

CHAPTER 15

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Deels overgenomen uit:

Terveer EM, van Beurden YH, Kuijper EJ, Keller JJ. Fecale microbiota transplantatie: een nieuwe behandeling voor recidiverende Clostridium difficile infectie. Nederlands Tijdschrift voor Tandheelkunde 2016; 123:406-9

van Beurden YH, Terveer EM, Keller JJ, Kuijper EJ, Mulder CJJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE. Fecestransplantatie: wanneer wel en wanneer niet. Geaccepteerd voor publicatie in Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2017

INTRODUCTIE

In 2013-2014 vond er, tijdens mijn oudste coschap maag-, darm- en leverziekten in het VU medisch centrum (VUmc), een grote uitbraak met de darmbacterie *Clostridium difficile* (*C. difficile*) ribotype 027 plaats. Een ramp voor het ziekenhuis, maar voor mij een welkome gelegenheid om aan de slag te gaan als arts-onderzoeker. Wat begon als een onderzoek naar deze uitbraak, leidde al snel tot de behandeling van deze bacterie met donor ontlasting. Zo ontstond mijn twijfelachtig dankbare bijnaam 'het poepmeisje'. Mijn onderzoek kent drie belangrijke pijlers: de darmmicrobiota, *C. difficile* en fecestransplantatie. Hieronder licht ik deze termen toe, waarna ik over ga tot de inhoud van mijn proefschrift.

De darmmicrobiota

Ieder van ons draagt miljarden eencellige wezentjes met zich mee: de micro-organismen. Bacteriën, gisten, en schimmels zijn allemaal voorbeelden van micro-organismen. Ze zitten op en in je lichaam; soms zijn ze nuttig, maar soms ook schadelijk. De term 'microbiota' staat voor de verzameling van micro-organismen die op bepaalde plekken van het menselijk lichaam leven. De samenstelling en diversiteit van de microbiota varieert tussen verschillende plekken van het menselijk lichaam. Zo refereert de darmmicrobiota naar de micro-organismen in de darm, de orale microbiota naar de micro-organismen in de mond en de huid microbiota naar die van de huid, enzovoort.

De darmmicrobiota bevat de meeste micro-organismen: ongeveer 1.000 verschillende soorten bacteriën en triljoenen micro-organismen leven in de darm. De samenstelling van de darmmicrobiota varieert van persoon tot persoon en verandert in de loop van de tijd als gevolg van verschillende factoren zoals leeftijd, voeding, gebruik van medicatie en veranderingen in de omgeving. De darmmicrobiota verzorgt onder andere de ontwikkeling van de darm, spijsvertering, immuun respons,

energiehuishouding en de cholesterol- en glucoseopname. Daarnaast is een gezonde, gebalanceerde darmmicrobiota nodig om weerstand te bieden tegen de kolonisatie van ziekmakende, 'slechte' micro-organismen, ook wel kolonisatieresistentie genoemd. Kolonisatieresistentie wordt voornamelijk gevormd door (i) competitie voor voedingsstoffen, (ii) groei-ruimte en (iii) aanhechtplakken op de darmwand.

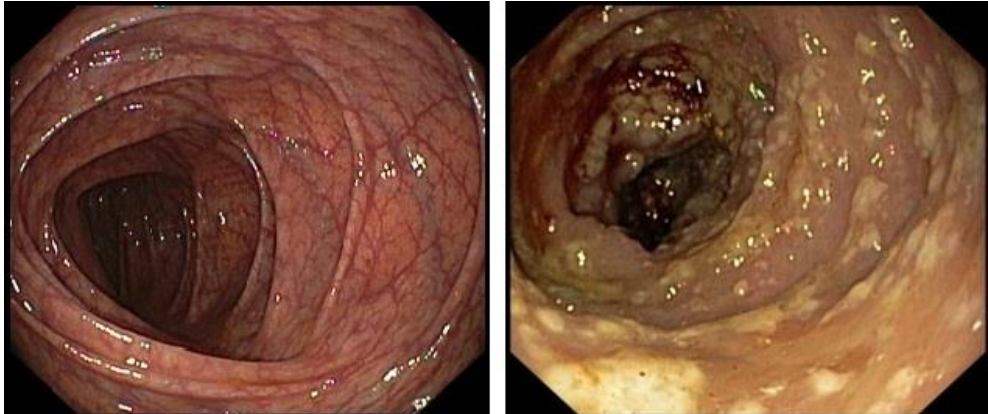
De relatie tussen samenstelling van de darmmicrobiota en darm-gerelateerde, maar ook niet-darm-gerelateerde aandoeningen staat volop in de belangstelling en wordt intensief onderzocht. Er is een groot aantal ziekten waarbij een verstoring in de samenstelling of diversiteit van darmmicrobiota een rol lijkt te spelen in het ontstaan, ontwikkelen of verloop van de ziekte. Er worden echter veel verschillende of zelfs tegenstrijdige resultaten gepubliceerd, wat aangeeft hoe moeilijk onderzoek van de darmmicrobiota is. Belangrijker nog is dat het vaak niet duidelijk is of de verstoring van de darmmicrobiota een oorzaak of gevolg van een ziekte is.

Alleen bij een *Clostridium difficile* infectie (CDI) wordt algemeen aangenomen dat een verstoorde darmmicrobiota de oorzaak van de infectie (en dus de ziekte) is. Bij gezonde personen biedt de gebalanceerde darmmicrobiota voldoende weerstand tegen de bacterie *C. difficile*. Bij patiënten met een verstoorde darmmicrobiota neemt de kolonisatieresistentie tegen *C. difficile* af, waardoor deze bacterie uit kan groeien tot ziekmakende hoeveelheden en er een infectie met *C. difficile* ontstaat.

***Clostridium difficile* (infectie)**

De bacterie *C. difficile* werd voor het eerst gekweekt in 1935. Pas in 1978 werd *C. difficile* geïdentificeerd als oorzaak van antibiotica-geassocieerde diarree en van een ernstige darm ontsteking (Figuur 1; pseudomembraneuze colitis). Een infectie met *C. difficile* ontstaat vaak nadat de darmmicrobiota verstoord is geraakt, in de meeste gevallen door antibiotica (vandaar ook antibiotica-geassocieerde diarree). Verstoringen van de darmmicrobiota en het daarbij niet onder controle krijgen van

CDI komt vaker voor bij oudere en kwetsbare patiënten, mede omdat zij vaker antibiotica toegediend krijgen.



Figuur 1. Een normaal darm slijmvlies (links) en pseudomembraneuze colitis (rechts) ten gevolge van *Clostridium difficile* infectie.

Er zijn verschillende *C. difficile* stammen, de een virulenter en/of ziekmakender dan de ander. Voornamelijk *C. difficile* ribotype 027 is een beduchte stam, omdat deze zich makkelijker verspreidt, een ernstiger ziektebeeld veroorzaakt en tot hogere sterftcijfers leidt. Deze stam, voor het eerst gerapporteerd in 2003 in Canada, is dan ook de oorzaak geweest van verschillende uitbraken wereldwijd en heeft de epidemiologie van *C. difficile* sterk veranderd.

Een infectie met *C. difficile* wordt, paradoxaal genoeg, in de meeste gevallen, behandeld met een antibioticakuur. Bij ongeveer 20-30% van de patiënten komt de infectie terug. De genezingskans bij behandeling van een recidief CDI met antibiotica is kleiner dan 60% en wordt bij opeenvolgende recidieven steeds kleiner. Een kleine groep patiënten houdt terugkerende CDI. Deze patiënten komen in een neerwaartse spiraal terecht met bij elke episode van diarree het risico op bijkomende complicaties en/of ziekenhuisopnames. De sociale impact is hoog omdat deze patiënten (vaak langdurig) in isolatie verpleegd moeten worden. Daarnaast heeft het ook belangrijke

economische consequenties daar patiënten met (recidiverende) CDI vaak langer opgenomen liggen in het ziekenhuis en de behandelkosten van deze patiënten hoger zijn.

Bij patiënten met aanhoudende terugkerende CDI is er een blijvend verstoorde darmmicrobiota, die niet in staat is om de uitgroei van bacteriën zoals *C. difficile* tegen te gaan. Uiteindelijk wordt vaak langdurig antibiotica gegeven, met beperkt of geen effect. Behandeling met donor ontlasting, ofwel fecestransplantatie, is voor deze patiënten vaak het laatste redmiddel.

Fecestransplantatie

Met een fecestransplantatie (Figuur 2) wordt verdunde, gefilterde ontlasting van een gezonde donor ingebracht in de darm van een patiënt via (i) een maagsonde, (ii) een duodenumsonde (dun slangetje dat uitmondt in de dunne darm), (iii) een colonoscoop (slang waarmee kijkonderzoek van dikke darm wordt verricht), of (iv) een klysma (spuit waarmee je vloeistoffen via de anus in de endeldarm in kan brengen). Op een aantal plekken in de wereld zijn tegenwoordig ook donor feces capsules beschikbaar, echter nog niet in Nederland. Het doel van fecestransplantatie bij CDI is om de darmmicrobiota te herstellen waardoor de kolonisatieresistentie wordt hersteld.



Figuur 2. Fecestransplantatie (foto's Yvonne Compier)

Fecetransplantatie lijkt iets van de laatste jaren, maar niets is minder waar. Al in de Chinese oudheid werd menselijke ontlasting (de zogenaamde 'gele soep') gebruikt voor de behandeling van voedselvergiftiging en diarree. In het begin van de twintigste eeuw gebruikten Arabische woestijnbewoners ontlasting van kamelen voor de behandeling van diarree; het effect hiervan werd anekdotisch bevestigd door Duitse soldaten in Afrika tijdens de Tweede Wereldoorlog. In de medische literatuur is fecetransplantatie voor het eerst beschreven in 1958, waarbij de Amerikaanse chirurg Dr. B. Eiseman een indrukwekkend goede reactie zag bij patiënten met ernstige antibiotica-geïnduceerde pseudomembraneuze colitis (Figuur 1) die hij behandelde met klysma's met donor ontlasting.

Met de sterke toename van het aantal patiënten met CDI in de afgelopen decennia is een hernieuwde interesse voor deze behandeling ontstaan. In 2013, net voor de start van mijn promotieonderzoek, werd het eerste gerandomiseerde onderzoek gepubliceerd waarin fecetransplantatie effectiever bleek dan antibiotica voor patiënten met terugkerende CDI. Gerandomiseerd onderzoek is een type wetenschappelijk onderzoek waarbij de te testen behandeling wordt vergeleken met een controle/placebo behandeling; de enige manier om het effect van een behandeling wetenschappelijk verantwoord vast te stellen. Fecetransplantatie was na één infusie succesvol bij 81% van de patiënten en nadat de patiënten die faalden een tweede infusie met donor feces kregen was 94% genezen, terwijl een antibioticakuur slechts succesvol was bij 31% van de patiënten. Inmiddels is fecetransplantatie opgenomen in diverse nationale en internationale behandelrichtlijnen en wordt het wereldwijd toegepast.

DIT PROEFSCHRIFT

Zoals de titel van mijn proefschrift al doet vermoeden omvat mijn proefschrift twee onderwerpen: verstoring van de darmmicrobiota (*Clostridium difficile* infectie) en herstel van de darmmicrobiota (fecale donatie).

EEN VERSTOORDE DARMMICROBIOTA – over *Clostridium difficile* infectie

Van mei 2013 tot mei 2014 vond er een grote uitbraak met *C. difficile* ribotype 027 plaats. Tijdens deze uitbraak werden 79 patiënten gediagnostiseerd met CDI door ribotype 027 (ter referentie, afgelopen half jaar waren dit er twee). In de periode mei 2013 tot mei 2014 werden tevens 70 patiënten gediagnostiseerd met CDI door andere ribotypes. Toentertijd vroegen wij ons af of veranderingen in de logistiek van het ziekenhuis hadden bijgedragen aan de ziekenhuis brede verspreiding van deze uitbraakstam en of de uitbraakstam geassocieerd was met een hogere kans op een recidief. Daarnaast wilden we inzicht verkrijgen in de financiële lasten die de uitbraak voor het VUmc met zich mee had gebracht. Deze vragen komen aan bod in het eerste deel van dit proefschrift.

Deel I: Een uitbraak met *Clostridium difficile*

In **Hoofdstuk 2** vergelijken we patiënten gediagnostiseerd met CDI door ribotype 027 (uitbraakstam) met twee controle groepen: 1) patiënten die geen CDI hadden en ook tijdens de uitbraak opgenomen lagen in het VUmc (de niet-CDI controle groep), en 2) patiënten gediagnostiseerd met CDI door andere ribotypes (de niet-ribotype-027-CDI controle groep). Hieruit bleek dat tijdens de uitbraak patiënten die antibiotica hadden gebruikt, recent waren opgenomen geweest in het VUmc, een langere opnameduur hadden gehad en opgenomen waren geweest op de intensive care (IC) een grotere kans hadden op het ontwikkelen van CDI ribotype 027 dan andere patiënten. Dat 95% van de CDI patiënten antibiotica had gebruikt in de drie maanden voor diagnose van CDI impliceert dat het gebruik van antibiotica bijna een absoluut vereiste is om CDI te

ontwikkelen. Ongeveer de helft van de patiënten met *C. difficile* ribotype 027 infectie had op de IC gelegen in de periode vóór CDI diagnose, vergeleken met een zesde van de niet-CDI controle groep en een tiende van de niet-ribotype-027-CDI controle groep. Alle IC patiënten waarvan de verwachting is dat zij langer dan 48 uur op de IC opgenomen liggen krijgen preventief een cocktail van antibiotica en anti-schimmel middelen om infecties te voorkomen. Deze cocktail wordt selectieve darm decontaminatie genoemd (SDD). Analyse gericht op de groep IC-patiënten laat zien dat het gebruik van SDD en een langere IC opname beide geassocieerd waren met een verhoogd risico op het ontwikkelen van CDI. Doordat SDD protocollair wordt gegeven aan de 'lange IC liggers' konden wij het effect van de SDD en het effect van de langere ligduur (wat een afgeleide is van de ernst van ziek zijn) niet uit elkaar halen in ons onderzoek. Omdat in eerder onderzoek is aangetoond dat een grotere hoeveelheid antibiotica, meer verschillende soorten antibiotica en een langere duur van antibiotische therapie allemaal geassocieerd zijn met een verhoogd risico op het ontwikkelen van CDI lijkt een verhoogd risico op CDI na gebruik van SDD, ongeacht de ligduur, zeer aannemelijk. Onze studieresultaten suggereren dat, gedurende een uitbraak van *C. difficile*, IC patiënten extra aandacht behoeven wat betreft infectiepreventie en hygiëne om zo de verspreiding van *C. difficile* te voorkomen.

Het percentage patiënten waarbij CDI na de standaardbehandeling met antibiotica terugkeert is sinds het jaar 2000 sterk gestegen. Dit valt samen met de opkomst van *C. difficile* ribotype 027, wat suggereert dat er een mogelijk verband is tussen ribotype 027 en het ontwikkelen van een recidief CDI. Tijdens de uitbraak ontwikkelde 32% van de patiënten met CDI ribotype 027 een recidief CDI binnen een maand na het stoppen van de behandeling, vergeleken met 25% van de patiënten met CDI door andere ribotypes. We konden niet aantonen, noch uitsluiten dat ribotype 027 een bijdragende rol had in het risico op het ontwikkelen van een recidief, maar een

hogere leeftijd en een langere CDI behandeling (wat waarschijnlijk een maat is voor ernst van ziekte) waren de belangrijkste risicofactoren (**Hoofdstuk 3**).

In **Hoofdstuk 4** hebben we berekend dat de uitbraak het VUmc tenminste €1.222.376 heeft gekost. Belangrijkste kostenposten waren het 'sluiten' van bedden omdat CDI patiënten in isolatie verpleegd moeten worden en langer in het ziekenhuis liggen (36% van de totale kosten).

Deel II: Modellen om de kans op complicaties na CDI te voorspellen

De symptomen van CDI variëren van milde diarree tot een ernstige pseudomembraneuze colitis (Figuur 1). Bij sommige patiënten is de darm dusdanig ontstoken dat ze op de IC opgenomen moeten worden of dat de darm chirurgisch moet worden verwijderd. In een enkel geval is de ontsteking zo ernstig dat de patiënt komt te overlijden. Het inschatten van het risico op een ernstig, gecompliceerd beloop van CDI zou artsen kunnen helpen bij het bepalen van de beste therapie en welke patiënten ze beter in de gaten moeten houden. Er zijn veel modellen ontwikkeld om een gecompliceerd beloop van CDI te voorspellen. Echter worden deze modellen nauwelijks gebruikt in de klinische praktijk, onder andere omdat ze niet gevalideerd zijn. Validatie is het controleren van een methode op juistheid, in dit geval: hoe goed is het predictiemodel in staat een gecompliceerd beloop te voorspellen?

Om deze vraag te beantwoorden valideren we in **Hoofdstuk 5** drie modellen die een gecompliceerd beloop van CDI voorspellen. Hierbij maken we gebruik van alle patiënten die gediagnostiseerd zijn met CDI tijdens de uitbraak (door uitbraak stam ribotype 027 en door andere *C. difficile* stammen). Deze validatie studie laat zien dat de verschillende gepubliceerde predictiemodellen niet bruikbaar zijn om een gecompliceerd beloop van CDI te voorspellen tijdens een CDI uitbraak.

Ongeveer 75% van de patiënten met CDI reageert goed op standaardbehandeling met antibiotica. Echter, bij 25% van de patiënten komt de infectie terug. Als je weet welke patiënten een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een recidief zou de behandelend arts kunnen overwegen deze patiënten van meet af aan te behandelen met een (duurdere) therapie die geassocieerd is met een lager recidief risico. Eerdere studies hebben laten zien dat de samenstelling van de darmmicrobiota belangrijk is bij de ontwikkeling van een recidief. Verschillen in de samenstelling van de darmmicrobiota resulteren in verschillen in vluchtige organische stoffen (VOCs) van ontlastingsmonsters. VOCs zijn meestal stoffen met een karakteristieke geur, maar met ons reukvermogen niet eenvoudig te onderscheiden, zeker niet als het complexe mengsels van VOCs betreft. Omdat de meeste VOCs door bacteriën geproduceerd worden, kan analyse van deze VOCs de status van de darmmicrobiota dus mooi in kaart brengen. In een kleine pilot studie zien we dat het VOC profiel in ontlastingsmonsters van patiënten die een recidief ontwikkelen anders is dan van patiënten die geen recidief ontwikkelen (**Hoofdstuk 6**). Op basis van deze resultaten is het aan te bevelen om het analyseren van VOC profielen verder te onderzoeken als mogelijkheid om een recidief te voorspellen. Eerst zal nagegaan moeten worden of de positieve resultaten bevestigd worden in een grotere studie; daarna zal validatie in een andere patiëntengroep noodzakelijk zijn.

HERSTEL VAN DE DARMMICROBIOTA – over fecale donatie

En dan gaan we nu over naar het tweede onderwerp van mijn proefschrift: fecale donatie ofwel fecestransplantatie. Toen in 2013 fecestransplantatie een zeer effectieve behandeling bleek voor recidiverende CDI hadden wij het gevoel dat wij deze behandeling (na onze uitbraak ervaring) ook aan moesten kunnen bieden. Eind 2014 zijn wij in het VUmc begonnen met het behandelen van patiënten met recidiverende CDI met fecestransplantatie door gebruik te maken van kant-en-klare

‘Amerikaanse donor poep’ van OpenBiome (een non-profit organisatie met poepbank in Boston, USA). Inmiddels is de Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB) te Leiden opgericht om fecestransplantatie voor de behandeling van recidiverende CDI in Nederland te optimaliseren. Onze ervaringen rondom fecestransplantatie worden besproken in het derde en vierde deel van dit proefschrift.

Deel III: Fecestransplantatie voor de behandeling van *Clostridium difficile* infectie

Behandeling met fecestransplantatie staat volop in de belangstelling. Om iets te kunnen zeggen over de veiligheid van deze behandeling op zowel de korte als de langere termijn, is evaluatie van patiënten die behandeld zijn met fecestransplantatie noodzakelijk. Een evaluatie van 39 patiënten die behandeld zijn met fecestransplantatie voor recidiverende CDI in het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam, laat zien dat er geen bijwerkingen zijn op de lange termijn (**Hoofdstuk 7**). Echter, in 13% van de behandelde patiënten stroomde de donor feces terug omhoog (regurgitatie) of moesten de patiënten overgeven na fecestransplantatie. Wanneer patiënten de teruggestroomde donor feces zelf niet goed kunnen ‘wegwerken’ (bijvoorbeeld door slikstoornissen) kan de donor feces in de longen terecht komen met een ernstige longontsteking tot gevolg (aspiratie pneumonie). Dit betekent dat bij patiënten met een verhoogd risico op aspiratie van donor feces (en daarmee een aspiratiepneumonie), het toedienen van de donor feces via een colonoscoop of klysma aangewezen is.

Momenteel wordt fecestransplantatie hoofdzakelijk als behandeling ingezet na meerdere recidieven, terwijl fecestransplantatie oorspronkelijk (1958) gebruikt werd als behandeling van ernstige, gecompliceerde CDI. Tegenwoordig worden patiënten met een ernstige CDI meestal niet behandeld met fecestransplantatie, maar met meerdere soorten antibiotica. Wanneer een behandeling met antibiotica niet succesvol blijkt, moet de geïnfekteerde darm chirurgisch worden verwijderd. In **Hoofdstuk 8** geven we een overzicht en samenvatting van wetenschappelijke

literatuur over het toepassen van fecestransplantatie als behandeling van ernstige, gecompliceerde CDI. Onze samenvatting suggereert dat bij patiënten met ernstige, gecompliceerde CDI fecestransplantatie zeker overwogen moet worden voordat ze naar de chirurg verwezen worden.

In **Hoofdstuk 9** beschrijven we een 14-jarige patiënt met Down syndroom die we behandeld hebben met fecestransplantatie wegens recidiverende CDI. We laten zien dat ook bij een kind met het syndroom van Down (wat zich onder andere kenmerkt door een verminderde immunologische afweer) fecestransplantatie veilig is. Analyse van de darmmicrobiota laat zien dat dit kind een uniek microbiota profiel ontwikkelde na fecestransplantatie dat stabiel bleef gedurende langere periode.

Deel IV: Fecestransplantatie: andere indicaties en de totstandkoming van de Nederlandse Donor Feces Bank

Op het moment van schrijven bestaat er maar één onomstreden indicatie voor fecestransplantatie: recidiverende CDI. In **Hoofdstuk 10** bediscussiëren we de potentie van fecestransplantatie als behandeling van andere aandoeningen die geassocieerd zijn met veranderingen in de darmmicrobiota. Dit gaat onder andere over inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn), prikkelbare darm syndroom, metabool syndroom (combinatie van overgewicht, hoge bloeddruk, suikerziekte en verhoogd cholesterol), graft-versus-host-ziekte (wanneer na een stamceltransplantatie de donorcellen zich tegen de ontvanger keren), en dragerschap van multiresistente bacteriën. Tot op heden zijn er drie gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin patiënten met actieve colitis ulcerosa behandeld zijn met fecestransplantatie. Deze studies laten zien dat fecestransplantatie bij ongeveer 24-30% van de patiënten leidt tot afname van de ziekte activiteit, vergeleken met 5-20% in de controle/placebo groep. Hiernaast is er ook een klein gerandomiseerd onderzoek uitgevoerd waarbij patiënten met metabool syndroom behandeld werden met donor feces van magere donoren. Na zes weken was de gevoeligheid voor

insuline (insuline reguleert de bloedsuikerspiegel) in de interventiegroep licht gestegen, wat een positief resultaat is. Voor de andere aandoeningen is het onderzoek beperkt tot patiënt reeksen (case series) zonder controle groep. De resultaten zijn veelbelovend, maar omdat er geen controle groep was in deze studies moeten we voorzichtig zijn met het interpreteren van de waarde van deze resultaten.

Dat fecestransplantatie een veelbelovende behandeling is voor het prikkelbare darm syndroom hebben wij laten zien in een kleine case series (10 patiënten), waarvan de resultaten zijn beschreven in **Hoofdstuk 11**. Fecestransplantatie leidde bij de helft van de patiënten tot een vermindering van klachten. Voornamelijk de ernst van buikpijn, de tevredenheid over werking van de darmen en de invloed van het prikkelbare darm syndroom op de kwaliteit van leven verbeterden na fecestransplantatie. Analyse van de darmmicrobiota van de patiënten na fecestransplantatie laat zien dat de samenstelling van de microbiota van de patiënten die positief reageerden op de fecestransplantatie gaat lijken op die van de donoren. Bij de patiënten die niet of nauwelijks reageerden op de behandeling met fecestransplantatie was dit aanvankelijk ook het geval, maar bij deze groep houdt deze verandering geen stand. De resultaten van deze kleine studie zijn hoopgevend, maar ook hier geldt dat grotere gerandomiseerde studies nodig zijn om het effect van fecestransplantatie in deze groep patiënten te bevestigen.

In **Hoofdstuk 12** beschrijven we een patiënt met glutenintolerantie (coeliakie) die niet reageert op een glutenvrij dieet (refractaire coeliakie) en behandeld wordt met fecestransplantatie voor recidiverende CDI. Bij patiënten met coeliakie raken de darmvlokken beschadigd (vlokatrofie) als deze met gluten in aanraking komen. Hierdoor kunnen voedingsstoffen niet meer goed opgenomen worden door het lichaam met alle gevolgen van dien. Het volgen van een glutenvrij dieet is de aangewezen behandeling. Echter, de beschreven patiënt had al meer dan 10 jaar vlokatrofie, ondanks een glutenvrij dieet en andere aanvullende therapieën.

Opmerkelijk genoeg waren de darmvlokken zes maanden na fecestransplantatie volledig hersteld. Op basis van deze ene patiënt is het verleidelijk te speculeren dat het veranderen van de darmmicrobiota een positief effect heeft op de darmvlokken van patiënten met refractaire coeliakie. Echter, één zwaluw maakt nog geen zomer en deze therapie zal eerst verder onderzocht moeten worden bij deze patiëntengroep.

In **Hoofdstuk 13** komt de oprichting van de NDFB, het donor screeningsprotocol, het opwerken van de donor feces tot fecestransplantatie product, de wetgeving rondom fecestransplantatie, het transport van de donor feces oplossingen naar de verschillende ziekenhuizen in Nederland, en de eerste ervaringen van de NDFB aan bod. De NDFB werd in 2015 opgericht en sinds 2016 is het mogelijk om hier voor de behandeling van recidiverende CDI gescreende, kant-en-klare, donor feces suspensies te bestellen (www.ndfb.nl). Hiermee kan fecestransplantatie in ieder ziekenhuis in Nederland toegepast worden. Dit vergemakkelijkt de logistiek en maakt kwaliteitsbewaking van deze behandeling mogelijk.



Figuur 3. Donor feces suspensie NDFB (foto: Yvonne Compier)

Potentiële feces donoren worden eerst gescreend aan de hand van een uitgebreide vragenlijst. In deze vragenlijst komen de algemene gesteldheid, het risico op erfelijke en overdraagbare aandoeningen, en aandoeningen die geassocieerd zijn met veranderingen in de darmmicrobiota aan bod. Wanneer een potentiële donor door de 'vragenlijst ronde' komt, wordt achtereenvolgens de ontlasting en het bloed getest om te voorkomen dat er schadelijke bacteriën, parasieten of virussen worden overgebracht met de ontlasting. Mensen kunnen soms, ook als ze zelf helemaal geen klachten meer hebben, toch drager blijven van ziekteverwekkers. Van de 165 vrijwilligers die zich initieel aanmeldden als donor, waren uiteindelijk maar vier (!) vrijwilligers geschikt. Leeftijd (donoren mogen niet ouder zijn dan 50 jaar), overgewicht en logistiek (de donor feces moet binnen twee uur worden afgeleverd bij de NDFB) waren hiervoor de belangrijkste redenen. Dat er uiteindelijk maar zo weinig vrijwilligers geschikt zijn als donor benadrukt de noodzaak van een centrale 'poep bank'. In mei 2016 is de eerste fecestransplantatie met donor feces van de NDFB uitgevoerd. Sindsdien zijn er 60 NDFB fecessuspensies uitgegeven aan 20 verschillende ziekenhuizen (geteld tot en met augustus 2017).



EEN BLIK VOORUIT

Wat *C. difficile* betreft wordt verwacht dat door de vergrijzing en toename in antibiotica resistentie het aantal patiënten met CDI verder toe zal nemen. In dit proefschrift komt meerdere malen aan bod dat een verstoorde darmmicrobiota een

belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van CDI. We weten echter nog weinig van de eventuele voorspellende waarde van de darmmicrobiota. Deze informatie is essentieel voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën. Toekomstige onderzoeken zullen zich dan ook hierop moeten richten.

We weten dat ongeveer 25% van de patiënten met CDI na behandeling met antibiotica een recidief ontwikkelt. Ook hierin speelt een verstoorde darmmicrobiota een belangrijke rol. Het herstellen van de darmmicrobiota door middel van fecestransplantatie wordt nu pas ingezet als therapie na een tweede of derde recidief. Maar waarom zou je het recidief niet voorkomen met fecestransplantatie in plaats van het te behandelen? Om te onderzoeken welke patiënten baat hebben bij een vroege behandeling met fecestransplantatie, gaat er eind dit jaar in het VUmc een studie van start.

De afgelopen jaren is er veel onderzoek verricht naar verschillende toepassingsmogelijkheden van fecestransplantatie. De lijst van ziektes waarbij onze darmmicrobiota een rol lijkt te spelen blijft groeien. Het is echter de vraag of fecestransplantatie bij al deze aandoeningen effectief is. Gerandomiseerde studies in colitis ulcerosa laten zien dat fecestransplantatie zeker geen *'one size fits all'* behandeling is. Sommige patiënten lijken er duidelijk baat bij te hebben, maar heel wat patiënten ook niet. Ondanks dat onze kennis rondom fecestransplantatie de afgelopen jaren flink is toegenomen zijn er nog steeds belangrijke vragen, zoals: Is de effectiviteit van fecestransplantatie afhankelijk van de patiënt of van de donor? Hebben patiënten baat bij meerdere fecestransplantaties achter elkaar? Is een hogere diversiteit aan micro-organismen in de donor feces geassocieerd met een verhoogde effectiviteit? Welke toedieningsroute is het meest effectief? Moeten we fecestransplantatie combineren met veranderingen in leefstijl en/of voeding? Hoe verbeteren we de innesteling van de donor microbiota bij de ontvanger? En wordt de

effectiviteit alleen veroorzaakt door de verschillende bacteriën of hebben we letterlijk alle 'shit' nodig?

Om deze vragen te kunnen beantwoorden moeten we eerst een goede basiskennis hebben van de verschillen in darmmicrobiota van de gemiddelde, gezonde populatie. Dit is echter nog niet zo eenvoudig. Ten eerste varieert de samenstelling van de darmmicrobiota per individu, waardoor je voor deze onderzoeken altijd een groot aantal patiënten nodig hebt. Ten tweede wordt de samenstelling van onze darmmicrobiota beïnvloed door omgevingsfactoren zoals voeding, medicatie gebruik, leeftijd, woonplaats en onderliggende ziektes. Ten derde komt de huidige informatie voornamelijk uit Westerse studies en maar weinig uit Aziatische of Afrikaanse studies. Dit beïnvloedt ons beeld van een 'normale' darmmicrobiota. Ten vierde verschilt de darmmicrobiota samenstelling tussen de verschillende delen van het maag-darm kanaal. Zo geven ontlastingsmonsters niet perse de situatie aan het begin van de dunne darm weer. Ten vijfde weten we vaak niet of veranderingen in de darmmicrobiota de oorzaak of het gevolg van een ziekte is. Tenslotte is er tot nu toe voornamelijk gekeken naar de bacteriën in de darm; we weten minder over de rol van andere darm micro-organismen zoals gisten, parasieten of virussen.

Samengevat is het definiëren van een 'gezonde' en daarmee ook van een 'ongezonde' darmmicrobiota zo makkelijk nog niet. Wat we wél weten is dat de darmmicrobiota een belangrijke rol lijkt te spelen in onze gezondheid. Eentje die, in tegenstelling tot bijvoorbeeld leeftijd en genen, beïnvloed kan worden met voeding, medicijnen of microbiota modulerende therapieën (zoals fecustransplantatie). Op het moment van schrijven staan we nog maar aan het begin van ons begrip over de interactie tussen de mens en zijn of haar microbiota en de consequenties hiervan. Onderzoek rondom de samenstelling, functie en diversiteit van de darmmicrobiota neemt snel toe en daarnaast lopen er momenteel wereldwijd meer dan 100 studies naar het effect van fecustransplantatie voor verschillende aandoeningen. De verwachting is dat deze

onderzoeken uiteindelijk zullen leiden tot een gestandaardiseerd (en aantrekkelijker) product dat onze darmmicrobiota op de juiste wijze kan beïnvloeden. Belangrijker nog is dat wanneer we de rol van de darmmicrobiota in ziekte en gezondheid zullen begrijpen, dit waarschijnlijk tot veel nieuwe behandel mogelijkheden zal leiden.