

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 de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, diabetes mellitus (type II), prikkelbaar darm syndroom 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 en op risicofactoren op aandoeningen die geassocieerd zijn met een verstoorde darmflora. 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. 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 herscreening wederom negatief zijn kan de fecessuspensie 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
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 E.M. Terveer of K.E. Vendrik. Vragen over de indicatie en toediening van FMT kunnen worden gesteld aan de artsen in de werkgroep van de NDFB:

- dr. J.J. Keller, MDL-arts, MCH, j.keller@mchaaglanden.nl
- prof. dr. E.J. Kuijper, arts-microbioloog, LUMC; e.j.kuijper@lumc.nl
- drs. E.M. Terveer, arts-microbioloog, LUMC; e.m.terveer@lumc.nl
- dr. J. van Prehn, arts-microbioloog, LUMC; j.vanprehn@lumc.nl
- drs. E. Boeije-Koppenol, LUMC, e.boeije_koppenol@lumc.nl
- drs. K.E.W. Vendrik, arts LUMC; k.e.vendrik@lumc.nl
- drs. R.E. Ooijevaar, arts, VU, r.ooijevaar@vumc.nl
- dr. A. Goorhuis, internist-infectioloog, AMC, a.goorhuis@amc.uva.nl
- dr. E. van Nood, internist-infectioloog, Erasmus; e.vannood@erasmusmc.nl

- dr. M.G.W. Dijkgraaf, AMC; m.g.dijkgraaf@amc.uva.nl
 - dr. M.P. Bauer, internist-infectioloog, LUMC; m.p.Bauer@lumc.nl
 - dr. Y.H. van Beurden, MDL-arts i.o., VU, y.vanbeurden@vumc.nl
 - prof. dr. ir.H.W. Verspaget, LUMC; h.w.verspaget@lumc.nl
 - dr. J. Seegers, jos@bioseegers.com
 - Em. prof. dr. C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, arts-microbioloog, VU, vandenbrouckegrauls@vumc.nl
 - Em. prof. dr. C.J.J. Mulder, MDL-arts, VU, cjmulder@vumc.nl
 - prof. dr. W.M. de Vos, Wageningen Universiteit, willem.devos@wur.nl
- Algemeen email-adres: info@NDFB.nl

Patiënten doelgroep

De doelgroep zijn patiënten met recidiverende *Clostridium difficile* infectie (CDI) dan wel ernstige, therapie refractaire CDI. CDI wordt gekenmerkt door: diarree ($\geq 3x$ dunne ontlasting per dag voor tenminste 2 achtereenvolgende dagen; of $\geq 8x$ 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, vanwege risico op aspiratie FMT via duodenumsonde gecontra-indiceerd
- Zwangerschap (dan in ieder geval matchen op CMV status)
- Antibioticagebruik anders dan voor *C. difficile*
- Opname op Intensive Care afdeling, of dit een (relatieve) contra-indicatie betreft zal per casus worden besloten door de werkgroep
- Ernstige voedselallergie (inclusief coeliakie), hierbij kan worden gezocht naar een 'hypoallergene fecessuspensie'

Daarnaast is er in toenemende mate bewijs dat een fecestransplantatie ook zeer effectief (en soms zelfs colectomie-sparend) kan zijn in ernstige, therapie refractaire CDI.

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/therapie-refractaire CDI is, wordt de uitgifte van fecessuspensie door tenminste 3 werkgroepleden van de NDFB (1 MDL-arts, 1 infectioloog en 1 microbioloog) waarvan tenminste 2 aan het LUMC gelieerd (Bauer, Keller, Terveer, of Kuijper). 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 (tot de patiënt herleidbare gegevens separaat) worden genoteerd in de database van de NDFB op een beveiligde schijf.

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. Het is ook mogelijk telefonisch de 'tips & tricks' te bespreken. (Dit kan bijv. met Josbert Keller, MCH. Els van Nood, ErasmusMC. Bram Goorhuis, AUMC. Martijn Bauer, LUMC).

Voorbereiding patiënt:

- Behandel de patiënt ten minste 4 dagen vóór FMT met vancomycine 125mg 4dd. Stop de vancomycine 24 uur vóór de FMT.
- Geef de patiënt de dag voorafgaand aan de FMT met een darmspoeling, voer dit uit volgens uw lokale protocol ('voorbereiding coloscopie'). Bij duodenale FMT toediening kan de darmspoeling worden verminderd tot 2 liter (macrogol, bijv. Klean-prep), dit kan niet voor een coloscopie.
- Na de darmspoeling kan nog een helder, vloeibare maaltijd genuttigd worden.
- Hou de patiënt op de dag van FMT nuchter voor het plaatsen van een nasoduodenale sonde.
- Voor toediening via duodenumsonde: Plaats de sonde zoals gebruikelijk in uw centrum volgens het lokale protocol (bijv. d.m.v. ContrakTM, gastroscopie/duodenoscopie). Bij FMT toediening is het extra van belang zeker te weten dat de sonde goed ligt. Bevestig daarom de ligging middels een röntgenfoto indien er twijfel bestaat over de ligging of wanneer de duodenumsonde een aantal dagen geleden al geplaatst is.

Feces voor FMT voorbereiding:

- De donor fecessuspensie (198cc) voor FMT wordt in 250cc Nalgene containers op droogijs via BioLogistics aangeleverd
- Tenzij anders aangegeven wordt de fecessuspensie in de middag afgeleverd één dag voorafgaand aan de dag waarop de FMT uitgevoerd zal worden. Laat de suspensie nog tot het einde van de dag op het droogijs in de verpakking staan. Ontdooi de donor fecessuspensie vervolgens zonder droogijs overnacht bij 4°C (koelkast) of 5 uur bij kamertemperatuur. Indien haast geboden is kan de suspensie binnen een uur in een lauw (niet warm) waterbad versneld worden ontdooid, dit heeft niet de voorkeur.
- 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:

Via duodenumsonde:

- Trek de donor fecessuspensie op in 50 cc spuiten die kunnen worden aangesloten op de voedingssonde.
- Laat alle lucht uit de spuiten en plaats een dop op de spuit, en wikkel desgewenst aluminium folie om de spuit zodat de patiënt de fecessuspensie niet hoeft te zien.
- Laat indien de suspensie koud is, deze in spuit even op temperatuur komen om een eventuele 'koude shock' te voorkomen.
- Overweeg het bed van de patiënt iets in anti-Trendelenburg positie te zetten.
- **Spuit langzaam (ongeveer 10cc/minuut) 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, vraag naar klachten van misselijkheid of onwelbevinden en pauzeer zo nodig langer.
- Tijdens procedure niet drinken
- Flush de tube met kraanwater (30-50cc) na, verwijder de sonde hierna.
- Na verwijdering van de sonde kan de patiënt nog wat limonade nemen, om een eventueel vieze smaak direct weg te kunnen slikken.

Coloscopie:

- Trek de donorfecessuspensie (198cc) op in een spuit(en) die kan worden aangesloten op het werkkanaal van coloscoop.
- Tracht middels coloscopie het caecum te bereiken.
- Als het caecum is bereikt kan de fecessuspensie (198cc) worden ingespoten.
- Indien het caecum niet bereikt kan worden, spuit dan de fecessuspensie zo proximaal als mogelijk in.
- Spoel het werkkanaal van de coloscoop na afloop door met (30-50 cc) water.

Follow-up dag van FMT:

- Monitor de patiënt nog tenminste 2 uur na FMT (controle p/RR/T a 30 minuten)
- Adviseer de patiënt tenminste 1 uur nuchter te blijven na fecestransplantatie om het risico op regurgitatie te minimaliseren.
- De patiënt mag hierna rustig een kleine maaltijd eten. Wanneer dit goed gaat mag patiënt weer alles eten en drinken. Vermijd laxerende voedingsmiddelen op de dag van FMT.
- Adviseer de patiënt voor het verlaten van het ziekenhuis naar de WC te gaan omdat dunne ontlasting na FMT (idem als FMT-vloeistof) voor kan komen. Het kan ook zo zijn dat een patiënt enkele dagen geen ontlasting heeft, omdat het even duurt voordat alles weer op gang is gekomen na de darmspoeling. Dit is geen probleem zolang de patiënt verder geen buikklachten heeft.

Follow-up: Rapporteren effect behandeling & adverse events

- Noteer het batchnummer van de fecessuspensie in het dossier van de patiënt in het kader van de traceerbaarheid. Het batchnummer heeft het volgende format: 1234567-123A
- Indien er na FMT (maakt niet uit hoelang na FMT) een adverse event ontstaat, ongeacht of het mogelijk te maken heeft met de fecestransplantatie, worden wij hier graag van op de hoogte gebracht. Bij een serious adverse event (ongeacht of u denkt dat het met de FMT te maken heeft) zouden wij dit graag binnen 24-48 uur willen horen.

- Meld een adverse event na FMT of falen van FMT direct bij één van de artsen in de NDFB werkgroep (via info@ndfb.nl of 071-5296382).
- Buiten werktijden kunnen 06-16614299 of 06-11113104 gebeld worden bij serious adverse events.
- Bij problemen of twijfels kunt u ook altijd bellen, ook buiten werktijden.
- Om bijwerkingen en falen van FMT gestandaardiseerd in kaart te brengen vragen we het volgende (bijlages worden meegestuurd):
 - o **Vóór FMT:** Graag ontvangen we een **feces sample** van de patiënt van vóór FMT. Stuur deze naar het lab van uw ziekenhuis samen met de begeleidende brief met administratieformulier en dan zullen zij het naar ons sturen. Het **informed consent formulier** ontvangen wij ook graag nog vóór uitvoer van de FMT. Indien dat mogelijk is, zou u dan ook aan de patiënt willen vragen de **welbevinden vragenlijst** in te vullen vóór uitvoer van de FMT?
 - o **Na FMT:** Graag ontvangen wij 3 weken ná de FMT het ingevulde **follow-up formulier** en een **feces sample** post-FMT (met begeleidende brief met administratieformulier) en een ingevulde **welbevinden vragenlijst**.

Antibiotica gebruik na FMT

Het gebruik van antibiotica na fecestransplantatie, om de verstoring van de nieuwe darmflora zoveel mogelijk te voorkomen. Wanneer patiënten in de eerste maand na de fecestransplantatie antibiotica voorgeschreven krijgen, ontstaat er relatief vaak een recidief CDI. Het is daarom aan te raden om onderstaande aandachtspunten te verwerken in een brief of status:

- In de eerste maand(en) na FMT terughoudendheid bij het toedienen van antibiotica. Indien het niet anders kan, dan graag in overleg met de behandelend arts/microbioloog/infectioloog.
- Indien opnieuw diarree mocht optreden, dan graag afname feceskweken en overleg metNiet blind starten met behandeling voor een vermoede infectie met *Clostridium difficile*.