

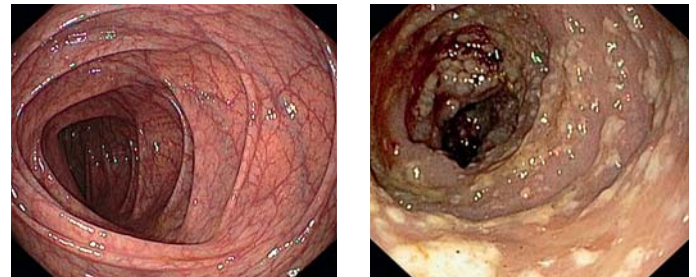
Fecale microbiota transplantatie: een nieuwe behandeling voor recidiverende *Clostridium difficile*-infectie

Clostridium difficile-infectie wordt veroorzaakt door een verstoorde homeostase van de darm microbiota (darmflora), vaak ten gevolge van antibioticagebruik. Bij een subgroep van de patiënten met deze aandoening is behandeling met antibiotica niet effectief. Zij ontwikkelen een chronisch recidiverende infectie. Deze patiënten kunnen succesvol worden behandeld met fecale microbiota transplantatie (FMT), oftewel fecestransplantatie. De cruciale stap voor veilige toepassing van fecestransplantatie is centrale donorselectie en -screening. Om de veiligheid te optimaliseren en de beschikbaarheid van donorfeces voor fecestransplantatie te waarborgen is de Nederlandse Donor Feces Bank opgericht. Hier kan kant-en-klare, gescreende donorfeces worden besteld voor patiënten met (recidiverende) *Clostridium difficile*-infectie, die daarmee in hun eigen ziekenhuis kunnen worden behandeld.

Terveer EM, Beurden YH van, Kuijper EJ, Keller JJ. Fecale microbiota transplantatie: een nieuwe behandeling voor recidiverende *Clostridium difficile*-infectie. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2016; 123: 406-409
doi: 10.5177/ntvt.2016.09.16146

Inleiding

Clostridium difficile is een bacterie die bij gezonde personen geen klachten geeft. Bij patiënten met een verstoorde homeostase van de darmmicrobiota (bacteriële darmflora), bijvoorbeeld na antibioticagebruik, kan de kolonisatieresistentie tegen *Clostridium difficile* afnemen. Hierdoor kan de exogene (vaak in het ziekenhuis) verworven of endogene bacterie uitgroeien tot pathogene hoeveelheden en toxines produceren die leiden tot een ontstekingsrespons met diarree, soms pseudomembraneuze colitis (afb. 1) of zelfs een levensbedreigende fulminante colitis (toxisch megacolon) als gevolg. De behandeling van *Clostridium difficile*-infectie (CDI) bestaat initieel uit antibiotica, met een relatief hoge kans op terugkerende CDI. Uiteindelijk is een kleine groep patiënten alleen



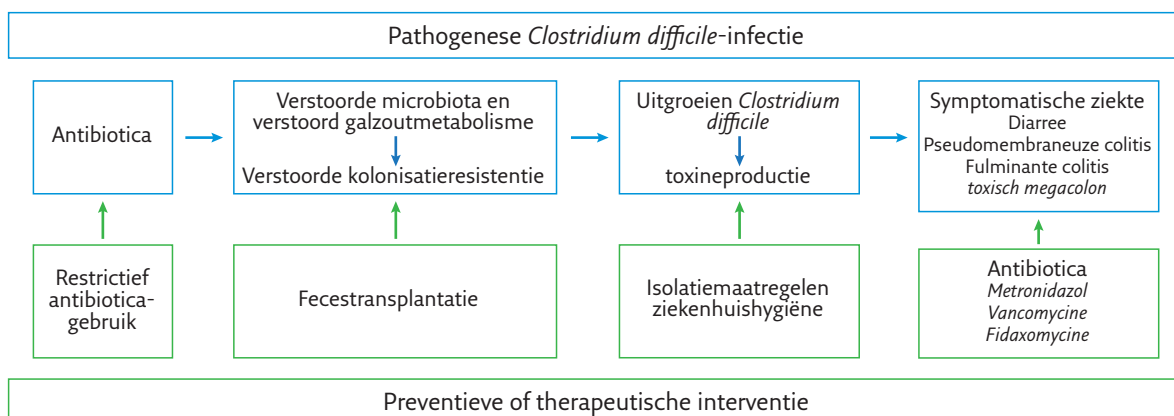
Afb. 1. Een normaal colon slijmvlies (links) en pseudomembraneuze colitis (rechts) ten gevolge van *Clostridium difficile*-infectie.

met feces microbiota transplantatie (FMT), oftewel fecestransplantatie, te behandelen. Dit is een relatief nieuwe behandeling, waarbij een suspensie van gezonde donorfeces in de darm van een patiënt wordt gebracht.

Clostridium difficile

Clostridium difficile werd voor het eerst gekweekt in 1935 en aanvankelijk *Bacillus difficile* genoemd, omdat deze grampositieve bacterie moeilijk te kweken is (Hall, 1935). In 1978 werd beschreven dat de toxines van *Clostridium difficile* de oorzaak kunnen zijn van antibiotica geïnduceerde diarree (Bartlett et al, 1978). CDI is geassocieerd met ziekenhuisopnamen en verpleeghuizen. Afhankelijk van de populatie waarin men kijkt, is ongeveer 5% (0-15%) van de mensen drager van de *Clostridium difficile*-bacterie (Furuya-Kanamori et al, 2015). Bij patiënten in een ziekenhuis of mensen in een verpleeghuis is deze incidentie veel hoger, variërend van 5 tot 40%.

Hoe komt het dat patiënten vatbaar zijn voor CDI? Bij gezonde mensen onderdrukt een complex samenspel van darmbacteriën (microbiota), door competitie om voedsel en plaats, de uitgroei van pathogene bacteriën zoals *Clostridium difficile*. Dit mechanisme staat bekend als kolonisatieresistentie. Na antibioticagebruik kan de microbiota tijdelijk ernstig verstoord zijn, waardoor de kolonisatieresistentie



Afb. 2. Pathogenese van *Clostridium difficile*-infectie en aangrijpingspunten voor preventieve en therapeutische interventies.

afneemt en *Clostridium difficile* ongeremd uit kan groeien (afb. 2). Daarnaast lijkt het dat door antibiotica bepaalde functies van de microbiota, zoals het omzetten van primaire naar secundaire galzouten, zijn veranderd. De primaire galzouten, die bij een verstoorde microbiota in overvloed in het colon aanwezig zijn, werken sporen-ontkiemend voor *Clostridium difficile*; secundaire galzouten die de bacterie zouden moeten inhiberen zijn door de verminderde omzetting juist afwezig (Weingarden et al, 2016). Deze verstoringen van de microbiota en het daarbij niet onder controle krijgen van CDI komt vaker voor bij oudere en kwetsbare patiënten.

Preventie

De belangrijkste preventieve maatregel tegen verspreiding van de bacterie is het strikt naleven van de ziekenhuishygiene. Patiënten met CDI worden in (contact)isolatie verpleegd. Omdat vooral de sporen die de bacterie vormt resistent zijn tegen alcohol is het belangrijk om handen met zeep te wassen. Patiënten met CDI dienen als laatste gepland te worden op een behandelkamer of in de tandartspraktijk. Na bezoek van een patiënt met een CDI dienen de oppervlakten waarmee de patiënt in aanraking is geweest (zoals de behandelstoel) grondig te worden gereinigd bijvoorbeeld met water en zeep of een klam-vochtig microvezeldoekje volgens lokaal reinigingsprotocol of volgens de landelijke richtlijn Infectiepreventie in mondzorgpraktijken van de KNMT. De andere preventieve maatregel tegen CDI is een restrictief antibioticabeleid, vooral fluorochinolonen en clindamycine zijn in dit opzicht berucht. Ten slotte is het tijdig herkennen van een uitbraak belangrijk voor preventie van verdere verspreiding binnen een zorginstelling. Er is veel onderzoek gedaan naar een mogelijk beschermend effect van probiotica ten tijde van antibioticagebruik, maar dit effect is minimaal en rechtvaardigt preventief voorschrijven van probiotica niet (Allen et al, 2013).

Behandeling

CDI wordt doorgaans behandeld met vancomycine per oraal of metronidazol per oraal. Echter, 30% van de patiënten ontwikkelt een recidiverende infectie (afb. 2) (Keller en Kuijper, 2015). De genezingskans bij behandeling van een recidief CDI met antibiotica is kleiner dan 60%, en wordt bij opeenvolgende recidieven steeds kleiner. Fidaxomycine, een niet-resorbeerbaar macrolytisch antibioticum, geeft mogelijk minder recidieven dan vancomycine en lijkt bij recidiverende CDI iets effectiever (Louie et al, 2011). Uiteindelijk blijft er een patiëntengroep over met persisterende terugkerende CDI na het staken van antibiotische behandeling. Bij deze patiënten is er een blijvend verstoorde microbiota, die niet in staat is om de uitgroei van bacteriën zoals *Clostridium difficile* tegen te gaan (Chang et al, 2008). Toepassing van een fecetransplantatie is hier effectief bij meer dan 90% (Van Nood et al, 2013).

Fecale microbiota transplantatie (FMT)

Het doel van fecetransplantatie bij CDI is om de microbiota te remediëren waardoor de kolonisatieresistentie wordt



Afb. 3. Donorfecessuspensie voor infusie.

hersteld. In de Chinese oudheid is voor het eerst melding gemaakt van het gebruik van menselijke ontlasting als behandeling voor (voornamelijk) gastro-intestinale aandoeningen, zoals voedselvergiftiging en diarree (Zhang et al, 2012). Ook in het begin van de twintigste eeuw is beschreven dat de bedoeïenen ontlasting van kamelen gebruikten als behandeling van diarree. In 1958 werden in de westerse literatuur de eerste patiënten met ernstige antibiotica geïnduceerde colitis beschreven die succesvol werden behandeld met klysma's met donorontlasting (Eiseman et al, 1958). Met de sterke toename van de incidentie van CDI in de afgelopen decennia ontstond hernieuwde interesse voor deze behandeling. In 2013 werd het eerste gerandomiseerde onderzoek gepubliceerd waarin FMT effectiever bleek dan antibiotica voor patiënten met recidiverende CDI. FMT was na 1 infusie succesvol bij 81% van de patiënten en nadat de patiënten die faalden een tweede infusie met donorfeces kregen was 94% genezen, terwijl antibiotica (vancomycine) slechts succesvol was bij 31% van de patiënten. Voorafgaand aan donorfecesinfusie, werden de patiënten voorbehandeld met vancomycine gedurende 4-5 dagen en darmlavage. De verse en verdunde donorontlasting werd in dit onderzoek toegediend via een duodenumsonde (afb. 3) (Van Nood et al 2013).

De huidige voorkeur voor toediening gaat uit naar de fecessuspensie (ongeveer 200 cc) via een nasoduodenale sonde omdat deze procedure minder invasief is dan colonoscopie, effectiever lijkt dan klysma's en door patiënten niet als belastend werd ervaren. Onderzoek liet hier ook geen noemenswaardige bijwerkingen zien.

Inmiddels is FMT opgenomen in diverse nationale en internationale behandelrichtlijnen en wordt het wereldwijd toegepast (Debast et al, 2014; Surawicz, 2015).

Recent werd ook aangetoond dat FMT met ingevroren donorfeces-samples even effectief is als met verse donorfeces (Lee et al, 2016). Daarnaast lijkt FMT ook mogelijk met capsules waarin de donorfecesubstantie is verpakt (Youngster et al, 2014).

Het effect van FMT lijkt te berusten op herstel van de microbiota. De diversiteit van de microbiota van patiënten met recidiverende CDI bleek sterk verlaagd en normaliseerde na FMT (Fuentes et al, 2014). Daarbij herstelt ook

het galzoutmetabolisme dat verstoord is bij patiënten met recidiverende CDI en mogelijk een rol speelt (Weingarden et al, 2014; Buffie et al, 2015). De ideale samenstelling voor donormicrobiota is helaas niet bekend en donoren kunnen hier dus nog niet op worden geselecteerd.

De Nederlandse Donor Feces Bank

Zorgvuldige selectie van donoren is cruciaal voor veilige toepassing van fecestransplantatie. Donorscreening is echter kostbaar en tijdrovend. Naar analogie van de bloedbank is daarom de Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB, www.ndfb.nl) opgezet met een startsubsidie van ZonMW, met als doel kant-en-klare donorfecessuspensies beschikbaar te stellen voor behandelaars van patiënten met recidiverende CDI. Een soortgelijk initiatief bestaat ook in de Verenigde Staten (OpenBiome.org). Deze patiënten kunnen daarmee in hun eigen ziekenhuis worden behandeld. Ook geeft een centrale donorfecesbank de mogelijkheid voor kwaliteitsbewaking. Samples van toegediende donorfecessuspensies worden langdurig bewaard voor onderzoek in geval van eventuele negatieve langetermijneffecten. Daarnaast wil de NDFB onderzoek faciliteren naar optimalisatie van het protocol voor FMT en naar nieuwe toepassingen voor FMT in de toekomst.

De selectie van donoren is tweeledig. Door middel van een vragenlijst wordt het risico op bloed- en fecesoverdraagbare ziekten in kaart gebracht en worden (risicofactoren op) aandoeningen geassocieerd met een verstoorde darmflora uitgevraagd, zoals inflammatoire darmziekten (morbus Crohn en colitis ulcerosa), prikkelbare darmsyndroom (PDS), obesitas en diabetes mellitus. De laatste jaren zijn ook onderzoeken gepubliceerd die een associatie tussen veranderingen in de microbiota en neurologische en psychiatrische aandoeningen, bijvoorbeeld multipale sclerose en autisme, suggereren. Deze aandoeningen gelden daarom ook als een exclusiecriteria voor potentiële donoren. Daarnaast worden bloed en feces van de donor uitgebreid getest op dragerschap van pathogenen, zoals hepatitis A, B, C en E, HIV, bacteriële en virale verwekkers van gastro-enteritis, en parasieten. Als de donor geschikt is bevonden, kan feces worden verzameld en in het laboratorium worden verwerkt tot een vloeibaar product dat toegediend kan worden via een nasoduodenale-sonde. Dit product wordt ingevroren tot -80 °C, waarbij glycerol als cryoprotectant wordt gebruikt. De donorfecessuspensie kan pas worden uitgegeven nadat de donor na 2 maanden dezelfde screeningstests opnieuw heeft ondergaan.

Mogelijke andere toepassingen van fecestransplantatie

De microbiota is ook bij een groot aantal andere aandoeningen verstoord, waarbij het vaak niet duidelijk is of dit een rol speelt bij de pathogenese of dat juist de betreffende ziekte de microbiota aantast (tab. 1). FMT zou daarbij een behandeloptie kunnen zijn.

Patiënten met inflammatoire darmziekten (IBD), zoals morbus Crohn en colitis ulcerosa, hebben een chronisch actieve ontsteking in de darm, zonder dat een infectie als oorzaak kan worden aangetoond. Het ziektebeloop wordt gekenmerkt door rustige (remissie) en actieve (exacerbatie) periodes. De huidige behandeling is gericht op het induceren van remissie en het voorkomen van exacerbaties met immunosuppressieve medicatie (onderhoudsbehandeling). Ook bij patiënten met IBD is de microbiota verstoord. Mogelijk kan FMT de ziekteactiviteit terugdringen en het ziektebeloop gunstig beïnvloeden. Recent onderzoek toonde echter een gering effect van fecestransplantatie bij patiënten met actieve colitis ulcerosa, dat niet significant groter was in vergelijking met de controlegroep (Rossen et al, 2015). Op dit moment is er dus onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van FMT bij patiënten met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa. De verwachting is wel dat in de nabije toekomst subgroepen van patiënten met inflammatoire darmziekten kunnen worden geïdentificeerd waarbij FMT zinvol kan zijn.

Het effect van fecestransplantatie is ook onderzocht bij patiënten met obesitas. FMT liet hier geen effect zien op klinische parameters (zoals gewicht, bloeddruk, HbA_{1c}), maar er was wel een klein positief effect op de insulineresistentie (Vrieze et al, 2012). Deze bevinding lijkt interessant voor verder onderzoek, maar rechtvaardigt de toepassing vooralsnog niet.

Toepassing van fecestransplantatie bij patiënten met het prikkelbare darmsyndroom wordt momenteel ook onderzocht, evenals bij patiënten met chronische obstipatie. Er is op dit moment geen enkel overtuigend bewijs voor de effectiviteit van FMT bij deze aandoeningen (Distritti et al, 2016).

Patiënten die drager zijn van multiresistente bacteriën kunnen bij herhaling worden blootgesteld aan moeilijk te behandelen infecties zoals een urineweginfectie, pneumonie of wondinfectie. Tegelijkertijd vormen zij een reservoir voor overdracht van deze bacteriën naar andere patiënten. Dragerschap gaat vaak gepaard met kolonisatie van de darm. Casuïstiek laat een succesvolle dekolonisatie van de resistente bacteriën zien na behandeling met FMT; verder

Gastro-intestinaal	Niet gastro-intestinaal
<i>Clostridium difficile</i> -infectie*	Atopie
Colitis ulcerosa	Auto-immuunziekte zoals multipale sclerose
Ziekte van Crohn	Metabool syndroom
Prikkelbare darmsyndroom	Depressie
Steatosis hepatis	Autisme
	Obesitas

* FMT bewezen effectief

Tabel 1. Aandoeningen waarbij de microbiota van patiënten is verstoord. Voor *Clostridium difficile*-infectie is de verstoorde microbiota essentieel bij de pathogenese. Voor de andere aandoeningen is de rol van de microbiota bij de pathogenese nog niet duidelijk.

onderzoek is echter nodig om dit effect van FMT te bevestigen (Freedman en Eppes, 2014; Singh et al, 2014; Distrutti et al, 2016).

Conclusie

Een deel van de patiënten met recidiverende CDI kan alleen met FMT genezen worden. Om dit te faciliteren is de NDFB opgericht. Een doelmatige en veilige toepassing van feces-transplantatie voor patiënten die daarvoor in aanmerking komen, is daarmee gewaarborgd. Daarnaast geeft een centrale donorfecesbank de mogelijkheid van kwaliteitscontrole, onderzoek en innovatie. Mogelijk dat in de toekomst FMT ook als behandeloptie voor andere aandoeningen beschikbaar komt.

Literatuur

- * Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013; 382: 1249-1257.
- * Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978; 298: 531-534.
- * Buffie CG, Bucci V, Stein RR, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature* 2015; 517: 205-208.
- * Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 2008; 197: 435-438.
- * Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 2: 1-26.
- * Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic strategies. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 2219-2241.
- * Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kawwar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-859.
- * Fuentes S, Nood E van, Tims S, et al. Reset of a critically disturbed microbial ecosystem: faecal transplant in recurrent *Clostridium difficile* infection. *ISME J* 2014; 8: 1621-1633.
- * Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, et al. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 516.
- * Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935; 49: 390-402.
- * Keller JJ, Kuijper EJ. Treatment of recurrent and severe *Clostridium difficile* infection. *Annu Rev Med* 2015; 66: 373-386.
- * Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 142-149.
- * Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 422-431.

Medisch

- * Nood E van, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415.
- * Rossen NG, Fuentes S, Spek MJ van der, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 110-118 e4.
- * Singh R, Nood E van, Nieuwdorp M, et al. Donor feces infusion for eradication of extended spectrum beta-Lactamase producing *Escherichia coli* in a patient with end stage renal disease. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O977-0978.
- * Surawicz CM. *Clostridium difficile* infection: risk factors, diagnosis and management. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2015; 13: 121-129.
- * Vrieze A, Nood E van, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-6 e7.
- * Weingarden AR, Chen C, Bobr A, et al. Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G310-9.
- * Weingarden AR, Dosa PI, DeWinter E, et al. Changes in colonic bile acid composition following fecal microbiota transplantation are sufficient to control *Clostridium difficile* germination and growth. *PLoS One* 2016; 11: e0147210.
- * Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312: 1772-1778.

Summary

Fecal microbiota transplantation, a novel therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection

Clostridium difficile infection is caused by a disturbance of the gut microbiota, often resulting from the use of antibiotics. Among a sub group of patients with this disorder, treatment with antibiotics is not effective. They develop a chronic, recurrent infection. Such patients can be treated with a fecal microbiota transplantation (FMT), or fecal transplantation. The crucial steps for safe application of fecal transplantation are central donor selection and screening. To optimise safety and to guarantee the availability of donor feces for fecal transplantation, the Nederlandse Donor Feces Bank (Dutch Donor Feces Bank) was established. At this facility, ready-to-use, screened donor feces can be ordered for patients with (recurrent) *Clostridium difficile* infections, who can then be treated at their own hospital.

Bron

E.M. Terveer¹, Y.H. van Beurden², E.J. Kuijper¹, J.J. Keller³
 Uit ¹de afdeling Medische Microbiologie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) in Leiden, ²de afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten van het VU medisch centrum in Amsterdam en ³Medisch Centrum Haaglanden (MCH)-Bronovo in Den Haag
 Datum van acceptatie: 31 mei 2016
 Adres dr. J.J. Keller, MCH-Bronovo, Lijnbaan 32, 2512VA Den Haag
 j.keller@mchaaglanden.nl

Financiële ondersteuning

De Nederlandse Donor Feces Bank is opgezet met een startsubsidie van ZonMW (VIMP, projectnummer 1708810011).