Stuhlmikrobiom ein determinierender Faktor für die Effektivität einer Immuncheckpointinhibitor(ICI)-Therapie bei soliden Tumoren [18, 19]. Abhängig von der Mikrobiomzusammensetzung wirkt eine ICI-Therapie oder nicht. Diese Funktion wird wahrscheinlich über eine Modulation des Immunsystems durch das gastrointestinale Mikrobiom verursacht. Konsequenterweise kann eine mikrobiommodulierende Therapie, z. B. durch FMT, eine Ineffektivität wieder umkehren, wie das kürzlich bei Patienten mit malignem therapierefraktärem Melanom gezeigt wurde [20]. Dies sind nur einige Beispiele für zukünftige Anwendungen der Mikrobiomanalyse und mikrobiommodulierender Therapien, die vielversprechende Teile einer patientenzentrierten individualisierten Medizin darstellen.

Fazit für die Praxis

- Es gibt bisher keinen klinisch validierten Biomarker für Gesundheit bzw. Krankheiten, der auf der Mikrobiomzusammensetzung basiert.
- Bisher fehlt sogar eine eindeutige Definition eines „gesunden“ bzw. „normalen“ Mikrobioms.
- Es besteht eine hohe Individualität der Mikrobiomzusammensetzung.
- Es besteht eine große interindividuelle Varianz der Reaktion des Mikrobioms auf „Störeffekte“.
- Eine Kausalität von Dysbiose ist nicht bewiesen (Mikrobiomveränderungen können auch Folge einer Krankheit sein – sog. Henne-Ei-Problem).
- Die Mikrobiomdiagnostik macht Sinn im klinischen Setting bei schwerkranken Patienten mit GI-Symptomatik (Indikation zur mikrobiommodulierenden Therapie z. B. FMT).
- Eine Mikrobiomdiagnostik macht derzeit keinen Sinn bei funktionellen GI-Problemen oder anderen (Zivilisations-)Erkrankungen (wie z. B. Adipositas, „Stress“ ...).
- Die Zukunft der Mikrobiomdiagnostik ist vielversprechend – ihre Einsetzbarkeit und ihr diagnostischer/prognostischer Wert muss aber erst klinisch bewiesen und validiert werden.

Korrespondenzadresse

**Assoz. Prof. PD
Dr.med.univ.
Gregor Gorkiewicz**
Diagnostik & Forschungsinstitut für Pathologie,
Medizinische Universität Graz
Neue Stiftingtalstraße 6,
8010 Graz, Österreich
gregor.gorkiewicz@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Gorkiewicz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Hier steht eine Anzeige.

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

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/ die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Simon JC, Marchesi JR, Mougel C et al (2019) Host-microbiota interactions: from holobiont theory to analysis. *Microbiome* 7:5. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0619-4>
- Derrien M, Alvarez S, de Vos WM (2019) The gut microbiota in the first decade of life. *Trends Microbiol* 27:12. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>
- Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED et al (2017) Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science* 357:6353. <https://doi.org/10.1126/science.aan4834>
- Almeida A, Nayfach S, Boland M et al (2021) A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. *Nat Biotechnol* 39:105–114. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0603-3>
- Shkoporov AN, Clooney AG, Sutton TDS et al (2019) The human gut virome is highly diverse, stable, and individual specific. *Cell Host Microbe* 26:4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.09.009>
- Jiao J-Y, Liu L, Hua ZS et al (2021) Microbial dark matter coming to light: challenges and opportunities. *Natl Sci Rev* 8:3. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa280>
- Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E et al (2018) Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 555:210–215. <https://doi.org/10.1038/nature25973>
- The Human Microbiome Project Consortium (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486:207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>
- Casén C, Vebø HC, Sekelja M et al (2015) Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 42(1):71–83. <https://doi.org/10.1111/apt.13236>
- Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN et al (2019) Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases. *Nature* 569:655–662. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1237-9>
- Zeevi D, Korem T, Zmora N et al (2015) Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell* 163(5):1079–1094. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.001>
- Peled JU, Gomes ALC, Devlin SM et al (2020) Microbiota as predictor of mortality in allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 382(9):822–834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900623>
- Wurm P, Spindelboeck W, Krause R et al (2017) Antibiotic-associated apoptotic enterocolitis in the absence of a defined pathogen: the role of intestinal microbiota depletion. *Crit Care Med* 45(6):e600–e606. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002310>
- Spindelboeck W, Schulz E, Uhl B et al (2017) Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease. *Haematologica* 102(5):e210–e213. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.154351>
- Zeller G, Tap J, Voigt AY et al (2014) Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol* 10(11):766. <https://doi.org/10.15252/msb.20145645>
- Maini Rekdal V, Bess EN, Bisanz JE et al (2019) Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for levodopa metabolism. *Science* 364(6445):eaau6323. <https://doi.org/10.1126/science.aau6323>
- Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K et al (2013) Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*. *Science* 341(6143):295–298. <https://doi.org/10.1126/science.1235872>
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L et al (2018) Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 359(6371):91–97. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
- Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L et al (2018) Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 359(6371):97–103. <https://doi.org/10.1126/science.aan4236>
- Baruch EN, Youngster I, Ben-Betzalel G et al (2021) Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. *Science* 371(6529):602–609. <https://doi.org/10.1126/science.abb5920>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Neue S3-Leitlinie

Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome

Das Leitlinienprogramm Onkologie hat unter Federführung der DGVS die S3-Leitlinie zum hepatozellulären Karzinom aktualisiert und um die Tumorentität der biliären Karzinome erweitert.

Biliäre Karzinome zählen zu der Gruppe der Leberkrebstumore und treten selten auf, die relativen 5-Jahresüberlebensraten sind niedrig. Sie werden oftmals operativ entfernt und aufgrund des hohen Rezidivrisikos anschließend mit einer Systemtherapie behandelt. Sie können molekulare Veränderungen aufweisen, die sich je nach Typ erheblich in Art und Häufigkeit unterscheiden können. Deshalb ist eine histologische, immunohistologische und ggf. auch molekularpathologische Differenzialdiagnostik wichtig, zu der die Leitlinie entsprechende Empfehlungen gibt.

Im Bereich der medikamentösen Therapie wurden neue wirksame Substanzen aufgenommen und bei den lokalablativen Methoden wurde ein neues Verfahren, die Mikrowellenablation, hinzugefügt. Die Leitlinie gibt außerdem modifizierte Empfehlungen für weitere interventionelle Therapieverfahren und ergänzt, dass eine Lebertransplantation auch bei Patienten erfolgen kann, die nicht den in Deutschland herangezogenen Mailand-Kriterien entsprechen, wenn die UCSF-Kriterien erfüllt sind.

Insgesamt waren 60 ehrenamtlich arbeitende Fachexpert*innen aus 33 Fachgesellschaften und Organisationen an der Leitlinie beteiligt.

Die Leitlinie finden sie hier:

Quelle:

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
(www.krebsgesellschaft.de)