

MTT KLINISCHER PROTOKOLLEITFADEN

MTT Klinische Behandlungsgrundsätze und Protokoll

Für medizinisches Fachpersonal

Mikrobiota-Transfer-Therapie (MTT) Programm

MicroBiome Bank

v7.1 — 2026-08-09

Diese Ausgabe ist an den normativen Kern der SIS v7.1 — Schweregrad-Skala und normative Dosisachse (genehmigt von Dr. Gábor Patay am 2026-08-09 um 08:08) gebunden. Die Schweregradbänder und die Dosen stammen aus jenem Dokument; der vorliegende Leitfaden versucht den vollständigen klinischen Kontext der MTT-Therapie zu beschreiben und enthält keine eigene Band- oder Dosisdefinition.

VERTRAULICH — nur für den internen und klinischen Gebrauch

Dokumentdaten

Version	Status	Genehmigt von	Zeitstempel der Genehmigung	Normative Quelle
7.1	Genehmigt	Dr. Patay Gábor	2026-08-09 08:08	SIS v7.1 Schweregrad-Skala

Worum geht es in diesem Dokument? Dies ist das vollständige klinische Handbuch der Mikrobiota-Transfer-Therapie: das hyperbolische Behandlungsprinzip, das Dysbiose-CDI-Kontinuum, das Präparateportfolio (HospBiome, DiffBiome, FindBiome, TransferBiome), die Rahmenwerke DEMI und DynaMAP, die drei Patientenpfade, das 32-Tage-Tagebuch, die Spenderqualität und die Kontraindikationen. Das SIS-System ist hier ein Kapitel unter vielen. Normative Quelle der Schweregradbänder und der Dosen ist die SIS v7.1 Schweregrad-Skala; die Auswertungsmethodik des Fragebogens beschreibt der SIS v7.1 Klinischer Leitfaden.

Eindeutige Dokumentnummer:



CPG-DE-v7.1-202608090808

Inhalt

Einführung – Zielgruppe und Geltungsbereich	4
I. Grundbegriffe – das hyperbolische Behandlungsprinzip	4
I.1 Das Kontinuum von Dysbiose bis <i>C. difficile</i>	4
I.2 Die hyperbolische Behandlungskurve	5
Grundprinzip	6
I.3 Warum die Eradikation nicht das Ziel ist	6
II. Das Krankheitskontinuum – Stationen und Verlaufswege	6
II.1 Von der Dysbiose bis zur pseudomembranösen Kolitis	6
II.2 Der chronische Verlaufsweg: hin zum kolorektalen Karzinom	7
II.3 Stationen auf der Kurve	7
III. Die Symptom Importance Scale (SIS)	7
III.1 Zweck und Aufbau	7
III.2 A-SIS – akuter Schweregradindex	8
III.3 P-SIS – prognostischer Risikoindex	8
III.4 Schweregradkategorien und empfohlenes Vorgehen	8
III.5 Umstufungsregeln	9
III.6 Ärztliche Übersteuerung und Validierung	10
IV. Behandlungsprotokoll und Kapsel-Portfolio	10
IV.1 Das Konzept der gleitenden Skala	10
IV.2 HospBiome – stationäre Behandlung	11
IV.3 DiffBiome – Behandlung zu Hause	11
IV.4 FindBiome – Spenderkompatibilitätstest	12
IV.5 TransferBiome – langfristige MTT	12
IV.6 Ausschleichen und Dosisreduktion	12
V. Das DEMI-Rahmenwerk und die DynaMAP-Analyse	13
V.1 Der DEMI-Fragebogen	13
V.2 Das DynaMAP-Profil	13
V.3 Klinische Anwendung	13
VI. Patientenverlaufswege	14
VI.1 Akuter CDI-Verlaufsweg	14
VI.2 SIS-gefilterter Verlaufsweg	14
VI.3 Kompatibilitätsbasierter Verlaufsweg	14
VI.4 Umstufung zwischen den Verlaufsweisen	14
VII. Patientenmonitoring und Nachverfolgung	15
VII.1 Das 32-Tage-Tagebuchprotokoll	15
VII.2 Bristol-Stuhlformen-Skala	15
VII.3 LOT-Nachverfolgung und Kompatibilität	15
VIII. Spenderqualität und der Zusammenhang zwischen Lebensmitteln und Mikrobiota	16
VIII.1 Das Rahmenwerk des Spender-Screenings	16
VIII.2 Warum die Ernährung des Spenders die Qualität der Therapie bestimmt	17
VIII.3 Antibiotika- und anthelminthikafreie Ernährung	17
VIII.4 Der kausale Regelkreis zwischen Lebensmitteln und Dysbiose	18

IX. Warnhinweise, Kontraindikationen und besondere Populationen	19
IX.1 Gleichzeitige Antibiotikaeinnahme	19
IX.2 Probiotika	19
IX.3 Immunkompromittierte, schwangere und pädiatrische Patienten	19
X. Literatur	21
XI. Zusammenfassungen der Literatur	23

Einführung – Zielgruppe und Geltungsbereich

Dieser Leitfaden richtet sich an Klinikerinnen und Kliniker, die in der fäkalen Mikrobiota-Transplantation (FMT) bereits praktische Routine erworben haben oder deren Erwerb aktiv anstreben. Er ist somit weder eine allgemeinverständliche Übersicht noch ein regulatorisches Dokument. Er ist die operative Referenz des klinischen Programms der MicroBiome Bank: jenes Rahmenwerk, das wir in unserer täglichen Praxis für die Patiententriage, die Auswahl der Präparate und die Führung der Therapie bis zur Resolution verwenden.

Die hier zusammengetragenen Inhalte sind das Ergebnis von zwölf Jahren gesammelter klinischer Erfahrung – aus einer Vielzahl von Fällen, die von der Erstmanifestation einer CDI bis zum chronisch refraktären Zustand, von der einfachen Dysbiose bis zu über Jahre bestehenden chronischen Krankheitsverläufen reichen. Auf dieser Erfahrungsgrundlage bauen die Vorträge auf, die wir im vergangenen Jahrzehnt auf internationalen Kongressen gehalten haben, ebenso unsere persönlichen Konsultationen mit Klinikern und Forschern sowie unsere internen Beobachtungen aus dem laufenden Spenderscreening, der Kapselherstellung und dem Patientenmonitoring.

Wo die peer-reviewte wissenschaftliche Fachliteratur relevante Evidenz bietet, binden wir diese mit der gebotenen Vorsicht ein – unter Berücksichtigung sowohl des Niveaus der zugrunde liegenden Studie als auch des operativen Umfelds, in dem die Evidenz entstanden ist. Publierte Ergebnisse betrachten wir nicht automatisch als übertragbar; wir behandeln sie als Informationen, die wir mit dem abgleichen, was wir in unserer klinischen Arbeit unmittelbar beobachten. Wo die Fachliteratur eine Position stützt, verweisen wir darauf (Abschnitte X–XI); wo sie schweigt oder widersprüchlich ist, beziehen wir offene Stellung.

Dieses Dokument ist nicht endgültig und kann es auch nie werden. Das klinische Verständnis mikrobiota-basierter Therapien entwickelt sich rasch, und auch unsere eigenen Protokolle verfeinern wir fortlaufend, sobald neue Patientendaten, Spenderkohorten und externe Forschungsergebnisse verfügbar werden. Die Abschnitte des Leitfadens schreiben wir mit zunehmender Vertiefung unseres Verständnisses neu; Versionsnummer und Datum auf dem Deckblatt bezeichnen den Zeitpunkt der Ausgabe, nicht einen festgeschriebenen Konsens.

Wir sind offen für Rückmeldungen, für den Dialog und für die Einbindung weiterer klinischer Erfahrungen – insbesondere dort, wo diese Erfahrungen progressiv, gut dokumentiert und auf unmittelbarer Patientenbeobachtung gegründet sind. Klinikerinnen und Kliniker, die ihre Beobachtungen teilen, Verfeinerungen vorschlagen oder Bedenken anmelden möchten, bitten wir, sich direkt an die klinische Gruppe der MicroBiome Bank zu wenden. Der Leitfaden entwickelt sich auf demselben Weg weiter, der ihn hervorgebracht hat: entlang eines strukturierten, evidenzaufmerksamen fachlichen Austauschs.

I. Grundbegriffe – das hyperbolische Behandlungsprinzip

I.1 Das Kontinuum von Dysbiose bis *C. difficile*

Das von der MicroBiome Bank angewandte klinische Rahmenwerk beruht auf einer einzigen, grundlegenden Neuinterpretation: Die *Clostridioides-difficile*-Infektion ist keine eigenständige, von außen erworbene Erkrankung, sondern die akute Exazerbation eines zugrunde liegenden dysbiotischen Zustands [33]. Die Dysbiose – der Verlust der mikrobiellen Vielfalt und das Zusammenbrechen des kompetitiven ökologischen Gleichgewichts in der Kolonmikrobiota – ist der Nährboden. Die Überwucherung durch *C. difficile*, die Toxinbildung und das daraus resultierende klinische Bild sind die unausweichliche Folge davon, dass dieser Nährboden bis zu einer kritischen Degradationsschwelle verfällt [44], [3].

Diese Neuinterpretation hat unmittelbare therapeutische Konsequenzen. Ist die CDI die akute Manifestation einer chronischen ökologischen Störung, so ist jede Intervention, die sich allein auf die

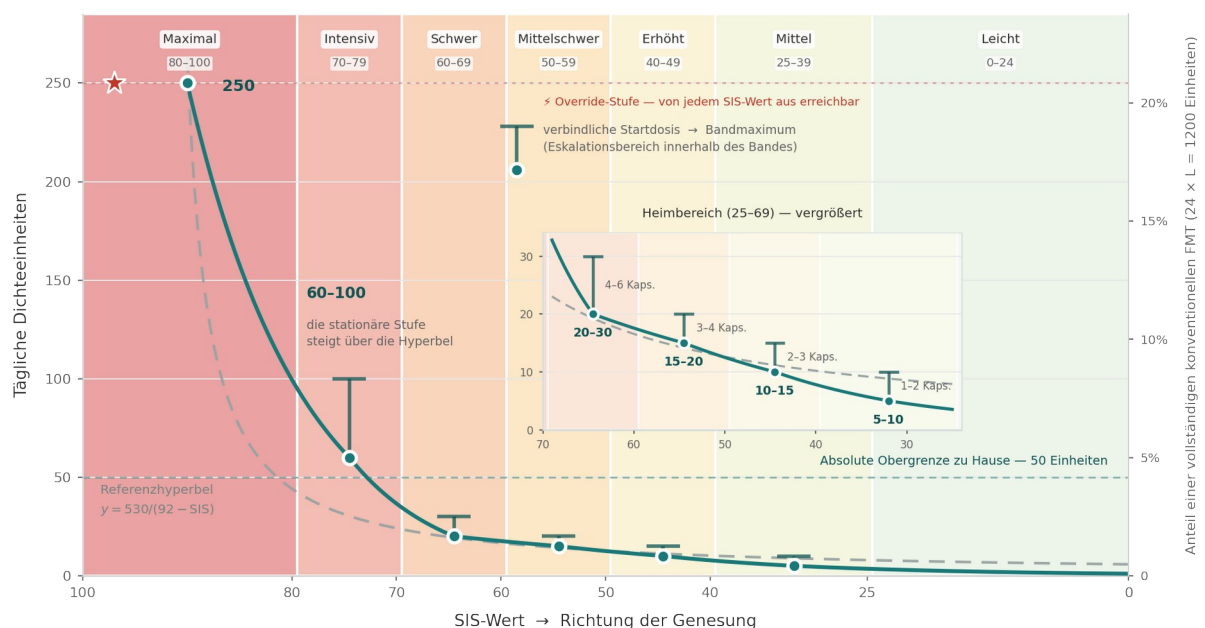
akute Episode konzentriert – ohne Behandlung der zugrunde liegenden Dysbiose –, naturgemäß unvollständig. Der Rückfall ist kein Behandlungsversagen, sondern das natürliche Verhalten eines ungelösten Systems: die Rückkehr in den vorherigen Zustand. Ziel der MTT (Mikrobiota-Transfer-Therapie – die Wiederherstellung der Mikrobiota einschließlich der FMT) ist in diesem Rahmenwerk nicht die Unterdrückung einer einzelnen Mikrobe, sondern die Wiederherstellung des Ökosystems [51], [48].

1.2 Die hyperbolische Behandlungskurve

In der MTT steht die Dosisintensität nicht in linearem Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung. Ein Jahrzehnt klinischer Erfahrung zeigt, dass eine wirksame Behandlung einem hyperbolischen Zusammenhang zwischen Symptomschwere und erforderlicher Mikrobiota-Dichte folgt: Mit zunehmender Schwere steigt die zur Stabilisierung erforderliche Dosis steil an, und mit dem Abklingen der Symptome sinkt die Erhaltungsdosis überproportional rasch. Die Quelle des dauerhaften Ergebnisses ist die Wiederherstellung der Mikrobiota und nicht die Unterdrückung des Erregers – dies belegen sowohl die randomisierte Studie von van Nood und Mitarbeitern [29] und deren Zehn-Jahres-Nachbeobachtung [30] als auch die über Jahre fortbestehenden Wirksamkeitsdaten kapselbasierter FMT-Kohorten aus der langfristigen klinischen Versorgungsrealität [52], [49]. Die Kurve stellen wir hier als operative klinische Beobachtung dar und nicht als Ergebnis einer formalen Dosisfindungsstudie; die quantitativen Dosisreduktionsdaten großer lyophilisierter Kapselkohorten [49], [52] stehen zunehmend im Einklang mit diesem hyperbolischen absteigenden Verlauf und liefern eine nachträgliche, externe Bestätigung für die nachstehenden operativen Schwellenwerte.

Die hyperbolische Dosis-Schweregrad-Kurve – SIS v7.1

Die Behandlungsintensität skaliert hyperbolisch mit dem Schweregrad. Während der Genesung gleitet die Patientin oder der Patient von links nach rechts die Kurve hinu



Zu Hause ausschließlich DiffBiome 30(V)+ (V = 5x), Stationär HospBiome 5(XX) (20x) und 5(L) (50x).
1 Dichteinheit = 1 Kapsel der Dichte (I) = 1/1200 der Trockensubstanz eines 150-g-Donats.

Die hyperbolische Behandlungskurve. Die Dosisintensität steht in nichtlinearem Zusammenhang mit der Symptomschwere. Die Patienten „rutschen“ auf der Kurve nach unten, während sich das zugrunde liegende Ökosystem stabilisiert.

Die in der klinischen Praxis verwendete Metapher ist das „Herabrutschen“ auf der Kurve: Der Patient tritt in der Akutphase am steilen, hochdosierten Ende der Kurve ein und rutscht – während die Mikrobiota ihre funktionelle Vielfalt zurückgewinnt – allmählich in Richtung des asymptotischen, niedrig dosierten Abschnitts. Der Endpunkt ist nicht der Kapselverbrauch von null an sich, sondern das selbsterhaltende

Ökosystem, das seine konkurrenzfähige Struktur gegenüber opportunistischer Kolonisierung auch ohne externe Unterstützung aufrechterhält.

Grundprinzip

Die Behandlungsintensität muss sich nach der Position des Patienten auf der hyperbolischen Kurve richten. Eine unterdosierte Akutphase stabilisiert nicht; eine überdosierte Erhaltungsphase wiederum verdrängt die funktionelle Regeneration und verteuert die Behandlung ohne therapeutischen Nutzen. Das Punktesystem SIS (Abschnitt III) existiert genau dazu, den Patienten auf dieser Kurve zu verorten, die Wirksamkeit der Behandlung sicherzustellen und dabei den finanziellen Aufwand auf einem minimalen Niveau zu halten.

I.3 Warum die Eradikation nicht das Ziel ist

Ein verbreiteter Irrtum – sowohl in der klinischen Praxis als auch in den Erwartungen der Patienten – besteht darin, dass sich der Erfolg der MTT am Verschwinden von *C. difficile* aus dem Stuhltest messen lasse. Dieser Messwert ist aus zwei Gründen irreführend.

Erstens: *C. difficile* ist bei einem nicht unerheblichen Anteil gesunder Erwachsener ein natürlicher Bestandteil der kommensalen Mikrobiota. Der bloße Nachweis ist nicht krankheitsanzeigend; die Erkrankung entsteht durch die auf dem Boden der Dysbiose auftretende Überwucherung und Toxinbildung. Ein negativer Test bei einem weiterhin dysbiotischen Patienten ist als ein fragiles Ergebnis zu betrachten.

Zweitens kann eine hochdosierte, auf ein kurzes Zeitfenster begrenzte Unterdrückung von *C. difficile* – sei es mit Antibiotika oder mit einer aggressiven, einmaligen stoßartigen MTT – einen kurzfristig testnegativen Zustand herbeiführen, während das zugrunde liegende ökologische Vakuum unberührt bleibt. Der Patient erscheint geheilt, doch der dysbiotische Nährboden ist unangetastet, und der Rückfall ist statistisch sehr wahrscheinlich [33].

Das klinische Ziel ist daher nicht die Eradikation, sondern die Resolution: den Patienten in einen Zustand zu bringen, in dem (a) keine Symptome bestehen, (b) die funktionellen digestiven und immunologischen Parameter wiederhergestellt sind und (c) das verbleibende mikrobiologische Risikoprofil dem der Durchschnittsbevölkerung ähnelt. Wir lassen den Patienten auf der Kurve so weit herabrutschen, bis er symptomfrei, beschwerdefrei und risikofrei ist.

II. Das Krankheitskontinuum – Stationen und Verlaufswege

II.1 Von der Dysbiose bis zur pseudomembranösen Kolitis

Das mit *C. difficile* verbundene klinische Bild ist nicht binär – nicht einfach Vorhandensein oder Fehlen –, sondern eine Progression. Wir betrachten es als eine Reihe von Stationen entlang eines einzigen Verlaufswegs, wobei die Bewegung zwischen den Stationen durch die Tiefe der Dysbiose, das Fortbestehen der auslösenden Faktoren (am häufigsten die Antibiotikaexposition) und die immunologische Reserve des Wirtsorganismus bestimmt wird.

Ohne Behandlung durchläuft der akute Verlaufsweg klinisch klar abgrenzbare Stationen:

- Leichte Dysbiose: subklinischer Verlust der mikrobiellen Vielfalt, meist asymptomatisch oder lediglich in Form einer vorübergehenden Störung der Darmfunktion.
- Symptomatische Dysbiose: anhaltend dünner Stuhl, Blähungen, postprandiale Bauchbeschwerden; eine noch funktionierende, jedoch zunehmend fragile Mikrobiota.
- Toxinpositiv: Überwucherung durch *C. difficile* – die diagnostische Schwelle der CDI, mit wässrigem Durchfall, Bauchkrämpfen und erhöhten Entzündungsmarkern.
- Schwere CDI: hohe Stuhlfrequenz, Dehydratationsgefahr, ausgeprägte Leukozytose, häufig fiebriger Zustand.

- Pseudomembranöse Kolitis: endoskopisch beobachtbare, der Schleimhaut aufliegende Pseudomembranen, transmurale Entzündung.
- Toxisches Megakolon, Perforation und Tod: die letzte akute Station, an der die Mortalität auch unter der derzeitigen antibiotikabasierten Versorgung zweistellig bleibt [31], [32], [41].

II.2 Der chronische Verlaufsweg: hin zum kolorektalen Karzinom

Der chronische Verlaufsweg ist weniger unmittelbar erkennbar, aber nicht weniger bedeutsam. Die anhaltende, niedriggradige Dysbiose erhält jenen Zustand aufrecht, der durch chronische Schleimhautentzündung, oxidativen Stress und veränderte Metabolitbildung gekennzeichnet ist (insbesondere eine verminderte Synthese kurzkettiger Fettsäuren [44], [10] und erhöhte genotoxische sekundäre Gallensäuren). Über Jahre oder Jahrzehnte lässt sich dieser Nährboden mit Folgendem in Zusammenhang bringen:

- Schübe und Progression chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (IBD) [39], [40];
- funktionelle Störungen wie etwa ein IBS mit refraktärer Symptomatik;
- metabolische Dysregulation, die zu Adipositas und Typ-2-Diabetes beiträgt [45], [46];
- neurologische Störungen über die Darm-Hirn-Achse (Vorzeichen der Parkinson-Krankheit, mit ASD assoziierte Symptome, altersbedingter kognitiver Abbau);
- **Kolorektales Karzinom – der bedeutsamste chronische Endpunkt; zunehmend deutet die Evidenz darauf hin, dass die mikrobielle Zusammensetzung und das Metabolitprofil ursächlich zur Schleimhautkarzinogenese beitragen [42], [43], [50], [54].**

Beide Verlaufswegen – die akute Dekompensation hin zur tödlichen Kolitis und die chronische Progression hin zur Malignität – wurzeln im dysbiotischen Zustand. Deshalb betrachten wir die CDI nicht als eigenständige Erkrankung, sondern als einen möglichen Indikator eines weit umfassenderen Krankheitszustands; und deshalb stellt unser Behandlungsprinzip die Wiederherstellung des zugrunde liegenden Ökosystems vor die Unterdrückung der einzelnen Endpunkte.

II.3 Stationen auf der Kurve

Der Patient kann an jeder beliebigen Station in den klinischen Verlaufsweg eintreten. Ebenso bewegt er sich auch während der Behandlung zwischen den Stationen – meist in die gewünschte Richtung (von den schwereren Stationen zu den leichteren), gelegentlich jedoch auch in die Gegenrichtung, wenn auslösende Faktoren (eine erneute Antibiotikatherapie, eine Ernährungsstörung, eine immunologische Belastung) den Verlauf erneut in Gang setzen. Die Umstufungsregeln in Abschnitt III.5 adressieren genau diese bidirektionale Bewegung.

Klinische Konsequenz: Ein derzeit der Kategorie „Dysbiose“ oder „IBS/IBD“ zugeordneter Patient leidet nicht an einer anderen Erkrankung als der CDI-Patient – er befindet sich lediglich an einer anderen Station desselben Kontinuums. Unsere Protokolle ermöglichen die Umstufung zwischen den Behandlungsgruppen, sobald sich der zugrunde liegende Zustand ändert (Abschnitt VI.4).

III. Die Symptom Importance Scale (SIS)

III.1 Zweck und Aufbau

Die Symptom Importance Scale (SIS) ist ein strukturiertes klinisches Scoring-Instrument, das die MicroBiome Bank mit dem Ziel entwickelt hat und pflegt, den Patienten auf der in Abschnitt I.2 beschriebenen hyperbolischen Behandlungskurve zu verorten. Sie vereint 23 gewichtete Variablen aus vier Domänen:

- vom Patienten berichtete Symptome (Stuhlfrequenz, Bauchschmerzen, Müdigkeit usw.);
- Laborbefunde (Ergebnis des Toxintests, Entzündungsmarker, Elektrolytabweichungen);

- frühere Behandlungsdaten (Anzahl der Antibiotikatherapien, frühere MTT-Episoden, Anzahl der Rückfälle);
- bekannte Risikofaktoren (Alter, Begleiterkrankungen, immunologischer Status, Krankenhausaufenthalte).

Das Ergebnis besteht aus zwei unabhängigen Teilpunktwerten (A-SIS und P-SIS – siehe Abschnitt III.2 und Abschnitt III.3) auf einer Skala von insgesamt höchstens 100 Punkten. Der Fragebogen trifft vonseiten des Patienten anonymisiert ein und wird vor der Finalisierung jeder Behandlungsentscheidung von einem Arzt geprüft.

III.2 A-SIS – akuter Schweregradindex

Maximum: 44 Punkte. Der A-SIS misst die aktuelle klinische Schwere – einfacher ausgedrückt: wie schlecht der Zustand des Patienten gegenwärtig ist. Er zeigt an, ob eine sofortige Intervention erforderlich ist und, falls ja, welche Dosisintensität in der Anfangsphase (mindestens 10 Tage auf der Anfangsdosis) benötigt wird.

Klinische Frage: Wie schlecht ist der Zustand des Patienten gegenwärtig?

Die den A-SIS bestimmenden Variablen sind: Stuhlfrequenz, Dünnschleimigkeit bzw. Geformtheit des Stuhls (Bristol-Skala), Schwere der Bauchschmerzen, Toleranz der oralen Aufnahme, Dehydratationsrisiko sowie das Vorliegen einer Leukozytose und systemischer Entzündungszeichen. Der A-SIS reagiert am empfindlichsten auf den kurzfristigen Behandlungseffekt; bei angemessen gewähltem Protokoll muss er im ersten Behandlungszyklus messbar sinken.

III.3 P-SIS – prognostischer Risikoindex

Maximum: 56 Punkte. Der P-SIS misst das Langzeitrisiko und die Wahrscheinlichkeit einer Therapieresistenz – also, wie leicht oder schwer der Patient voraussichtlich auf die Behandlung anspricht. Wir berechnen ihn aus der früheren Antibiotikaexposition, der Begleiterkrankungslast, der Rückfallanamnese, dem Alter, dem immunologischen Status und den Lebensstilfaktoren.

Klinische Frage: Wie gefährlich ist die Situation auf lange Sicht?

Der P-SIS ist kurzfristig relativ stabil; verändert wird er vor allem durch eine dauerhafte MTT, die Behandlung der Begleiterkrankungen und eine Lebensstiländerung. Ein Patient mit niedrigem A-SIS, jedoch hohem P-SIS befindet sich bereits in der Remission der akuten Symptomatik, trägt aber ein erhöhtes Rückfallrisiko und benötigt eine verlängerte Erhaltungs- oder kompatibilitätsbasierte TransferBiome-Therapie (Abschnitt IV.5).

„Zwei Patienten mit identischem SIS-Gesamtwert können deutlich unterschiedliche Protokolle erhalten, wenn die Dominanz der akuten und der prognostischen Komponente voneinander abweicht. Der SIS ist am besten nicht als einzelner Zahlenwert, sondern als zweidimensionale klinische Charakterisierung zu interpretieren.“

III.4 Schweregradkategorien und empfohlenes Vorgehen

Der SIS-Gesamtwert (0–100, ergänzt um die Möglichkeit der klinischen Übersteuerung) bestimmt sieben Behandlungsstufen. **Die nachstehende Tabelle ist die Übernahme des Kapitels III der SIS v7.1 Schweregrad-Skala; normative Quelle der Bandgrenzen und der Dosen ist jenes Dokument, der vorliegende Leitfaden definiert keine eigenen.** Die Skala wurde im Einklang mit der aktuellen Schweregradstratifizierung nach IDSA/SHEA erstellt [23], [28]; Ärzte können davon in begründeten Fällen auf Grundlage einer umfassenden klinischen Beurteilung abweichen.

#	SIS	Bezeichnung	Versorgungsumfeld	Präparat	Anfangsdosis	Band-Max.	Dichteeinheiten
1	0–24	Leicht	Beobachtung zu Hause	—	—	—	—

2	25–39	Mittel	Behandlung zu Hause	DiffBiome 30(V)+	1/Tag	2/Tag	5 → 10
3	40–49	Erhöht	Behandlung zu Hause, mit ärztlicher Konsultation	DiffBiome 30(V)+	2/Tag	3/Tag	10 → 15
4	50–59	Mittelschwer	Behandlung zu Hause, unter engmaschiger Aufsicht	DiffBiome 30(V)+	3/Tag	4/Tag	15 → 20
5	60–69	Schwer	Stationäre Bewertung; zu Hause fortsetzbar	DiffBiome 30(V)+	4/Tag	6/Tag	20 → 30
6	70–79	Intensiv	Stationäre Behandlung	HospBiome 5(XX)	3/Tag	5/Tag	60 → 100
7	80–100	Maximal	Sofortige stationäre Aufnahme	HospBiome 5(L)	5/Tag, mind. 3 Tage	—	250
	Übersteuerung	HospBiome-Übersteuerung	Sofortige stationäre Aufnahme	HospBiome 5(L)	5/Tag	—	250

Die **Anfangsdosis ist ein verbindlicher Startwert** — mit ihr beginnt die Kur. Das **Band-Maximum ist ausschließlich ein Eskalationswert** bei ausbleibendem Ansprechen innerhalb des Bandes und kein freiwählbarer Bereich. Sinkt die tägliche Stuhlfrequenz auch nach 48 Stunden nicht, kann die Dosis bis zum Band-Maximum erhöht werden; bleibt auch dort das Ansprechen aus, kommen die Anfangsdosis der nächsten Stufe oder ein LOT-Wechsel in Betracht, und der SIS ist erneut zu erheben. In den häuslichen Bändern begründet ein bei 10 Kapseln/Tag (50 Einheiten) fortbestehendes Nichtansprechen die Einweisung in eine Institution.

1 Dichteeinheit = 1 Kapsel der Dichte (I) = 1/1200 des Trockensubstanzgehalts der 150-g-Spende. V = 5×, XX = 20×, L = 50×. Absolute Obergrenze zu Hause: 10 Kapseln/Tag (50 Einheiten) — ausschließlich in Ausnahmesituationen, unter ärztlicher Aufsicht.

Im Band 0–24 (leicht) sind keine Kapseln erforderlich: Der Schwerpunkt liegt auf Flüssigkeitsersatz, Beobachtung und Lebensstiländerung. Die Stufen stimmen mit der Einstufung im Patientenhandbuch (DiffBiome-Handbuch, I.2) und mit den sieben Bändern der Abbildung in Abschnitt I.2 überein. Die klinische Übersteuerung (Verdacht auf toxisches Megakolon, fulminante Kolitis, schwere Dehydratation, Sepsiskriterien) kann unabhängig vom berechneten Punktwert eine sofortige stationäre Aufnahme erforderlich machen. Der SIS ist ein entscheidungsunterstützendes und kein entscheidungstreffendes Instrument.

III.5 Umstufungsregeln

Eine erneute Erhebung des SIS ist bei ausbleibendem Ansprechen empfohlen; die normative Quelle schreibt bewusst kein festes Intervall vor — der Zeitpunkt ist eine klinische Entscheidung. Zweck der Neubewertung ist es, die Bewegung auf dem Krankheitskontinuum zu verfolgen. Die bidirektionale Beziehung zwischen CDI und IBD, die auch Metaanalysen dokumentieren [39], [40], macht diese dynamische Umstufung klinisch unverzichtbar; **drei Trigger** regeln die Bewegung zwischen den Behandlungsgruppen. **Diese Tabelle ist im vorliegenden Leitfaden die einzige normative Quelle der Umstufung zwischen den Verlaufswegen; Abschnitt VI.4 übernimmt dieselben Trigger und ergänzt lediglich das operative Vorgehen.**

Trigger	Von → Nach	Vorgehen
Der SIS fällt bei einem Patienten im CDI-Protokoll unter 40	Akute CDI → allgemeine Dysbiose	Wechsel zum Dysbiose-Protokoll; FindBiome-Kompatibilitätstest für die personalisierte TransferBiome-Therapie.

Der SIS erreicht oder überschreitet bei einem Patienten im Dysbiose- oder IBS/IBD-Protokoll das Band zwischen 50 und 60 Punkten	Dysbiose / IBS / IBD → akute CDI	Wechsel zum CDI-Protokoll. Anordnung von DiffBiome oder HospBiome anhand des Punktwerts. Fachärztliche Aufsicht erforderlich.
Der SIS bleibt nach einer CDI-Episode dauerhaft unter 40	Akute CDI → Rückkehr zum ursprünglichen Protokoll	Fortsetzung des FindBiome-/TransferBiome-Prozesses, sofern zutreffend. Fortsetzung des SIS-Monitorings.

Das Band „50–60“ Punkte ist ein unbestimmter Wert, den auch die normative Quelle so angibt. Bei der Erhebung des SIS ist er auf einen einzigen, konkreten Punktwert zu präzisieren.

III.6 Ärztliche Übersteuerung und Validierung

Den ausgefüllten SIS prüft in jedem Fall ein Arzt vor der Finalisierung der Behandlung. Der Arzt kann die zugeordneten Punktwerte anhand weiterer, im Fragebogen nicht erfasster klinischer Daten anpassen und beim Vorliegen kritischer Zeichen (Verdacht auf toxisches Megakolon, fulminante Kolitis, schwere Dehydratation, Sepsiskriterien) unabhängig vom berechneten Punktwert die Einstufung „HospBiome-Übersteuerung“ anordnen, die eine institutionelle Versorgung erforderlich macht.

Neben der harten Übersteuerung schreibt die normative Quelle auch ein **weiches Override** vor. Das weiche Override dient dem Schutz der fulminanten Erstepisode: Der Patient, der akut schwer erkrankt ist, mangels Rezidiv aber einen niedrigen P-SIS erbringt, befand sich früher im mittleren Bereich.

Bedingung	Minimale Einstufung
A-SIS $\geq$ 30	Stufe 5 (60–69, Schwer)
A-SIS $\geq$ 38	Stufe 6 (70–79, Intensiv)

Hierarchie: hartes Override > weiches Override > Punktzahl.

Die Schwellen (30 und 38) sind nicht ROC-optimiert. Der Mechanismus legt das siebenbandige System zugrunde: Die Schwellen sind an die Bandgrenzen 60 und 70 gebunden, bei den früheren fünf Bändern sind sie nicht deutbar.

Die interne, prospektive Validierung des SIS – einschließlich der Feinabstimmung der Gewichtungskoeffizienten und der Kategorieschwellen an den Behandlungsergebnissen – läuft bei der MicroBiome Bank; die operativen Schwellenwerte werden zudem auf Grundlage der sich ansammelnden klinischen Erfahrung regelmäßig neu bewertet. Das Instrument ist daher als ein durch fortlaufende Anwendung geschliffenes, funktionierendes klinisches Werkzeug und nicht als feststehendes Bewertungssystem zu verstehen.

Wichtig: Der SIS ist ein entscheidungsunterstützendes und kein entscheidungstreffendes Instrument. Eine automatisierte Kategorieeinstufung darf niemals ohne ärztliche Überprüfung erfolgen. Behandlungsentscheidungen werden unter ärztlicher Aufsicht getroffen; der Punktwert gibt Orientierung.

IV. Behandlungsprotokoll und Kapsel-Portfolio

IV.1 Das Konzept der gleitenden Skala

Das Kapsel-Portfolio ist so aufgebaut, dass es der hyperbolischen Kurve von der akuten stationären Versorgung über die Behandlung zu Hause bis zur langfristigen Erhaltung folgt. Die Präparate unterscheiden sich in erster Linie in der Mikrobiota-Dichte (bezogen auf den Trockensubstanzgehalt des lyophilisierten Materials), die durch die dem Produktnamen angefügten römischen Ziffernuffixe gekennzeichnet wird, sowie in der Stückzahl je Verpackungseinheit (arabische Zahlen).

Der behandelnde Arzt wählt das Ausgangsprodukt anhand der SIS-Einstufung aus und führt den Patienten anschließend stufenweise über die Präparate abnehmender Dichte herunter, während der A-SIS sinkt. Diese gleitende Skala ist der operative Ausdruck des in Abschnitt I.2 beschriebenen hyperbolischen Prinzips.

Die Dosis legt das Protokoll in täglichen **Dichteeinheiten** fest, die Kapselzahl leitet sich daraus ab: tägliche Dichteeinheiten = tägliche Kapselzahl × Dichtefaktor (V = 5×, XX = 20×, L = 50×). Bei einem Präparatewechsel — bei der Eskalation wie bei der Dosisreduktion gleichermaßen — berechnet der Kliniker die Dichteäquivalenz (Dichte × Kapselzahl) und steigert oder senkt in dieser Größe. In Kapselzahlen betrachtet ist derselbe Schritt einmal eine achtfache Steigerung, einmal eine Senkung, deshalb ist die Kapselzahl für sich genommen nicht als Entscheidungsgrundlage verwendbar.

Die Einnahmeordnung ist eine Eigenschaft des Portfolios und nicht Bestandteil der Beschreibung eines einzelnen Präparats; deshalb steht sie hier und gilt gleichermaßen für jedes Präparat des Portfolios: morgens als Erstes, auf nüchternen Magen, mit reichlich Wasser, im Ganzen geschluckt; etwa 30 Minuten später weitere Flüssigkeitszufuhr. Die gleichzeitige Einnahme mit alkoholischen oder heißen Flüssigkeiten ist zu vermeiden. Das ungeöffnete Glas ist im Kühlschrank, an einem dunklen Ort und stehend aufzubewahren; für die Langzeitlagerung eignet sich das Gefrierfach. Die Kapsel nimmt auch bei kurzzeitiger Raumtemperatur keinen Schaden, die Aufbewahrung muss jedoch mindestens im Kühlschrank erfolgen.

IV.2 HospBiome – stationäre Behandlung

HospBiome 5(L) – 5 Kapseln je Verpackungseinheit, 50-fach lyophilisierte Dichte, therapeutischer Einstieg. Indiziert für stationär behandelte CDI-Patienten, die oral keine Flüssigkeit aufnehmen können oder bei denen Dehydratationsgefahr besteht. Über mindestens 3 Tage zu verabreichen, bis die Stuhlfrequenz sinkt. Die Kapsel kann geöffnet und in neutraler Flüssigkeit (Wasser, kalter Tee, Naturjoghurt) verrührt werden, um sie bei erschwerter oraler Anwendung über eine nasogastrale Sonde zuzuführen.

HospBiome 5(XX) – 5 Kapseln je Verpackungseinheit, 20-fache Dichte. **Der Einstiegspunkt auf Stufe 6 (SIS 70–79):** Anfangsdosis 3 Kapseln/Tag, Band-Maximum 5 Kapseln/Tag. Zugleich ist es der erste Dosisreduktionsschritt einer auf Stufe 7 begonnenen Therapie: indiziert zur Fortsetzung einer mit HospBiome 5(L) begonnenen Behandlung, wenn die Stuhlfrequenz nachweislich gesunken ist. Verabreichbar bei Patienten, die oral Flüssigkeit aufnehmen können und bei denen keine Dehydratationsgefahr besteht. Bis zum vollständigen Abklingen der klinisch relevanten Symptome fortzusetzen.

HospBiome 5(V) – 5 Kapseln je Verpackungseinheit, 5-fache Dichte, späte stationäre Phase. Indiziert in der späten Phase der stationären Behandlung sowie zur Fortsetzung von HospBiome 5(XX), wenn die Stuhlfrequenz weiter gesunken ist; zugleich ist dies die Überleitung zum Präparat für zu Hause.

HospBiome 15(V) – 15 Kapseln je Verpackungseinheit, 5-fache Dichte. Klinisch identisch mit 5(V): **dieselbe Kapsel, es unterscheidet sich ausschließlich die Packungsgröße** (eine für Ungarn konzipierte, wirtschaftliche Packungsgröße). Die Packungsgröße ist eine Frage der Beschaffungsmenge und der Kosten und erscheint daher nicht in der Behandlungsmatrix.

Entlassung: DiffBiome 30(V)+ mit täglich 4 Kapseln — der Startdosis der Stufe 5 —, danach Dosisreduktion gemäß Abschnitt IV.6.

IV.3 DiffBiome – Behandlung zu Hause

Zu Hause darf ausschließlich DiffBiome 30(V)+ gegeben werden; ein anderes Präparat für zu Hause gibt es nicht. Die früheren Packungen DiffBiome 30(V) und DiffBiome 15(V) wurden zurückgezogen und sind nicht mehr bestellbar.

DiffBiome 30(V)+ – 30 Kapseln je Verpackungseinheit, fünffache (V) Dichte, gepoolter Graft. Das Zeichen „+“ kennzeichnet die homogenisierte Mischung von Rohmaterialien, die über mehrere Tage von demselben Spender gesammelt wurden. Auf den Stufen 2–5 (SIS 25–69) ist dies das Präparat für zu Hause; die tägliche Kapselzahl gibt die Matrix in Abschnitt III.4 vor (Anfangsdosis bzw. bei ausbleibendem Ansprechen das Band-Maximum).

Die Einnahmeordnung steht in Abschnitt IV.1; sie gilt gleichermaßen für jedes Präparat des Portfolios.

IV.4 FindBiome – Spenderkompatibilitätstest

FindBiome ist ein diagnostisches Präparat mit 4×15 Kapseln, das wir mit dem Ziel gestaltet haben, vor einer MTT bei chronischen Patienten den zum Empfänger am besten passenden Spender-LOT zu identifizieren. Jede der vier Schachteln enthält Kapseln aus einem anderen Spender-LOT. Der Patient nimmt die Kapseln schachtelweise ein, getrennt durch Auswaschphasen von 3 Tagen, und führt dabei über 32 Tage ein strukturiertes Tagebuch zu Stuhl, Symptomen, Hydratation, Stimmung, Schlaf und Nahrungsaufnahme. Das Prinzip, wonach die Schleimhautkompatibilität stark personenspezifisch ist – und sich allein aus einer Stuhlprobe nicht vorhersagen lässt –, wird durch Untersuchungen mit direkter Schleimhautprobenentnahme gestützt [34].

Die Kompatibilitätsanalyse misst nicht die Wirksamkeit – sie dient der Minimierung der Nebenwirkungen. Derjenige LOT, der beim Patienten die wenigsten Nebenwirkungen verursacht, wird zum Ausgangsmaterial der späteren TransferBiome-Therapie. Dieser Schritt ist vor Beginn einer langfristigen MTT bei chronischen Zuständen unverzichtbar, da dort aufgrund der Behandlungsdauer die Verträglichkeit von Nebenwirkungen der maßgebliche klinische Gesichtspunkt ist.

IV.5 TransferBiome – langfristige MTT

TransferBiome ist das langfristige Therapiepräparat, das aus dem mittels FindBiome-Kompatibilitätstest identifizierten Spender-LOT hergestellt wird. Die Standardkur umfasst die Einnahme einer festgelegten Anzahl und Dichte von Kapseln über mindestens 60 Tage. Bei chronischen Zuständen und auf dem Dysbiose-Verlaufsweg nach Resolution einer CDI ist dies die primäre Therapie. Erst das Zusammenwirken von kompatibilitätsgestützt angepasstem Spendermaterial und langer Behandlungsdauer ermöglicht es, dass das zugrunde liegende Ökosystem seine funktionelle Struktur zurückgewinnt und sich nicht lediglich neu aufbaut; longitudinale Mikrobiotadaten zeigen, dass sich die Mikrobiota des Empfängers nach einer MTT über Wochen und Monate allmählich auf eine stabile, empfängerspezifische Konfiguration innerhalb der Wolke gesunder Diversität zubewegt [48], [52].

IV.6 Ausschleichen und Dosisreduktion

Das Ausschleichen folgt dem absteigenden Ast der hyperbolischen Kurve. Sein Tempo bestimmt der Zustand des Patienten und nicht der Kalender. **Eine feste Tagesleiter gibt es nicht.** Die Mindestdauer der Kur beträgt in jedem Band 10 Tage auf der Anfangsdosis (bzw. der eskalierten Dosis); davor ist eine Dosisreduktion nicht empfohlen, unabhängig davon, wie rasch sich der Zustand des Patienten bessert.

Mit der Reduktion darf erst begonnen werden, wenn **sämtliche** Bedingungen des symptomatischen Gates erfüllt sind:

Kriterium	Anforderung
Verstrichene Zeit	≥ 10 Tage auf der Anfangsdosis (bzw. der eskalierten Dosis)
Bristol-Trend	Aus dem Ausgangsbereich 6–7 dauerhaft in Richtung 5–6 und aus dem Bereich 5–6 in Richtung 4–5 verschoben
Stuhlmenge / Stuhlfrequenz	Die extreme tägliche Stuhlfrequenz ist gegenüber dem Ausgangswert deutlich gesunken
Blut im Stuhl	Keines

Bristol-Trend und Stuhlfrequenz sind gemeinsam zu lesen: Eine Besserung des Bristol-Werts allein, ohne sinkende Stuhlfrequenz, genügt nicht.

Der Ablauf:

- -1 Kapsel alle 3–4 Tage, solange das Gate erfüllt bleibt;
- Kehrt die Stuhlkonsistenz auf Stufe 5–6 bzw. 6–7 zurück oder steigt die Stuhlfrequenz: zurück zum Band-Maximum, Halten, Erwägung eines LOT-Wechsels; bei erneutem Rückfall ist auf einen anderen LOT zu wechseln;
- Nachuntersuchung innerhalb von 1–2 Wochen nach der letzten Dosis zur Bestätigung des Therapieergebnisses.

Achtung: Das Ausschleichen darf nicht vorzeitig abgebrochen werden. Bei Patienten mit hohem P-SIS (hohes prognostisches Risiko) ist der vorzeitige Abbruch die häufigste Rückfallursache. Das Sinken des P-SIS bleibt Wochen bis Monate hinter dem Sinken des A-SIS zurück, und dies muss die Dauer der Erhaltungsphase bestimmen.

V. Das DEMI-Rahmenwerk und die DynaMAP-Analyse

V.1 Der DEMI-Fragebogen

DEMI – Dysbiose: Ätiologie, Manifestation und Intervention – ist ein von der MicroBiome Bank entwickelter strukturierter klinischer Fragebogen, der den dysbiotischen Zustand bei Patienten auf dem chronischen Krankheitsverlauf charakterisiert. Wir erheben ihn im Rahmen der „Exposom-Konsultation“ – einer 70-minütigen klinischen Konsultation, in deren Verlauf wir die ätiologischen Faktoren (frühere Antibiotikaexposition, Ernährungsanamnese, Umweltexpositionen usw.), die manifesten Symptome (digestiv, neurologisch, metabolisch, immunologisch usw.) und die früheren Interventionen (Probiotika, Ernährungsumstellungen, frühere MTT, operative Vorgeschichte) dokumentieren.

Das Ergebnis des DEMI-Fragebogens geht in die klinische Dokumentation des Patienten ein und unterstützt zugleich die Interpretation des DynaMAP-Profiles (Abschnitt V.2). Er liefert keinen einzelnen Schweregradwert; er ist ein mehrdimensionales Charakterisierungsdokument.

V.2 Das DynaMAP-Profil

DynaMAP – Dynamic Microbiota Allocation Profile – ist eine auf der Stuhlprobe des Patienten beruhende Analyse der Mikrobiota-Zusammensetzung, die die Ergebnisse nach funktionellen taxonomischen Gruppen darstellt und nicht als statisches Artenverzeichnis. Das Profil betont den dynamischen Gesichtspunkt: welche Bakterienfamilien funktionell dominant sind, welche fehlen und welche kompensatorischen Verschiebungen stattgefunden haben. Die Ergebnisse liegen in der Regel innerhalb von 16–20 Tagen vor.

V.3 Klinische Anwendung

DEMI und DynaMAP erzeugen gemeinsam eine klinische Charakterisierung, die drei Dinge ermöglicht, die der SIS allein nicht leistet:

- die Identifikation jener spezifischen funktionellen Defizite, die die Spendermikrobiota ausgleichen soll – dies liefert über das Ergebnis des Kompatibilitätstests hinaus einen weiteren Anhaltspunkt für die LOT-Auswahl;
- das Erkennen jener ätiologischen Faktoren, die aus dem Umfeld des Patienten entfernt werden müssen, damit die Behandlung dauerhaft ist (in der Regel diätetischer oder pharmakologischer Art);
- die Festlegung eines Ausgangswerts, an dem sich die Erholung nach der MTT objektiv messen lässt.

Bei Patienten mit akuter CDI wird DEMI/DynaMAP in der Regel bis zum Abschluss der Akutphase aufgeschoben, also bis der **A-SIS** deutlich gesunken ist. Dies ist ein Gesichtspunkt der Zeitplanung und nicht identisch mit der Umstufungsschwelle der Verlaufswege in Abschnitt III.5, die sich auf den **SIS-**

Gesamtpunktwert bezieht. Bei chronischen Patienten auf dem kompatibilitätsbasierten Verlaufsweg (Abschnitt VI.3) erfolgt DEMI/DynaMAP als parallele Diagnostik zum FindBiome-Kompatibilitätstest.

VI. Patientenverlaufswege

VI.1 Akuter CDI-Verlaufsweg

Eintritt: laborbestätigte CDI oder klinisch dominante CDI-Manifestation. Der Verlaufsweg besteht aus fünf Schritten:

1. Patientenregistrierung und Aufnahmebewertung;
2. SIS-Fragebogen (akuter Schwerpunkt, A-SIS dominiert);
3. Anordnung der Kapseln: HospBiome (stationär) oder DiffBiome (zu Hause) – ausgewählt nach SIS-Kategorie;
4. Anfangstherapie mit der zur Einstufung gehörenden Anfangsdosis über mindestens 10 Tage; das Ausschleichen beginnt erst nach Erfüllung des symptomatischen Gates in Abschnitt IV.6;
5. SIS-Neubewertung; bei anhaltendem SIS < 40 Wechsel auf den Dysbiose-Verlaufsweg (Abschnitt VI.4).

VI.2 SIS-gefilterter Verlaufsweg

Eintritt: IBS-, IBD- oder allgemeine Dysbiose-Manifestation mit möglichem CDI-Hintergrundrisiko. Der Verlaufsweg besteht aus sieben Schritten:

1. Patientenregistrierung und Aufnahmebewertung;
2. Fragebogen zu Zielen und Erwartungen (klinischer Hintergrund, realistische Ziele, Messbarkeit);
3. SIS-Fragebogen (vollständig, sowohl A-SIS als auch P-SIS);
4. SIS-basierte Entscheidung: bei SIS < 40 Übergang zum FindBiome-Kompatibilitätstest; erreicht oder überschreitet der SIS das Band zwischen 50 und 60 Punkten, erfolgt ein vorübergehender Wechsel auf den akuten CDI-Verlaufsweg;
5. FindBiome-Kompatibilitätstest (4 LOT, 32 Tage, mit Tagebuchführung);
6. TransferBiome-MTT mit dem angepassten LOT (über mindestens 60 Tage);
7. Ausschleichen, antibiotikafreie Ernährung und langfristige Erhaltung.

VI.3 Kompatibilitätsbasierter Verlaufsweg

Eintritt: chronische Zustände auf etabliertem dysbiotischem Nährboden – ASD/ADHS, Adipositas / Typ-2-Diabetes, Parkinson-Krankheit, Multiple Sklerose, maligner Tumor [53]. Sechs Schritte, ohne Anwendung einer SIS-Schwelle:

1. Patientenregistrierung und Aufnahmebewertung;
2. Fragebogen zu Zielen und Erwartungen;
3. FindBiome-Kompatibilitätstest (32 Tage, 4 LOT, mit vollständiger Tagebuchführung);
4. DynaMAP-Analyse und DEMI-Konsultation (parallel);
5. TransferBiome-MTT mit dem angepassten LOT (mindestens 60 Tage, in der Regel jedoch deutlich länger);
6. Ausschleichen, antibiotikafreie Ernährung und langfristige Erhaltung.

VI.4 Umstufung zwischen den Verlaufswegen

Das Kontinuum-Rahmenwerk (Abschnitt II) ermöglicht eine formalisierte Umstufung, sofern sich der Zustand des Patienten ändert. **Quelle der Trigger ist Abschnitt III.5; die nachstehende Tabelle übernimmt dieselben und ergänzt lediglich das operative Vorgehen.** Wegen des bidirektionalen CDI-

IBD-Risikos und der schlechteren Ergebnisse in der Überschneidung von IBD und CDI [39], [40] ist die formalisierte Umstufung eine klinische Sicherheitsfunktion und keine administrative Bequemlichkeit:

Trigger	Von	Nach	Operatives Vorgehen
Der SIS fällt bei einem Patienten im CDI-Protokoll unter 40	Akuter CDI-Verlaufsweg	Dysbiose (kompatibilitätsbasiert)	Benachrichtigung „Wechsel zu Dysbiose“; es folgt ein FindBiome-Bestelllink.
Der SIS erreicht oder überschreitet bei einem Patienten im Dysbiose- oder IBS/IBD-Protokoll das Band zwischen 50 und 60 Punkten	SIS-gefiltert oder kompatibilitätsbasiert	Akute CDI (vorübergehend)	Benachrichtigung „Wechsel zu CDI“; fachärztliche Aufsicht; Anordnung von DiffBiome/HospBiome.
Der SIS bleibt nach einer CDI-Episode dauerhaft unter 40	Akuter CDI-Verlaufsweg	Ursprünglicher Verlaufsweg (fortgesetzt)	Fortsetzung des FindBiome-/TransferBiome-Prozesses, sofern zutreffend.

VII. Patientenmonitoring und Nachverfolgung

VII.1 Das 32-Tage-Tagebuchprotokoll

Während des FindBiome-Kompatibilitätstests und der frühen Phase der TransferBiome-Therapie führt der Patient ein strukturiertes Tagebuch über 32 Tage und erfasst darin täglich die folgenden Variablen:

- Kapsleinnahme: Anzahl der Kapseln, LOT-Kennung, Zeitpunkt der Einnahme;
- gleichzeitig eingenommene Arzneimittel (jede Änderung ist zu vermerken);
- Hydratation: gesamte Flüssigkeitsaufnahme in Litern und deren Verteilung über den Tag (auf Anfrage);
- Stuhl: Frequenz, Konsistenz nach der Bristol-Skala, Stuhldrang, jegliche ungewöhnliche Eigenschaft;
- Symptomintensität: Blähungen, Bauchschmerzen, Müdigkeit, Stimmung, Schlafqualität;
- Ernährung: Zusammensetzung der Mahlzeiten, Bestätigung einer antibiotikafreien Proteinquelle, jegliche Abweichung;
- allgemeiner Gesundheitszustand: Blutdruck, Temperatur, Körpergewicht (wöchentlich), körperliche Bewegung.

Die Tagebucheinträge erfassen wir in einem strukturierten Fragebogen, den wir mit der Patientenkenntung (userID) verknüpfen. Die Führung des Tagebuchs ist nicht optional – sie ist die Grundlage der klinischen Interpretation. Ruhetage dokumentieren wir mit derselben Strenge wie Behandlungstage.

VII.2 Bristol-Stuhlformen-Skala

Die Stuhlkonsistenz erfassen wir bezogen auf die Standard-Bristol-Skala (Typ 1–7); dies ist das ursprünglich von Lewis und Heaton beschriebene, validierte Instrument zur Beurteilung der Stuhlform [20]. Für die Zwecke der MTT-Nachverfolgung gilt:

- Typ 1–2: Verstopfung; unter MTT selten, kann auf eine langsame Darmpassage hinweisen;
- Typ 3–4: normal; dies ist die angestrebte Konsistenz;
- Typ 5: leicht dünner Stuhl, meist vorübergehend;
- Typ 6–7: dünn oder wässrig; in der Akutphase zu erwarten, ein Fortbestehen nach Tag 10 weist auf ein unzureichendes Ansprechen hin.

VII.3 LOT-Nachverfolgung und Kompatibilität

Jede im Rahmen einer FindBiome- und TransferBiome-Therapie eingenommene Kapsel protokollieren wir unter Verwendung ihrer LOT-Kennung. Dies ist aus zwei Gründen nicht umgebar. Erstens: Die Kompatibilitätsanalyse hängt davon ab, dass wir die beobachteten Nebenwirkungen dem richtigen

Spender-LOT zuordnen können. Zweitens: Bei einem unerwünschten Ausgang ermöglicht die LOT-Kennung die Rückverfolgbarkeit zum Spender und zur Herstellungsladung.

Kommt es während des Ausschleichens oder nach der Behandlung zu einem Rückfall, kann eine erneute Behandlung eingeleitet werden – jedoch mit einem anderen LOT. Ein erneuter Rückfall unter demselben LOT weist darauf hin, dass das angepasste Spendermaterial dem sich verändernden Zustand des Patienten nicht mehr entspricht, und eine erneute Testung mit einem neuen FindBiome-Zyklus ist angezeigt.

VIII. Spenderqualität und der Zusammenhang zwischen Lebensmitteln und Mikrobiota

VIII.1 Das Rahmenwerk des Spender-Screenings

Die Spenderqualität wird bei der MicroBiome Bank durch ein formalisiertes Screening-Instrument geregelt – den Donor Screening Questionnaire (DSQ) – derzeit in der Version 4.0. Der DSQ bildet für jeden Spenderkandidaten einen Total Score (Gesamtpunktzahl), der sich aus drei additiven Komponenten zusammensetzt: einem Base Score (145–165 Punkte, altersabhängig angepasst), Weighted Points (zwischen –127,2 und +61,4, abgeleitet aus 99 klinischen Fragen entlang von 7 gewichteten Kategorien) sowie einem SD Bonus (0–95 Punkte) zur Anerkennung herausragender mikrobiotarelevanter Gesundheitsmarker. Die Gesamtskala reicht von 18 bis 321 Punkten; in der Praxis erreichen geeignete Spender typischerweise zwischen 150 und 280 Punkte.

Die sieben Bewertungskategorien spiegeln das relative klinische Gewicht der Faktoren wider, die die Mikrobiotaqualität des Spenders bestimmen: Die Kategorie Digestion (Verdauung) trägt das höchste Gewicht ($\times 1,5$), da die gastrointestinale Funktion die primäre Determinante der Präparatqualität ist; Diet (Ernährung) ist mit $\times 1,3$ gewichtet und bildet damit die maßgebliche Rolle der Ernährungsvielfalt bei der Ausformung der mikrobiellen Zusammensetzung ab; LifeStyle (Lebensstil) ist mit $\times 1,2$ gewichtet und würdigt die Rolle von körperlicher Aktivität, Verzicht auf Schadstoffe und Stressbewältigung für die Widerstandsfähigkeit der Mikrobiota. Die weiteren Kategorien – EarlyLife, BodyMass, Health, Sleep – sind als Hintergrunddeterminanten gleichermaßen mit $\times 1,0$ gewichtet.

Über die additive Bewertung hinaus enthält der DSQ 20 binäre Exclusion Gates, die sich auf Folgendes erstrecken:

- angeborene Fehlbildungen (Q5),
- kürzlich durchgemachte gastrointestinale Infektion (Q36),
- aktive GERD (Q54),
- Antibiotikaexposition innerhalb von 3 Monaten (Q62),
- diagnostizierte CED, Zöliakie oder strukturelle GI-Erkrankung (Q64),
- spezifische Organsystempathologien (Q67–Q72),
- GI-Operation (Q73),
- Tumorerkrankung (Q76),
- chronische, medikamentös behandlungsbedürftige Erkrankung (Q77),
- psychiatrische Behandlung (Q78),
- Autoimmunerkrankung (Q81),
- blutübertragene Infektion (Q82),
- Bluttransfusion (Q83),
- aktives Rauchen (Q84),
- Gebrauch bewusstseinsverändernder Substanzen (Q88),
- Tropenreise innerhalb von 12 Monaten (Q90),
- Steroidgebrauch (Q93),

- Sexualverhalten mit hohem Risiko (Q95),
- STI-Diagnose (Q96),
- sowie Tätowierung oder Piercing innerhalb von 6 Monaten (Q97).

Das Vorliegen eines einzigen Ausschlusskriteriums schließt den Kandidaten unabhängig von der Gesamtpunktzahl aus.

Spender, die die Ausschlusskriterien passiert haben, werden anhand des SD Bonus in drei Kategorien eingeteilt:

- Standard Donor (SD 0–39),
- Super-Donor (SD 40–59),
- und Elite Super-Donor (SD 60–95).

Eine an 5000 simulierten Spenderprofilen durchgeführte Monte-Carlo-Validierung bestätigt die Kalibrierung: 69,1 % der Kandidaten erfüllen sämtliche Ausschlusskriterien, der Mittelwert des Total Score beträgt 186,3 (SD 18,6), und die Schwellenwerte der SD-Kategorien ergeben die erwartete Selektivität (~92 % Standard, ~8 % Super, <0,2 % Elite). Das vollständige DSQ-Bewertungssystem wird in einem eigenständigen Begleitleitfaden dokumentiert.

Die im weiteren Verlauf dieses Abschnitts erörterten klinischen Konsequenzen — die Ernährung des Spenders, die antibiotikafreie Ernährung, der Regelkreis zwischen Lebensmitteln und Dysbiose — beziehen sich auf Spender, die das DSQ-Screening bereits durchlaufen haben. Der DSQ legt fest, wer überhaupt für eine Spende geeignet ist; dieser Abschnitt hingegen, wie die Mikrobiotaqualität des geeigneten Spenders während des operativen Zeitraums aufrechterhalten wird.

VIII.2 Warum die Ernährung des Spenders die Qualität der Therapie bestimmt

Das MTT-Präparat ist im mechanischen Sinne die lyophilisierte Mikrobiota eines gefilterten humanen Spenders. Die Qualität des Präparats ist somit eine exakte Funktion der zum Zeitpunkt der Spende vorliegenden Mikrobiota des Spenders; diese wiederum ist eine Funktion der jüngsten Ernährung, des Lebensstils und der Umweltexpositionen des Spenders. Die Therapie kann keine bessere Qualität aufweisen als der Darm des Spenders im Moment der Spende — dieses Grundprinzip wird durch longitudinale Untersuchungen der Mikrobiotazusammensetzung nach FMT unmittelbar gestützt [48].

Daraus folgt ein häufig unterschätztes klinisches Grundprinzip: Die Faktoren, die die Mikrobiotaqualität des Spenders bestimmen — was der Spender isst, wie es um die Integrität der Lebensmittelversorgung bestellt ist, auf die er sich stützt — sind zugleich klinische Determinanten des Therapieergebnisses. Die DSQ-Kategorie Diet (Gewicht $\times 1,3$) und die nachfolgend dargelegten operativen Ernährungsanforderungen bilden die zwei Seiten derselben klinischen Verpflichtung: sicherzustellen, dass sich die Mikrobiota des Spenders im Moment der Spende im bestmöglichen Zustand befindet.

VIII.3 Antibiotika- und anthelminthikafreie Ernährung

Herkömmliches, im Handel erhältliches tierisches Eiweiß enthält auch innerhalb der regulatorischen Grenzwerte Rückstände von Antibiotika- und Anthelminthikaverbindungen. Unter den Bedingungen einer für den Mikrobiota-Transfer geeigneten Spendervorbereitung sind selbst subklinische Rückstände klinisch bedeutsam: Sie stören die intestinale Ökologie des Spenders in einer Weise, die im Spendermaterial nachweisbar ist und Folgen für den Empfänger hat. Empirische Untersuchungen haben gezeigt, dass Rückstandskonzentrationen unterhalb der derzeitigen regulatorischen MRL ausreichen, um in Tiermodellen eine messbare Störung der Mikrobiota und eine metabolische Dysfunktion auszulösen [46], während breiter angelegte epidemiologische Zusammenhänge den Antibiotikaeinsatz in der Tierhaltung mit intestinaler Dysbiose auf Populationsebene verknüpfen [45], [47].

Anzumerken ist, dass die humane Kausalevidenz auf Populationsebene, die eine über Lebensmittel vermittelte Exposition gegenüber Antibiotikarückständen mit einer für den Empfänger relevanten Dysbiose verknüpft, derzeit indirekt ist: Die Literatur beruht überwiegend auf Tiermodellen und

epidemiologischen Zusammenhängen und nicht auf prospektiven humanen Interventionsstudien. Das Muster ist jedoch strukturell analog zum Fall *C. difficile* / kolorektales Karzinom, den Abschnitt II.2 behandelt — dort sammelte sich die mechanistische und tierexperimentelle Evidenz über ein Jahrzehnt hinweg an und ging jenen humanen Daten auf Populationsebene voraus, die den Zusammenhang schließlich bestätigten [50], [54]. Die mechanistische, tierexperimentelle und epidemiologische Evidenz des vergangenen Jahrzehnts weist konsistent in dieselbe Richtung, auch wenn die endgültige humane Interventionsbestätigung vorerst noch aussteht.

Angesichts dieses Evidenzmusters ist die hier eingenommene operative Position aus Vorsorgegründen zurückhaltend: Wo eine Maßnahme der Mikrobiotaintegrität von Patient und Spender dient und kein gegenläufiges klinisches Risiko birgt, spricht die Ungleichmäßigkeit der Evidenz für die Einführung der Maßnahme — nicht für deren Aufschub. Die Spender der MicroBiome Bank folgen daher einer vorgeschriebenen Ernährung, aus der mit Antibiotika und Anthelminthika behandeltes tierisches Eiweiß ausgeschlossen ist. Das antibiotikafreie tierische Eiweiß für die Spenderpopulation wird über das Gut Cservölgy Major als wissenschaftlichen Kooperationspartner bezogen. Dieselbe Quelle empfehlen wir auch den MTT-Empfängern in der Erhaltungsphase, und zwar nach dem Grundsatz, dass sich eine sich regenerierende Mikrobiota nicht mit demselben ernährungsbedingten Hintergrund aufrechterhalten lässt, der zu ihrer Störung beigetragen hat.

Diese operative Ernährungsanforderung steht im Einklang mit dem DSQ-Ausschlusskriterium Q62 (jeglicher Antibiotikagebrauch innerhalb von 3 Monaten ist ein Ausschlussgrund) sowie mit jener SD-Bonus-Bedingung, die Spendern, die nie Antibiotika eingenommen haben, +20 Punkte zuerkennt. Die hier dargelegte Ernährungsregelung bezieht sich auf den Zeitraum nach dem Spender-Screening: Sie stellt sicher, dass der für die Spende qualifizierende Darmzustand während des gesamten operativen Spendezyklus erhalten bleibt.

VIII.4 Der kausale Regelkreis zwischen Lebensmitteln und Dysbiose

Die klinische Argumentation lässt sich über den Bereich der Antibiotika hinaus erweitern. Die industrielle Lebensmittelherstellung verursacht zahlreiche die Mikrobiota betreffende Störungen — Emulgatoren [36], [37], [38], Konservierungsstoffe, Rückstände von Pestizid- und Herbizidverbindungen sowie noch nicht charakterisierte Abbauprodukte der Verbindungen, die eine lange Haltbarkeit gewährleisten. Jeder Einzelne stellt eine geringgradige, chronische Belastung in Richtung des in Abschnitt II beschriebenen dysbiotischen Zustands dar. Jeder Einzelne trägt zu jenem Boden bei, aus dem das Krankheitskontinuum erwächst. Gesondert erwähnenswert ist, dass häufige Ernährungsemulgatoren — Carboxymethylcellulose (E466) und Polysorbat 80 (E433) — in Konzentrationen, die der menschlichen Ernährungsexposition entsprechen, eine geringgradige Darmentzündung hervorrufen, die Mikrobiotazusammensetzung in Richtung entzündungsfördernder Profile verschieben und in empfänglichen Tiermodellen ein metabolisches Syndrom und eine Kolitis auslösen [36], [37].

Grundprinzip: Wenn sich die Lebensmittelversorgung nicht verbessert, können weder Spender noch Empfänger eine gesunde Mikrobiota aufrechterhalten. Die Ernährungsreform ist keine an die MTT angeschlossene Ergänzung — sie ist integraler Bestandteil der Therapie.

Dies ist zugleich der Grund, weshalb ein Rückfall nach einer scheinbar erfolgreichen MTT-Behandlung nach sorgfältiger Anamnese am häufigsten auf die Rückkehr zur früheren Ernährung zurückzuführen ist: Der Patient kehrt zu seinen älteren Ernährungsgewohnheiten zurück, und die dysbiotische Grundlage bildet sich erneut aus. Die Erhaltungsphase ist in der klinischen Praxis in erster Linie eine Ernährungsphase.

IX. Warnhinweise, Kontraindikationen und besondere Populationen

IX.1 Gleichzeitige Antibiotikaeinnahme

Warnhinweis: Die MTT darf nicht gleichzeitig mit einer Antibiotikatherapie verabreicht werden. Antibiotika schädigen die in der Kapsel enthaltenen lebenden Mikroorganismen, was sowohl wirtschaftlich verschwenderisch als auch klinisch kontraproduktiv ist. Die durch Antibiotika verursachte Mikrobiotastörung ist tiefgreifend (sie entwickelt sich innerhalb von 3–4 Tagen nach Behandlungsbeginn), ist häufig nur teilweise reversibel und kumuliert über mehrere Behandlungszyklen hinweg [33].

Ist eine Antibiotikatherapie unvermeidbar (z. B. eine organspezifische Infektion, die eine gezielte antimikrobielle Abdeckung erfordert), ist die MTT im Regelfall zu unterbrechen. Eine während der Kur begonnene Antibiotikabehandlung begründet die Unterbrechung der Kur; eine Fortführung mit erhöhter Dosis kommt ausschließlich bei Lebensgefahr und nach vorheriger Konsultation in Betracht und ist auch dann als teilweise kompromittiert zu betrachten. Antibiotikazyklen sind nach Möglichkeit mindestens 48 Stunden vor Beginn der MTT abzuschließen.

IX.2 Probiotika

Warnhinweis: Die Einnahme probiotischer Nahrungsergänzungsmittel ist zu Beginn der MTT unverzüglich auszusetzen. Eine Fortführung während der Kur kommt ausschließlich dann in Betracht, wenn der behandelnde Arzt dies ausdrücklich anordnet — empfohlen ist sie nicht. Bei manifester Dysbiose oder CDI können Probiotika den zugrunde liegenden dysbiotischen Zustand verschlimmern und zur Entstehung von Antibiotikaresistenzen beitragen. Sie sind nicht Bestandteil eines optimalen Behandlungsprotokolls [18], [34], [35].

Der Geltungsbereich dieser Position sollte präzisiert werden. Die klinische Position der MicroBiome Bank bezieht sich ausdrücklich auf Fälle manifester Dysbiose oder CDI — auf jene Patientengruppe, an die sich der vorliegende Leitfaden richtet — und ist keine verallgemeinernde Aussage über sämtliche Anwendungen von Probiotika in allen klinischen Umgebungen. Innerhalb dieser definierten Patientengruppe stützt die derzeitige Evidenz, dass Probiotika — in ihrer gegenwärtigen Formulierungs- und Vermarktungsform — klinisch nicht empfohlen werden können. Direkte Schleimhautprobenentnahmen haben gezeigt, dass die Ansiedlung von Probiotika stark personenspezifisch ist [34], dass Probiotika die Rekonstruktion der Mikrobiota nach Antibiotikagabe eher verzögern als unterstützen [18] und dass die breitere Evidenzgrundlage für die klinische Wirksamkeit von Probiotika in dysbiotischen und CDI-Patientengruppen wesentlich schwächer ist als allgemein angenommen [35]. Das MTT-Kapselpräparat ist kein Probiotikum, und beides darf nicht miteinander vermengt werden.

IX.3 Immunkompromittierte, schwangere und pädiatrische Patienten

Die nachfolgenden Empfehlungen stehen im Einklang mit der aktuellen IDSA/SHEA-Leitlinie [23], [28] und sind an das MTT-Umfeld angepasst.

Immunkompromittierte Patienten: Ein schwerer Immundefekt oder eine aktive immunsuppressive Therapie erfordert eine engmaschige Überwachung aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos. Die MTT kann auch in einem solchen Fall indiziert sein, jedoch nur unter fachärztlicher Aufsicht und verstärkter Überwachung.

Schwangerschaft und Stillzeit: Es liegen nur begrenzte Daten vor. Die Behandlung darf erst nach sorgfältiger, individueller Bewertung durch den behandelnden Arzt begonnen werden. Die Standardposition ist der Aufschub, sofern nicht die klinische Dringlichkeit ein anderes Vorgehen rechtfertigt.

Pädiatrische Anwendung: Derzeit sind keine mit der Verwendung der DiffBiome- oder HospBiome-Kapseln verbundenen Zustände bekannt, die eine Anwendung der MTT bei Patienten unter 18 Jahren kontraindizieren würden. Es gilt die standardmäßige ärztliche Aufsicht.

Ältere Patienten: Sie leiden häufig an mehreren Begleiterkrankungen und nehmen gleichzeitig mehrere Medikamente ein. Die MTT ist mit Vorsicht anzuwenden, unter engmaschigerer Überwachung von Nebenwirkungen oder Arzneimittelwechselwirkungen. Eine Dosisanpassung kann angezeigt sein.

Schwere gastrointestinale Zustände: Ein toxisches Megakolon, eine fulminante Kolitis oder eine vermutete Blutstrominfektion erfordert eine gründliche Evaluierung, bevor die MTT erwogen wird. In solchen Fällen haben krankenhausbasierte Protokolle und ergänzende Maßnahmen Vorrang vor einem standardmäßigen MTT-Beginn.

X. Literatur

Die Nummerierung der folgenden Einträge folgt dem gemeinsamen Literaturverzeichnis der MicroBiome Bank; dieselbe Nummer bezeichnet die Quelle in jedem anderen MBB-Dokument.

- **[3]** Reed A.D. und Theriot C.M. (2021). Contribution of Inhibitory Metabolites and Competition for Nutrients to Colonization Resistance against *Clostridioides difficile* by Commensal *Clostridium*. *Microorganisms* 9(2), 371. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020371>
- **[10]** Gregory A.L. et al. (2021). A short chain fatty acid-centric view of *Clostridioides difficile* pathogenesis. *PLoS Pathog* 17(10), e1009959. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009959>
- **[18]** Suez J. et al. (2018). Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell* 174(6), 1406–1423. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.047>
- **[20]** Lewis S.J. und Heaton K.W. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 32(9), 920–924. <https://doi.org/10.3109/00365529709011203>
- **[23]** McDonald L.C. et al. (2018). Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases* 66(7), e1–e48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
- **[28]** Johnson S. et al. (2021). Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clinical Infectious Diseases* 73(5), e1029–e1044. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>
- **[29]** van Nood E. et al. (2013). Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England Journal of Medicine* 368(5), 407–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>
- **[30]** Ooijselaar R.E. et al. (2021). Ten-Year Follow-Up of Patients Treated with Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection from a Randomized Controlled Trial and Review of the Literature. *Microorganisms* 9(3), 548. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030548>
- **[31]** Lessa F.C. et al. (2015). Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 372(9), 825–834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408913>
- **[32]** Guh A.Y. et al. (2020). Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and Outcomes. *N Engl J Med* 382(14), 1320–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910215>
- **[33]** Dethlefsen L. und Relman D.A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* <https://doi.org/10.1073/pnas.1000087107>
- **[34]** Zmora N. et al. (2018). Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell* 174(6), 1388–1405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>
- **[35]** Suez J. et al. (2019). The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine* 25(5), 716–729. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>
- **[36]** Chassaing B. et al. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 519(7541), 92–96. <https://doi.org/10.1038/nature14232>
- **[37]** Chassaing B. et al. (2017). Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut* 66(8), 1414–1427. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313099>
- **[38]** Naimi S. et al. (2021). Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome* 9(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00996-6>

- **[39]** Ananthakrishnan A.N. et al. (2009). *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 38(4), 711-728. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.07.003>
- **[40]** Amakye D. et al. (2025). Global Patterns of *Clostridioides difficile* Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Epidemiology, and Risk Factors. *Crohns Colitis* 360 7(2), ofaf024. <https://doi.org/10.1093/crocol/ofaf024>
- **[41]** Khanna S. und Pardi D.S. (2022). *Clostridioides difficile* infection: curbing a difficult menace. *Therap Adv Gastroenterol* 15, 17562848221089906. <https://doi.org/10.1177/17562848221089906>
- **[42]** Yin H. et al. (2022). *Fusobacterium nucleatum* promotes liver metastasis in colorectal cancer by regulating the hepatic immune niche and altering gut microbiota. *Aging (Albany NY)* 14(4), 1941-1958. <https://doi.org/10.18632/aging.203914>
- **[43]** Ranjbar M. et al. (2021). The dysbiosis signature of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer-cause or consequences? A systematic review. *Cancer Cell Int* 21(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01886-z>
- **[44]** Wang S. et al. (2023). Butyrate Protects against *Clostridium difficile* Infection by Regulating Bile Acid Metabolism. *Microbiol Spectr* 11(4), e0447922. <https://doi.org/10.1128/spectrum.04479-22>
- **[45]** Riley L.W. et al. (2013). Obesity in the United States – Dysbiosis from Exposure to Low-Dose Antibiotics?. *Front Public Health* 1, 69. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00069>
- **[46]** Chen R.A. et al. (2022). Dietary Exposure to Antibiotic Residues Facilitates Metabolic Disorder by Altering the Gut Microbiota and Bile Acid Composition. *mSystems* 7(3), e0017222. <https://doi.org/10.1128/msystems.00172-22>
- **[47]** Silvestro S. et al. (2025). The Role of Livestock Antibiotic Use in Microbiota Dysbiosis and Neuroinflammation. *Antibiotics (Basel)* 14(6), 608. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14060608>
- **[48]** Weingarden A. et al. (2015). Dynamic changes in short- and long-term bacterial composition following fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Microbiome* 3, 10. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0070-0>
- **[49]** Hecker M.T. et al. (2026). Long-Term Follow-Up After Fecal Microbiota Transplantation via Freeze-Dried Capsules for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Pathog Immun* 11(1), 1-18. <https://doi.org/10.20411/pai.v11i1.868>
- **[50]** Zou J. et al. (2026). *Clostridioides difficile*: a suspected pro-carcinogenic bacterium for gastrointestinal tumors. *Chin Med J* 139(1), 7-22. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003834>
- **[51]** Bø S. et al. (2025). Faecal microbiota transplantation for primary *Clostridioides difficile* infection. *Tidsskr Nor Laegeforen* <https://doi.org/10.4045/tidsskr.25.0276>
- **[52]** González-Pizarro P. et al. (2025). Lyophilised faecal microbiota transfer in capsules for recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Int J Antimicrob Agents* <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2025.107561>
- **[53]** Routy B. et al. (2026). Fecal microbiota transplantation plus immunotherapy in non-small cell lung cancer and melanoma: the phase 2 FMT-LUMINate trial. *Nat Med* <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04186-5>
- **[54]** Anderson S.M. et al. (2026). Association between *Clostridioides difficile* (C. diff) Test Positivity and Colorectal Cancer (CRC) in Adults in a Multisite Hospital-Based Retrospective Cohort Analysis. *Open Forum Infect Dis* <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf695.382>

XI. Zusammenfassungen der Literatur

[3] Reed A.D. und Theriot C.M. (2021) — Contribution of Inhibitory Metabolites and Competition...

Diese Übersichtsarbeit untersucht, wie kommensale *Clostridium*-Arten die Kolonisationsresistenz gegen *Clostridioides difficile* vermitteln. Kommensale *Clostridien* wandeln primäre Gallensäuren in sekundäre Gallensäuren um, die Sporenkeimung und vegetatives Auswachsen von *C. difficile* unterdrücken. Zusätzlich produzieren sie antimikrobielle Peptide und kurzkettige Fettsäuren, die *C. difficile* direkt hemmen, und konkurrieren um limitierende Nährstoffe wie Prolin, das für das Wachstum von *C. difficile* über die Stickland-Fermentation wichtig ist. Der Verlust kommensaler *Clostridien* nach Breitspektrumantibiotika ist ein zentraler mechanistischer Schritt zur CDI-Anfälligkeit. Die Autoren argumentieren, dass die Wiederherstellung definierter *Clostridium*-Konsortien eine rationale, mechanismusgeleitete Alternative zur FMT für die Prävention rezidivierender CDI darstellt.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9020371>

[10] Gregory A.L. et al. (2021) — A short chain fatty acid-centric view of...

Diese Übersichtsarbeit fasst die Rolle kurzkettiger Fettsäuren (SCFA) für die Kolonisationsresistenz gegen *Clostridioides difficile* zusammen. Das Darmmikrobiom produziert über Faserfermentation Acetat, Propionat und Butyrat; diese SCFA erhalten die epitheliale Barrierefunktion, modulieren die Immunität und signalisieren direkt an *C. difficile*. Die Autoren schlagen ein konzeptionelles Modell vor, in dem *C. difficile* die SCFA-Verarmung als Marker einer Dysbiose wahrnimmt und die Virulenz entsprechend hochreguliert, um seine Nische zu behaupten. SCFA beeinflussen Sporulation, Toxinproduktion und die Konkurrenz mit Kommensalen. Die Übersicht argumentiert, dass die Adressierung der SCFA-Stoffwechselwege — über Ernährung, definierte mikrobielle Konsortien oder SCFA-produzierende Biotherapeutika — eine präzise, nicht-antibiotische Strategie gegen CDI bietet, die sich von der FMT unterscheidet.

<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009959>

[18] Suez J. et al. (2018) — Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired...

Human- und Mausstudie dazu, was mit dem Mukosa-Mikrobiom des Darms nach einer Antibiotikatherapie geschieht. Verglichen wurden drei Wege: spontane Erholung, ein Probiotikum aus 11 Stämmen sowie eine autologe Stuhltransplantation, also die Rückgabe der eigenen, vor der Antibiotikagabe eingefrorenen Flora. Das Probiotikum besiedelte die Schleimhaut, verzögerte jedoch die Rückkehr des angestammten Mikrobioms und der mukosalen Genexpression des Wirts; der Unterschied blieb über Monate bestehen. Die autologe Transplantation führte dagegen innerhalb weniger Tage zu einer nahezu vollständigen Wiederherstellung. Fazit: Nach Antibiotika ist ein Probiotikum kein neutrales Ergänzungsmittel, sondern kann die Rückkehr der eigenen Flora verlangsamen; die fehlende Gemeinschaft ersetzt ein vollständiges Mikrobiota-Transplantat.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.047>

[20] Lewis S.J. und Heaton K.W. (1997) — Stool form scale as a useful guide to intestinal...

Die ursprüngliche Validierung der Bristol-Stuhlformen-Skala. Bei 66 Freiwilligen wurde die Gesamtdarmpassagezeit mit röntgendichten Markerpellets gemessen, während die Teilnehmenden Stuhlform auf einer 7-Punkte-Skala und Stuhlfrequenz in einem Tagebuch festhielten. Die Passagezeit korrelierte am engsten mit der Stuhlform ($r = -0,54$), stärker als mit Stuhlfrequenz oder Stuhlgewicht. Als die Passagezeit mit Senna bzw. Loperamid verändert wurde, folgte die Stuhlform dieser Veränderung ($r = -0,65$). Fazit: Das Protokollieren der Stuhlform ist ein einfaches und änderungssensitives Instrument zur Verlaufsbeobachtung der Darmfunktion — und eignet sich daher auch für das Tagebuch der Patientin oder des Patienten.

<https://doi.org/10.3109/00365529709011203>

[23] McDonald L.C. et al. (2018) — Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile*...

Umfassende IDSA/SHEA-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Prävention der C.-difficile-Infektion bei Erwachsenen und Kindern. Sie definiert Schweregrade (nicht schwer, schwer, fulminant) und beschreibt die fulminante Verlaufsform anhand von Hypotonie oder Schock, Ileus bzw. toxischem Megakolon — Befunde, die eine stationäre Behandlung, intravenöse Therapie und chirurgische Mitbeurteilung erfordern. Bei mehrfach rezidivierender Infektion mit wiederholtem Versagen der Antibiotikatherapie wird die fäkale Mikrobiota-Transplantation empfohlen. Das Dokument bildet den internationalen Rahmen für die Warnzeichen und die Kriterien zur Klinikeinweisung in diesem Buch.

<https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>

[28] Johnson S. et al. (2021) — Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society...

Eine gezielte Aktualisierung der IDSA/SHEA-Leitlinie von 2017, beschränkt auf die Therapieempfehlungen. Die wichtigste Änderung: Bei der Erstepisode wird Fidaxomicin gegenüber Vancomycin bevorzugt — eine bedingte Empfehlung mit moderater Sicherheit —, denn obwohl die initiale Heilung vergleichbar ist, fällt die anhaltende Heilung besser aus. Bei rezidivierenden Episoden gilt Fidaxomicin ebenfalls als bevorzugt, ebenso ein ausschleichendes und gepulstes Vancomycin-Schema. Bezlotoxumab kommt als Zusatz bei hohem Rezidivrisiko in Betracht. Die Leitlinie hält ausdrücklich fest, dass Vancomycin eine akzeptable Wahl bleibt, wenn Fidaxomicin nicht verfügbar ist; Metronidazol ist auch bei leichten Verläufen in den Hintergrund getreten. Für das SIS ist die Leitlinie deshalb bedeutsam, weil sie bestätigt: Die Therapieentscheidung hängt nicht allein vom aktuellen Schweregrad ab, sondern auch vom Rezidivrisiko — genau diese Zweiteilung liegt den akuten und prognostischen Teilscores des SIS zugrunde.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>

[29] van Nood E. et al. (2013) — Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium*...

Die erste randomisierte kontrollierte Studie, die die fäkale Mikrobiota-Transplantation mit der antibiotischen Standardtherapie bei rezidivierender *Clostridioides-difficile*-Infektion verglich. Die Patienten wurden drei Armen zugeteilt: Spenderstuhl über eine Duodenalsonde nach kurzer Vancomycin-Gabe, Vancomycin allein oder Vancomycin mit Darmspülung. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen, weil der Unterschied so gross war: Im Transplantationsarm waren 81 Prozent der Patienten nach der ersten Infusion geheilt und 94 Prozent einschliesslich wiederholter Infusionen, gegenüber 31 und 23 Prozent in den beiden Vancomycin-Armen. Nach der Behandlung glich sich die Diversität der Stuhlflora der Patienten derjenigen der Spender an. Diese Arbeit machte die Mikrobiota-Transplantation zu einer evidenzbasierten Behandlung und ist der Ausgangspunkt für das Dosierungsschema des vorliegenden Protokolls.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205037>

[30] Ooijsaar R.E. et al. (2021) — Ten-Year Follow-Up of Patients Treated with Fecal...

Diese Langzeit-Nachbeobachtungsstudie verfolgte die ursprüngliche Kohorte von van Nood und Mitarbeitern (2013) über ein Jahrzehnt. Die Autoren dokumentieren eine dauerhafte klinische Wirksamkeit ohne späte Sicherheitssignale — es traten weder über Spenderstuhl übertragene Infektionen noch neue immunvermittelte Erkrankungen auf, und die Zusammensetzung der Mikrobiota der geheilten Patienten ist stabil. Der Artikel synthetisiert darüber hinaus eine Literaturübersicht der weltweit gesammelten Ergebnisse zu rCDI und FMT. Er belegt, dass die Mikrobiota-Transfertherapie bei sachgerechter Anwendung dauerhaft wirkt und dass die erreichte Resolution ökologischer Natur und nicht bloß symptomatisch ist.

<https://doi.org/10.3390/microorganisms9030548>

[31] Lessa F.C. et al. (2015) — Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States

Eine 2011 in zehn geografischen Gebieten der USA durchgeführte populationsbasierte Surveillance schätzte die nationale Krankheitslast auf jährlich 453.000 CDI-Infektionen und 29.300 Todesfälle. Die

Untersuchung stellte fest, dass etwa zwei Drittel der Erkrankungen mit der Gesundheitsversorgung assoziiert waren und dass der hypervirulente NAP1-Stamm eine unverhältnismäßig große Rolle spielte. Rezidivierende Infektionen betrafen im selben Jahr 83.000 Patienten. Diese Zahlen unterstreichen, warum die CDI gegenüber einer rein antibiotikabasierten Behandlung das vorrangige Ziel ökologisch wiederherstellender Therapien bleibt.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408913>

[32] Guh A.Y. et al. (2020) — Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* Infection and...

Aktualisierte US-amerikanische epidemiologische Erhebung, der zufolge die mit der Gesundheitsversorgung assoziierte CDI zwischen 2011 und 2017 infolge verbesserter Infektionskontrollmaßnahmen mäßig zurückging, während die ambulant erworbene CDI unverändert blieb. Trotz dieses Rückgangs blieb die Rezidivrate anhaltend hoch, und die 30-Tage-Mortalität zeigte keine wesentliche Verbesserung. Nach Auffassung der Autoren hat die antibiotikabasierte Behandlung ihre Wirksamkeitsgrenze erreicht, und die Rezidivprävention erfordert einen Wandel hin zu Strategien, die die Mikrobiota wiederherstellen. Dies bekräftigt die klinische Begründung einer kompatibilitätsbasierten MTT bei Patienten mit Rezidiven.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910215>

[33] Dethlefsen L. und Relman D.A. (2011) — Incomplete recovery and individualized responses of...

In Stanford durchgeführte Longitudinalstudie, die das Darmmikrobiom von drei Personen über 10 Monate hinweg über zwei aufeinanderfolgende Ciprofloxacin-Zyklen mittels tiefer 16S-rRNA-Sequenzierung verfolgte. Der Verlust an bakterieller Diversität war tiefgreifend und rasch und trat innerhalb von 3–4 Tagen nach Beginn der Antibiotikagabe ein; die Rückkehr zum Zustand vor der Behandlung blieb auch Monate nach Absetzen des Zyklus häufig unvollständig. Die wiederholte Antibiotikaexposition erzeugte zunehmende, nicht wiederherstellbare Verschiebungen in der Zusammensetzung der Gemeinschaft. Mit mehr als 2000 Zitierungen ist dies die klassische Referenz, die begründet, dass die antibiotikabedingte Dysbiose keine selbstheilende Störung ist, sondern ein dauerhaftes ökologisches Signatur hinterlassen kann – von zentraler Bedeutung für die Begründung einer MTT bei Patienten mit kumulativer Antibiotika-Expositionsanamnese.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1000087107>

[34] Zmora N. et al. (2018) — Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric...

Das Gegenstück zu Suez und Mitarbeitern (2018), das zeigt, dass die Ansiedlung von Probiotika in der Darmschleimhaut stark personenabhängig ist: Manche Personen sind „permissiv“, andere „resistent“, und bei Letzteren lässt sich aus der oralen Probiotikaeinnahme keine messbare Schleimhautveränderung nachweisen. Eine Stuhlprobenentnahme allein erfasst diese Variabilität nicht – erforderlich ist eine direkte Schleimhautprobenentnahme. Das Ergebnis untergräbt den empirischen Probiotikaeinsatz als allgemeine Intervention. Zugleich liefert es die konzeptionelle Grundlage der personalisierten, kompatibilitätsgeprüften Mikrobiota-Therapie, wie sie durch FindBiome operationalisiert wird.

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>

[35] Suez J. et al. (2019) — The pros, cons, and many unknowns of probiotics

Umfassender Übersichtsartikel in Nature Medicine, der die klinische Evidenz zur Probiotika-Supplementierung über mehrere Indikationen hinweg bewertet. Die Autoren dokumentieren die Heterogenität probiotischer Präparate, das Fehlen einer standardisierten Dosierung sowie das Fehlen belastbarer Ergebnisdaten für die Mehrzahl der Marktprodukte. Sie heben konkrete Risiken hervor, darunter die verzögerte Erholung der Mikrobiota nach Antibiotikagabe und in bestimmten Fällen die Erweiterung des Reservoirs an Antibiotikaresistenzgenen. Diese Übersicht bildet die Grundlage der kategorischen klinischen Position der vorliegenden Leitlinie, dass Probiotika in ihren gegenwärtigen Formulierungen und mit ihrer gegenwärtigen Vermarktung nicht Bestandteil eines optimalen MTT-Protokolls sind.

<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>

[36] Chassaing B. et al. (2015) — Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting...

Wegweisender Nature-Artikel, der zeigt, dass zwei allgegenwärtige Lebensmittelemulgatoren – Carboxymethylcellulose (CMC, E466) und Polysorbat-80 (P80, E433) – in Konzentrationen, die der humanen Nahrungsexposition entsprechen, bei Wildtyp-Mäusen eine niedriggradige Darmentzündung auslösten und die Zusammensetzung der Mikrobiota veränderten. Bei zu Kolitis prädisponierten Mäusen lösten dieselben Verbindungen eine ausgeprägte Kolitis aus. Nach Auffassung der Autoren trägt die Emulgatorexposition zum Anstieg von CED- und Stoffwechselerkrankungen nach 1950 bei. Dies ist die zentrale Evidenz in der Argumentation in Abschnitt VIII. 4. über die industrielle Lebensmittelherstellung als chronischen Eintragsweg der Dysbiose.

<https://doi.org/10.1038/nature14232>

[37] Chassaing B. et al. (2017) — Dietary emulsifiers directly alter human microbiota...

Die Fortsetzung von Chassaing 2015, die die Ergebnisse der Mausexperimente auf ein humanes Mikrobiota-Modell (M-SHIME-ex-vivo-System) ausweitet. CMC und P80 veränderten die Zusammensetzung der humanen Mikrobiota unmittelbar, steigerten die entzündungshemmende Genexpression und lösten auf Ebene der bakteriellen Gemeinschaft eine Flagellin- und Lipopolysaccharid-Produktion aus. Darmzellen, die der emulgatorbehandelten Mikrobiota ausgesetzt waren, zeigten eine erhöhte Produktion entzündlicher Zytokine. Die Untersuchung bestätigt, dass die Mausexperimente auf die humane Darmökologie übertragbar sind, und stützt die Argumentation, dass die Ernährungsumstellung ein klinisches und kein ästhetisches Element der Erhaltungsphase ist.

<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313099>

[38] Naimi S. et al. (2021) — Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut...

Systematisches Ex-vivo-Screening der 20 am häufigsten verwendeten Lebensmittelemulgatoren im MiniBioReactor-Array-Modell der humanen Darmmikrobiota. CMC und P80 wiederholten erneut ihre schädlichen Wirkungen; eine Teilmenge weiterer Emulgatoren erzeugte ebenfalls entzündungsrelevante Verschiebungen in der Zusammensetzung und Genexpression der Mikrobiota. Die Studie zeigt, dass das toxikologische Problem über die beiden am besten untersuchten Verbindungen hinausreicht, und stützt eine Vorsorgeposition gegenüber einem breiten Spektrum von Lebensmittelzusatzstoffen. Sie liefert die empirische Grundlage für die Aussage in Abschnitt VIII. 4., dass die industrielle Lebensmittelherstellung zahlreiche die Mikrobiota betreffende Störgrößen einträgt.

<https://doi.org/10.1186/s40168-020-00996-6>

[39] Ananthakrishnan A.N. et al. (2009) — *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease

Maßgebliche Übersichtsarbeit, die den bidirektionalen klinischen Zusammenhang zwischen CDI und chronisch-entzündlicher Darmerkrankung begründet. Bei CED-Patienten besteht ein wesentlich erhöhtes CDI-Risiko; eine CDI bei CED löst Schübe aus, verlängert den Krankenhausaufenthalt, erhöht die Kolektomierate und verschlechtert die Mortalität. Die Autoren heben hervor, dass das klinische Bild der Überschneidung von CED und CDI häufig atypisch ist – Pseudomembranen sind selten, und die üblichen endoskopischen Marker sind unzuverlässig. Dies ist die Grundlage der Reklassifikationsregeln in Abschnitt III. 5. und VI. 4., die den Wechsel zwischen den Behandlungsgruppen IBS/CED und CDI regeln.

<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.07.003>

[40] Amakye D. et al. (2025) — Global Patterns of *Clostridioides difficile* Infection in...

Aktuelle systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse aus 28 Studien in 11 Ländern mit Daten von mehr als 796.000 CED-Patienten, die die weltweit gepoolte CDI-Rate bei CED auf 8,84% schätzt. Die Autoren dokumentieren über geografische Gebiete hinweg konsistente Risikofaktoren – Kolonbefall, Biologikatherapie, Exposition gegenüber Breitspektrum-Antibiotika, verlängerter Krankenhausaufenthalt – und stellen die regionalen Unterschiede der Inzidenz dar (Asien 11%, Nordamerika 7,85%, Europa

7,92%). Sie dokumentieren zudem einen ungünstigeren klinischen Verlauf: mehr Kolektomien, mehr Rezidive, höhere Mortalität. Dies ist die aktuellste epidemiologische Referenz, die die in der vorliegenden Leitlinie operationalisierte Reklassifikationslogik für IBS/CED und CDI stützt.

<https://doi.org/10.1093/crocol/otaf024>

[41] Khanna S. und Pardi D.S. (2022) — *Clostridioides difficile* infection

Umfassende Übersichtsarbeit der CDI-Gruppe der Mayo Clinic, die Epidemiologie, Pathophysiologie, gegenwärtige und sich abzeichnende Therapien sowie die operativen Herausforderungen der CDI-Behandlung in unterschiedlichen Versorgungsumgebungen abdeckt. Die Autoren dokumentieren, dass die CDI weiterhin die häufigste bakterielle nosokomiale Infektion ist, und heben hervor, dass der aus einer Antibiotikaoptimierung zu gewinnende zusätzliche Nutzen begrenzt ist. Sie erörtern mikrobiombasierte Therapien – einschließlich kapselbasierter lyophilisierter Präparate – als führende Richtung der Rezidivprävention. Sie liefert den integrativen epidemiologischen und klinischen Hintergrund der in der vorliegenden Leitlinie beschriebenen Protokolle.

<https://doi.org/10.1177/17562848221089906>

[42] Yin H. et al. (2022) — *Fusobacterium nucleatum* promotes liver metastasis in colorectal...

Mechanistische Untersuchung, die zeigt, dass die orale Gabe von *Fusobacterium nucleatum* bei Mäusen die Lebermetastasierung des kolorektalen Karzinoms (CRC) über eine Veränderung der Immunnische der Leber und der Zusammensetzung der Darmmikrobiota verschlimmert. Der Artikel dokumentiert einen systemischen Anstieg entzündungsfördernder Zytokine und eine Akkumulation myeloider Suppressorzellen sowie eine Abnahme der NK- und Th17-Infiltration. Die Untersuchung stützt eine kausale – nicht bloß korrelative – Rolle spezifischer dysbiotischer Spezies in der CRC-Progression. Evidenz dieser Art steht hinter der Darstellung des chronischen Pfades in Abschnitt II. 2.

<https://doi.org/10.18632/aging.203914>

[43] Ranjbar M. et al. (2021) — The dysbiosis signature of *Fusobacterium nucleatum* in...

Systematische Übersichtsarbeit, die die Evidenz zu *Fusobacterium nucleatum* sowohl als Marker als auch als Treiber des kolorektalen Karzinoms zusammenfasst. Die Autoren erörtern die Virulenzfaktoren des Bakteriums (FadA, Fap2, MORN2), seine belegte Überrepräsentation im CRC-Gewebe und seinen prognostischen Wert als Biomarker des CRC-Risikos. Sie untersuchen die Frage der Kausalitätsrichtung – Ursache oder Folge – und finden Evidenz für beide Rollen; hinsichtlich einer beitragenden pathogenen Rolle in der Schleimhautkarzinogenese zeichnet sich ein Konsens ab. Die Arbeit liefert die maßgebliche Referenz für den in Abschnitt II. 2. beschriebenen Pfad von der Dysbiose zum CRC.

<https://doi.org/10.1186/s12935-021-01886-z>

[44] Wang S. et al. (2023) — Butyrate Protects against *Clostridium difficile* Infection by...

Mechanistische CDI-Untersuchung, die zeigt, dass Butyrat – eine von kommensalen Firmicutes produzierte kurzkettige Fettsäure – auf mehreren einander verstärkenden Wegen eine schützende Wirkung gegen CDI entfaltet: Es stärkt die Integrität der Darmbarriere, wirkt entzündungshemmend und moduliert über die Regulation der Gallensalzhydrolase und die FXR-Aktivierung den Gallensäurestoffwechsel. Der Butyratspiegel im Stuhl von CDI-Patienten war gegenüber Kontrollen erheblich vermindert. Die Ergebnisse beschreiben einen metabolischen Mechanismus, über den eine gesunde, diverse Mikrobiota der Besiedlung durch CDI widersteht – und über den eine dysbiotische Mikrobiota permissiv wird. Dies stützt die SCFA-bezogene Argumentation in Abschnitt II. 2. zur verminderten SCFA-Synthese bei chronischer Dysbiose.

<https://doi.org/10.1128/spectrum.04479-22>

[45] Riley L.W. et al. (2013) — Obesity in the United States – Dysbiosis from Exposure to...

Hypothesenartikel der UC Berkeley School of Public Health, der den zeitlichen Verlauf der Adipositas in den USA mit der im selben Zeitraum parallel zunehmenden subtherapeutischen Antibiotikaaanwendung

in konzentrierten Tierhaltungsbetrieben (CAFOs) in Verbindung bringt. Die Autoren stellen epidemiologische Daten zur Rückstandsexposition der experimentellen Mikrobiomliteratur gegenüber, die dokumentiert, wie eine niedrig dosierte Antibiotikaexposition die Darmökologie stört. Sie argumentieren, dass die chronische alimentäre Exposition gegenüber Antibiotikarückständen ein wahrscheinlicher, unzureichend erforschter Treiber metabolischer Erkrankungen auf Bevölkerungsebene ist. Dies ist eine der grundlegenden Referenzen für Abschnitt VIII. 3. der vorliegenden Leitlinie zu antibiotikafreiem tierischem Protein.

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00069>

[46] Chen R.A. et al. (2022) — Dietary Exposure to Antibiotic Residues Facilitates Metabolic...

Empirische Studie, die quantifiziert, wie die chronische alimentäre Exposition gegenüber subtherapeutischen Antibiotikarückständen (konkret Tylosin in Dosierungen der Theoretical Maximum Daily Intake, TMDI) die Zusammensetzung der Darmmikrobiota und den Gallensäurestoffwechsel verändert und dabei in Tiermodellen eine messbare metabolische Dysfunktion verursacht. Der adipositasassoziierte Phänotyp war auf keimfreie Empfängermäuse übertragbar, was darauf hinweist, dass der Effekt durch die veränderte Mikrobiota selbst vermittelt wird. Die Exposition im frühen Lebensalter verursachte über die FGF15-Signalgebung dauerhafte metabolische Folgen. Dies ist die aktuellste empirische Evidenz für den in Abschnitt VIII. 3. beschriebenen kategorischen Ausschluss von konventionell, mit Antibiotika behandeltem tierischem Protein sowohl aus der Ernährung des Spenders als auch aus der des Empfängers nach der MTT.

<https://doi.org/10.1128/msystems.00172-22>

[47] Silvestro S. et al. (2025) — The Role of Livestock Antibiotic Use in Microbiota Dysbiosis...

Aktuelle umfassende Übersichtsarbeit, die die One-Health-Aspekte des Antibiotikaeinsatzes in der Tierhaltung untersucht – und dabei Praktiken der Nutztierhaltung mit der Störung der humanen Darmmikrobiota, der Ausbreitung antimikrobieller Resistenzgene und nachgelagerten neuroinflammatorischen Effekten über die Darm-Hirn-Achse verknüpft. Nach Auffassung der Autoren stellt die Antibiotikaexposition über die Lebensmittelkette eine klinisch bedeutsame, chronische, niedriggradige Belastung für die Mikrobiota-Gesundheit der Bevölkerung dar. Die Übersicht erweitert die Argumentation früherer Arbeiten zu Stoffwechselerkrankungen auf das Gebiet der Ätiologie neurologischer und neurodegenerativer Erkrankungen. Sie stützt den weiter gefassten Rahmen des chronischen Pfades in Abschnitt II. 2. der vorliegenden Leitlinie.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics14060608>

[48] Weingarden A. et al. (2015) — Dynamic changes in short- and long-term bacterial...

Longitudinale Mikrobiom-Charakterisierung bei Patienten mit rezidivierender CDI nach FMT, mit täglicher Probenentnahme über 28 Tage und anschließend wöchentlicher Probenentnahme über 84 Tage nach der Behandlung. Die Mikrobiota der Empfänger kehrte innerhalb von Tagen rasch von einem ausgeprägt dysbiotischen Zustand zu einer Zusammensetzung im gesunden Bereich zurück. Die Zusammensetzung entwickelte sich danach weiter, wich vom ursprünglichen Spendertransplantat ab und bewegte sich auf eine stabile, empfängerspezifische Konfiguration zu, die durchgehend innerhalb des gesunden Mikrobiota-Bereichs blieb. Der Artikel stützt den Rahmen der vorliegenden Leitlinie, wonach eine erfolgreiche MTT ein selbsterhaltendes Empfänger-Ökosystem hervorbringt und nicht eine dauerhafte, dem Spender folgende Signatur.

<https://doi.org/10.1186/s40168-015-0070-0>

[49] Hecker M.T. et al. (2026) — Long-Term Follow-Up After Fecal Microbiota Transplantation via...

Diese retrospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2026 verfolgte an zwei US-amerikanischen Universitätskliniken 129 Patienten, die wegen rezidivierender CDI mit gefriergetrockneten oralen FMT-Kapseln behandelt wurden, bei einer medianen Nachbeobachtung von 182 Wochen – dies ist das bedeutendste Langzeitergebnis zur kapselbasierten FMT und stimmt nahezu vollständig mit dem im

Protokoll der MicroBiome Bank verwendeten lyophilisierten Kapselformat überein. 89% der Kohorte hatten drei oder mehr vorangegangene CDI-Episoden; nach drei Monaten war bei 80% der Patienten kein Rezidiv aufgetreten, und die 20%, die auf die initiale Therapie nicht ansprachen, konnten weitgehend erfolgreich mit einer wiederholten FMT behandelt werden. Im Verlauf der langen Nachbeobachtung erlebten lediglich 17% der Patienten eine weitere CDI-Episode, und ein Großteil davon war ebenfalls erfolgreich mit einer wiederholten FMT behandelbar. Die Untersuchung bestätigt, dass die lyophilisierte orale kapselbasierte FMT eine dauerhafte, reproduzierbare und aus der klinischen Versorgungsrealität stammende Therapie für schwer behandelbare Fälle rezidivierender CDI ist.

<https://doi.org/10.20411/pai.v11i1.868>

[50] Zou J. et al. (2026) — *Clostridioides difficile*

Diese Übersichtsarbeit im Chinese Medical Journal aus dem Jahr 2026 fasst neuere Evidenz aus Mausmodellen und klinischen Studien zusammen, wonach toxische *C. difficile* nicht nur ein akuter Krankheitserreger, sondern plausibel auch ein chronischer, die Karzinogenese fördernder Faktor beim kolorektalen Karzinom ist. Die Autoren führen Beobachtungen zu TcdA/TcdB-bedingter Epithelschädigung, zellulärer Seneszenz, oxidativem Stress, Biofilmbildung und metabolischer Umgestaltung zusammen und argumentieren, dass eine chronische, asymptomatische *C. difficile*-Trägerschaft an der Aufrechterhaltung jenes dysbiotischen Nährbodens beteiligt sein kann, der die Entstehung des CRC begünstigt. Bemerkenswert ist, dass die Übersicht eine Nachweishäufigkeit von *C. difficile* von 60% im kolorektalen Tumorgewebe und 20% im angrenzenden gesunden Gewebe angibt, während ein Anti-TcdB-IgG-Titer oberhalb des Schwellenwerts bei 66,7% der CRC-Patienten und bei 30,8% der gesunden Kontrollen zu finden ist. Der Artikel formalisiert die konzeptionelle Verbindung zwischen dem akuten und dem chronischen Pfad, wie sie in Abschnitt II. der vorliegenden Leitlinie beschrieben wird.

<https://doi.org/10.1097/CM9.00000000000003834>

[51] Bø S. et al. (2025) — Faecal microbiota transplantation for primary...

Dieser norwegische Fallbericht beschreibt einen Patienten in den Sechzigern, der eine erste CDI-Episode erlitt und sich anstelle des Standard-Antibiotikazyklus für eine FMT entschied. Der Patient erreichte nach einer einzigen rektalen FMT vollständige Symptombefreiheit, und im Verlauf der Nachbeobachtung trat kein Rezidiv auf. Die Autoren ordnen den Fall in den Rahmen der Phase-III-Studie COLONIZE (NCT03796650) ein, die bei der vorab festgelegten Zwischenanalyse abgebrochen wurde, nachdem sie die Nichtunterlegenheit der FMT gegenüber Vancomycin bei primärer CDI gezeigt hatte. Zusammengenommen erweitern diese Daten die klinische Rolle der FMT über die Nische der rezidivierenden CDI hinaus auf die Behandlung der Primärinfektion – eine zunehmend bedeutsame Position für Rahmenkonzepte der ökologischen Wiederherstellung, wie sie auch dieser Leitlinie zugrunde liegen.

<https://doi.org/10.4045/tidsskr.25.0276>

[52] González-Pizarro P. et al. (2025) — Lyophilised faecal microbiota transfer in capsules for...

Diese spanische multizentrische Kohortenstudie aus dem Jahr 2025 untersuchte 36 Patienten (38 Prozeduren) mit mehrfach rezidivierender CDI bei einem medianen Alter von 78,5 Jahren und median vier vorangegangenen Episoden. Das lyophilisierte, kapselbasierte Präparat zeigte in dieser alten, therapierefraktären Patientengruppe eine günstige Wirksamkeit nach drei Monaten und blieb dabei gut verträglich. Die Autoren merken an, dass FMT-Versager erfolgreich mit einer weiteren Therapie behandelt werden können, bei der es sich nicht zwingend um eine erneute FMT handeln muss – dies stützt flexible Eskalationspfade. Der Artikel validiert die kapselbasierte, gebrauchsfertige FMT als logistisch einfachere Alternative zur koloskopischen Applikation – was unmittelbar zu dem im Protokoll der MicroBiome Bank verwendeten Format passt, wie es auch in Abschnitt IV. beschrieben wird.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2025.107561>

[53] Routy B. et al. (2026) — Fecal microbiota transplantation plus immunotherapy in non-small...

Diese Phase-II-Studie in Nature Medicine aus dem Jahr 2026 prüfte eine FMT von gesunden Spendern als einmalige orale Kapseldosis vor der Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei 20 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Anti-PD-1) und 20 Patienten mit metastasiertem Melanom (Anti-PD-1 + Anti-CTLA-4). Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrates. In beiden Kohorten war eine vielversprechende Wirksamkeit zu beobachten, und das Ansprechen ging mit einem signifikant stärkeren Verlust bakterieller Spezies zu Studienbeginn einher – was dahingehend interpretiert wird, dass in ein weniger kompetitives Empfänger-Ökosystem eine gründlichere Integration der Spendermikrobiota erfolgte. Die Studie erweitert die Anwendung der FMT über die CDI hinaus auf die Onkologie und stützt das übergreifende Paradigma, dass die Zusammensetzung der Mikrobiota eine klinisch bedeutsame Determinante des Ergebnisses immunvermittelter Erkrankungen ist – und liefert damit eine vorausschauende Validierung für den chronischen Krankheitspfad (Abschnitt VI. 3.) und für die Langzeitfolgen einer Resolution der Dysbiose.

<https://doi.org/10.1038/s41591-025-04186-5>

[54] Anderson S.M. et al. (2026) — Association between *Clostridioides difficile* (C. diff) Test...

Diese multizentrische retrospektive EHR-Kohortenanalyse aus dem Jahr 2026 untersuchte den Zusammenhang zwischen *C. difficile*-Testpositivität und einem nachfolgenden inzidenten kolorektalen Karzinom und lieferte erstmals großmaßstäbliche humane Evidenz aus der klinischen Versorgungsrealität, die frühere Daten aus Mausmodellen und mechanistische Daten ergänzt. Sowohl mit unadjustierter als auch mit multivariabler (für CRC-Risikofaktoren kontrollierter) Cox-Modellierung proportionaler Hazards fanden die Autoren, dass eine rezidivierende *C. difficile*-Testpositivität im Vergleich zur nicht exponierten Kohorte mit einem erhöhten Risiko für ein inzidentes CRC einherging. Die Untersuchung überbrückt unmittelbar die Lücke zwischen Mechanismus (toxinvermittelte Tumorigenese in Mausmodellen) und humanem Risiko auf Bevölkerungsebene und stärkt damit wesentlich das klinische Argument für eine Resolution – und nicht bloß eine Behandlung – der rezidivierenden CDI, wie es an mehreren Stellen dieser Leitlinie zu lesen ist.

<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf695.382>