

Protocol Toediening Feces Microbiota Transplantatie

Onderwerp

Feces Microbiota Transplantatie (FMT) is een bewezen effectieve behandeling voor recidiverende *Clostridium difficile* infecties (CDI). FMT als mogelijke therapie voor andere aandoeningen zoals, prikkelbaar darm syndroom, ziekte van Crohn, Colitis Ulcerosa, Diabetes mellitus (type II) en kolonisatie met multiresistente micro-organismen dient op dit moment als strikt experimenteel te worden beschouwd.

Bij FMT wordt gebruik gemaakt van donorfeces. De fecesdonor wordt uitgebreid gescreend op overdraagbare ziekten via bloed en feces (zie protocol: "Donor screening 'Nederlandse Donor Feces Bank' in iProva, buiten het LUMC opvraagbaar via drs. Terveer). Indien de donor n.a.v. de screening is goedgekeurd, wordt donorfeces opgewerkt tot een suspensie voor infusie via een sonde die bij de patiënt in het duodenum is ingebracht (zie protocol: "Laboratorium protocol donor feces bewerking voor Feces Microbiota Transplantatie"). De fecessuspensie wordt tot gebruik opgeslagen in de vriezers van de Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB). Indien de screeningstesten op bloed- en feces overdraagbare ziekten, bij de donor na 2 maanden wederom negatief zijn kan de fecessuspensie ook daadwerkelijk worden uitgegeven.

Principe

Dit protocol beschrijft de procedure van toediening van de donor fecessuspensie aan de patiënt nadat het product is uitgegeven door de Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB) in het LUMC.

Afkortingen en definities

FMT	Feces Microbiota Transplantatie
CDI	<i>Clostridium difficile</i> infectie
KML	Klinisch Medisch Laboratorium
NDFB	Nederlandse Donor Feces Bank
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum

Verantwoordelijkheden/bevoegdheden

Dit protocol is bedoeld voor de behandelaar van de patiënt die de FMT ondergaat. De behandelaar is verantwoordelijk voor het correct uitvoeren van de FMT zoals in dit protocol beschreven staat, en voor de indicatiestelling voor FMT. Vragen omtrent dit protocol kunnen worden gesteld aan J.J. Keller, E.J. Kuijper of E.M. Terveer. Vragen over toediening van FMT kunnen worden gesteld aan de artsen in de werkgroep van de NDFB:

- dr. J.J. Keller, arts, MCH, j.keller@mchaaglanden.nl
- prof. dr. E.J. Kuijper, arts, LUMC; e.j.kuijper@lumc.nl
- prof. dr. W.M. de Vos, Wageningen Universiteit, willem.devos@wur.nl
- dr. A. Goorhuis, AMC, a.goorhuis@amc.uva.nl
- dr. E. van Nood, arts, Havenziekenhuis; e.van.nood@havenziekenhuis.nl
- dr. M.G.W. Dijkgraaf, AMC; m.g.dijkgraaf@amc.uva.nl
- dr. M.P. Bauer, arts, LUMC; m.p.Bauer@lumc.nl
- drs. Y.H. van Beurden, arts, VU, y.vanbeurden@vumc.nl

- prof. dr. ir.H.W. Verspaget, LUMC; h.w.verspaget@lumc.nl
- dr. J. Seegers, jos@bioseegers.com
- prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, arts, VU, vandenbrouckegrauls@vumc.nl
- prof. dr. C.J.J. Mulder, arts, VU, cjmulder@vumc.nl
- drs. E.M. Terveer, arts, LUMC; e.m.terveer@lumc.nl
- Algemene email-adres: info@NDFB.nl

Patiënten doelgroep

De doelgroep zijn patiënten met recidiverende *Clostridium difficile* infectie (CDI). CDI wordt gekenmerkt door: diarree (≥ 3 x dunne ontlasting per dag voor tenminste 2 achtereenvolgende dagen; of ≥ 8 x dunne ontlasting in 48 uur), met een toxine producerende *C. difficile* (bevestigd middels *C. difficile* toxine EIA of PCR). Een CDI recidief wordt gekenmerkt door: een CDI recidief na tenminste 1 adequate antibiotische behandeling (≥ 10 dagen vancomycine 4dd 125 mg of ≥ 10 dagen metronidazol 3dd 500mg of 4dd 250mg of 10 dagen fidaxomicine 2 dd 200 mg).

Relatieve contra-indicaties zijn:

- Afweerstoornissen, of dit een (relatieve) contra-indicatie betreft zal per casus worden besloten door de werkgroep
- Darmaandoeningen, of dit een (relatieve) contra-indicatie betreft zal per casus worden besloten door de werkgroep
- Slikstoornissen
- Zwangerschap (dan in ieder geval matchen op CMV status)
- Antibiotica gebruik anders dan voor *C. difficile*
- Opname op Intensive Care afdeling
- Ernstige voedselallergie, hierbij moet worden gezocht naar een 'hypoallergene fecessuspensie'

Indicatiestelling

De artsen die participeren in de werkgroep Nederlandse Donor Feces Bank zijn beschikbaar voor consultatie door behandelaars van patiënten met recidiverende of ernstige/fulminante en therapie resistente CDI. Indien de indicatie recidiverende CDI is, en er geen relatieve contra-indicaties wordt de uitgifte van fecessuspensie door 2 aan het LUMC gelieerde artsen van de NDFB (Bauer, Keller, Terveer, of Kuijper) geaccordeerd en uitgegeven. Voor indicaties anders dan een recidiverende CDI of indien er relatieve contra-indicaties zijn, zal de casus altijd worden besproken in een vergadering van de NDFB werkgroep.

De gegevens van de patiënt en de behandelaar worden genoteerd en genoteerd in de database van de NDFB

Indien een patiënt een indicatie heeft voor FMT worden de volgende additionele gegevens verzameld door een medewerker van de donor feces bank:

- Indicatie FMT
- Geboortedatum patient
- Voorgeschiedenis en comorbiditeit, initieel antibiotica gebruik en antibiotica gebruik tijdens/tussen CDI episodes
- Aantal episodes CDI, indien beschikbaar het *Clostridium difficile* ribotype

- Overige medicatie, probiotica, sondevoeding
- Voedselallergie
- Recent laboratorium onderzoek (i.i.g. bloedbeeld, CRP en nierfunctie)
- Datum + planning uitvoering FMT
- Omtrent verzenden van donor fecessuspensie: Verzendadres + gewenste datum en tijdstip + welke persoon neem de fecessuspensie in ontvangst
- Contactgegevens behandelaar

Indien mogelijk wordt verzocht een baseline fecesmonster van de patiënt in te vriezen

Benodigheden

- Duodenumsonde
- Magrocol/electrolyte (Klean-prep, Norgine bv)
- Fysiologisch zout (merk)

Bijwerkingen

Onderstaande milde bijwerkingen zijn niet ongebruikelijk na FMT maar zijn passagère van aard:

- Dunne ontlasting direct na FMT (~ 95%)
- Buikkrampen (~ 30%) en boeren (~ 20%)
- Obstipatie (~ 20%)

Werkwijze

Indien een arts niet eerder een FMT heeft verricht is het mogelijk om bij één van de werkgroep leden mee te kijken en uitleg te krijgen over de procedure.

Voorbereiding patiënt:

- Behandel de patiënt ten minste 4 dagen voor FMT met vancomycine 125mg 4dd. Op de dag van FMT dient de vancomycine te zijn gestopt (laatste gift de dag ervoor).
- Behandel de patiënt op de dag voorafgaand aan FMT met 2 liter macrogol (bijvoorbeeld Klean-prep). Daarna kan nog een lichte maaltijd genuttigd worden.
- Hou de patiënt op de dag van FMT nuchter voor het plaatsen van een nasoduodenale sonde. De nasoduodenale sonde kan d.m.v. een elektromagnetisch sensorisch systeem (Cortrak™) of duodenoscopie geplaatst worden. Op de sonde moet een 50 cc luer-lock spuit passen.
- Bevestig de ligging van de duodenumsonde met een röntgenfoto indien de sonde m.b.v. een duodenoscopie is geplaatst.

Feces voor FMT voorbereiding:

- De donor fecessuspensie (198cc) voor FMT wordt in 250cc Nalgene containers op droogijs via BioLogistics aangeleverd
- Ontdooi de donor fecessuspensie overnacht bij 4°C (ijskast) of 5 uur bij kamertemperatuur
- Indien de donor fecessuspensie in de koelkast of koud water is ontdooid, laat de suspensie dan circa 1 uur op kamertemperatuur komen voorafgaand aan infusie

- Na ontdooien is de feces suspensie maximaal 3 uur bij kamertemperatuur en 6 uur op ijs/in de koelkast houdbaar.
- De donor fecessuspensie kan niet opnieuw worden ingevroren na ontdooien

FMT:

- Trek de donor fecessuspensie op in 50 cc spuit die kunnen worden aangesloten op de voedingssonde
- Laat alle lucht uit de spuit en plaats een luer-lock dop op de spuit, en wikkel desgewenst aluminium folie om de spuit zodat de patiënt de fecessuspensie niet hoeft te zien.
- Overweeg het bed van de patiënt iets in anti-Trendelenburg positie te zetten.
- Spuit langzaam (ongeveer 10cc/spuit) de donor fecessuspensie door de duodenumsonde. Spuit de 198 cc donor fecessuspensie in een tijdsbestek van 20-30 minuten langzaam in, neem na iedere spuit een korte pauze
- Patiënten mogen zelf water drinken tijdens de procedure
- Flush de tube met kraanwater na FMT en laat de sonde in situ voor tenminste 30 minuten na de FMT
- Net voor de verwijdering van de sonde mag de patiënt wat limonade drinken zodat de patiënt een zoete smaak in de mond heeft als de sonde-tip passeert. Na verwijdering van de sonde kan de patiënt nog wat limonade nemen.
- Monitor de patiënt nog tenminste 2 uur na FMT (controle p/RR/T a 30 minuten)
- Adviseer de patiënt voor het verlaten van het ziekenhuis naar de WC te gaan omdat dunne ontlasting na FMT voor kan komen.

Rapporteren effect behandeling & adverse events

- Behandelaars wordt verzocht om bij adverse events (behalve milde adverse events) (zie [appendix 5](#) voor classificeren van adverse events) direct contact op te nemen met één van de artsen in de NDFB werkgroep.
- Behandelaars wordt verzocht bij falen van FMT direct contact op te nemen met één van de artsen van de NDFB werkgroep of via het centrale emailadres info@NDFB.nl Gevraagd zal worden een fecesmonster van de betreffende patiënt na falen van FMT in te vriezen in een -80°C vriezer om later op te sturen. Een tweede behandeling met FMT met feces van een andere donor kan worden gepland.
- Behandelaars worden 21 en 70 dagen na FMT benaderd door een medewerker van de NDFB om het effect van FMT te evalueren en of adverse events zijn waargenomen.
- Indien mogelijk wil de NDFB graag een fecesmonster van de patiënt voorafgaand aan behandeling (voorafgaand aan darmlavage), en 3 weken na FMT ontvangen. Het is hiervoor belangrijk dat de fecesmonsters van de patiënt na inleveren zo snel mogelijk naar het lokale (microbiologie) laboratorium te brengen.