



## **ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9202**

### **Aanbevelingen betreffende de therapeutische indicaties, de procedures, de veiligheid en de kwaliteit van de transplantatie van fecaal materiaal**

*In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium issues recommendations on the safety and quality of fecal transplantation in humans. The recommended indication for fecal transplantation is recurrent or refractory Clostridium difficile infection.*

Maart 2015

## **1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING**

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft een adviesaanvraag ontvangen van minister Onkelinx onder de vorige legislatuur, betreffende de transplantatie van fecaal materiaal. De aanvraag en bijhorende vragen zijn ingediend naar aanleiding van een artikel in het tijdschrift *The New England Journal of Medicine* betreffende *Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile* door van Nood E. en medewerkers in 2013.

Minister Onkelinx wenst het advies van de HGR over de volgende aspecten:

- de actueel courante en op evidentie gebaseerde indicaties;
- de kwaliteits- en veiligheidsvoorwaarden, met inbegrip van microbiologische voorwaarden, waaraan een donor en de donatie moeten voldoen;
- de kwaliteits- en veiligheidsvoorwaarden waaraan de bereiding van het transplantaat voor toediening moet voldoen;
- de kwaliteits- en veiligheidsvoorwaarden waaraan een potentiële receptor moet voldoen;
- de kwaliteits- en veiligheidsvoorwaarden waaraan de suspensie via enterale (duodenaal, transanaal) weg moet voldoen;
- de noodzakelijke medische en microbiologische opvolging van de receptor en gebeurlijk de donor, de traceerbaarheid van het microbioom;
- de eventuele noodzaak van epidemiologische opvolging;
- de sanitaire condities waaraan dergelijke donaties en transplantaties moeten voldoen (lokaal, instrumenten);
- de psychosociale voorbereiding van potentiële donoren en receptoren;
- de noodzakelijke professionele voorwaarden waaraan de artsen en het ancillair personeel moeten voldoen;
- de voorwaarden die moeten vervuld worden voor eventuele banking van fecaal microbiomen.

Tot slot vraagt de minister aan de HGR of dit transplantaat al dan niet als een geneesmiddel moet worden beschouwd zoals omschreven in de wet van 25 maart 1964.

De werkgroep oordeelde dat de problematiek van de transplantatie van fecale microbiota behandeld wordt door te antwoorden op de vragen van de minister. De HGR acht het echter opportuun om de aandacht van de overheid en actuele minister van sociale zaken en volksgezondheid te vragen voor de financiële aspecten bij deze innoverende praktijk.

## 2. CONCLUSIE

De transplantatie van fecaal materiaal bestaat erin om de stoelgang van een gezonde donor in te brengen in het spijsverteringskanaal van een patiënt-ontvanger om de aangetaste darmmicrobiota van de gastheer opnieuw in evenwicht te brengen (ANSM, 2014).

### 2.1 Antwoorden op vragen

De HGR biedt de volgende antwoorden op de gestelde vragen:

- Op dit ogenblik is de enige **indicatie** die op een zekere wetenschappelijke evidentie steunt de behandeling van recidiverende *Clostridium difficile*-infecties; de efficiëntie van fecaal materiaal transplantatie is in dit geval bewezen. Fecaal materiaal transplantatie-behandelingen bij andere pathologieën bevinden zich nog in een experimenteel stadium en moeten plaatsvinden met het oog op het voortbrengen van wetenschappelijk onderbouwde gegevens. Er zijn geen contra-indicaties voor fecaal materiaal transplantatie; het risico moet altijd op individuele basis afgewogen worden tegenover het mogelijk voordeel. Toch zijn er bijkomende aandachtspunten waarmee rekening moet worden gehouden, met name een afgenomen immuniteitsstatus, ernstige voedselallergieën, enz.
  - De beslissing om over te gaan tot fecale transplantatie bij recidiverende *Clostridium difficile* infecties zal in belangrijke mate afhangen van de voorkeur van de behandelende arts in samenspraak met de patiënt, maar dient steeds overwogen te worden vanaf de derde episode.
  - De gastro-enteroloog of de pediatr met specifieke competenties in gastrologie en/of infectioloog stelt de indicatie voor de transplantatie van fecaal materiaal in overleg met de microbioloog. Bij ernstige infectie met *Clostridium difficile* (dreigend toxisch megacolon) wordt ook de chirurg geraadpleegd. De besluitvorming wordt gedocumenteerd in het medisch dossier.
- Een standaardisatie van transplantatie van fecaal materiaal is noodzakelijk.
- De **donorselectie** gebeurt op basis van een uiterst nauwkeurige analyse van de klinische gegevens (verzameld via een anamnese en op basis van een vragenlijst) en op basis van de serologie, controle van de stoelgang en microbiologische testen. De donor moet hiervan kennis nemen en het document voor de geïnformeerde toestemming ondertekenen alsook een vragenlijst. De HGR privilegieert de anonieme allogene donatie.
- De kwaliteits- en veiligheidsnormen zijn ook van toepassing op de potentiële **ontvanger**; een uiterst nauwkeurige analyse van de klinische en serologische gegevens wordt ook uitgevoerd. De ontvanger moet hiervan kennis nemen en het document voor de geïnformeerde toestemming ondertekenen. De darmvoorbereiding is voornamelijk afhankelijk van de toedieningsweg van de fecaal materiaal transplantatie en moet op een individuele basis beoordeeld te worden.

- De bereiding van de **suspensie** wordt grotendeels bepaald door de toedieningsweg en dient te gebeuren in gestandaardiseerde, gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden.
- Zowel de **donor als de ontvanger** moeten medisch worden opgevolgd. Elk(e) ernstig ongewenst voorval (EOV) of ernstige ongewenste bijwerking (EOB) moet aan het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) worden gemeld en maakt deel uit van de traceerbaarheid.
- Een **epidemiologische opvolging** via bijvoorbeeld een centrale registratie van de behandelde patiënten en donoren zou nuttig zijn, eventueel door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV).
- De donatie en de fecaal materiaal transplantatie moeten in een ziekenhuis plaatsvinden en onder geschikte **omstandigheden**.
- Om contaminatie van het basismateriaal of de suspensie te vermijden worden de handelingen uitgevoerd onder een *Laminar air flow* (LAF)-kast in een omgeving D.
- De **psychosociale voorbereiding** van potentiële donoren en ontvangers omvat een duidelijke toelichting van de procedures, de behandeling en de mogelijke bijwerkingen en de mogelijkheid om zowel de keuze van de toedieningsweg als, indien nodig, hun psychologische gevoelens te bespreken.
- Alle personen die bij de transplantatie van fecaal materiaal betrokken zijn, moeten over de nodige **vakbekwaamheid** beschikken en hiervoor de nodige opleiding krijgen. Het toedienen van de suspensie moet worden uitgevoerd onder de verantwoordelijkheid van een gastro-enteroloog of pediater met specifieke competenties in gastrologie of een geneesheer gespecialiseerd in inwendige ziekten met specifieke competenties in infectieziekten.
- Er is geen wetenschappelijke evidentie over welke **techniek** de voorkeur heeft. De eindbeslissing over de te gebruiken techniek wordt genomen door de behandelende geneesheer in samenspraak met de patiënt op basis van potentiële voor- en nadelen van de techniek, expertise van de arts en voorkeur van de patiënt.
- De HGR privilegieert de centralisatie in **banken voor fecaal materiaal** omdat deze grote voordelen inzake veiligheid (traceerbaarheid) en kwaliteit alsook een snelle beschikbaarheid van fecale suspensies bieden. Deze banken moeten voldoen aan de criteria van banken voor MLM.

Indien het fecaal materiaal in hoofdzaak zou samengesteld zijn uit levende menselijke cellen zou een *Advanced Therapy Medicinal Product* (ATMP) in overweging kunnen genomen worden. Dit is niet het geval. Voorts kan het moeilijk als een geneesmiddel bestempeld worden, daar er geen welomschreven actief bestanddeel gekend is. In het kader van een medisch gebruik zou het fecaal materiaal daarom best niet als een geneesmiddel beschouwd worden. Fecaal materiaal is deels samengesteld uit lichaamsvreemde substanties (voeding, afbraakproducten van geneesmiddelen, enz.) en substanties afkomstig van het menselijk lichaam zelf. Het materiaal

afkomstig van menselijk lichaam bestaat uit secreten zoals bijvoorbeeld slijm, maagsap en gal uit de lever; uit afgeschilferde cellen van gastro-intestinale tractus, die weliswaar overwegend dood zijn, en afbraakproducten bijvoorbeeld afkomstig van eigen eiwitten. Aangezien het actief bestanddeel niet gekend is kan het fecaal materiaal best beschouwd worden als MLM en als dusdanig behandeld worden.

Gezien de huidige stand van de wetenschap en de klinische toepassing, naast de huidige wetgeving en na analyse van de standpunten van andere landen, beschouwt de HGR **fecaal materiaal** als MLM. De regelgeving voor MLM alsook de aanbevelingen van de HGR (HGR 8716; 2013) moeten bijgevolg op de transplantatie van fecaal materiaal worden toegepast. Dit veronderstelt evenwel een aanpassing van de regelgeving. In de wet van 19 december 2008 wordt namelijk expliciet gesteld dat deze wet niet van toepassing is op o.a. stoelgang. Om redenen van volksgezondheid, zou dit in overweging genomen dienen te worden.

In de toekomst kunnen fecale microbiota mogelijks als een geneesmiddel worden beschouwd wanneer de toedieningsvormen evolueren naar een specifiek product, vanuit het oogpunt van het werkzame bestanddeel (selectie en kweek van specifieke bacteriën) of naar een vorm die de industriële vervaardiging ervan mogelijk maakt. Op dit ogenblik is dit niet het geval.

## 2.2 Bijkomende aanbevelingen

Indien een transplantatie van fecaal materiaal beschouwd wordt als onderdeel van een behandeling van een *Clostridium difficile*-infectie beveelt de HGR voor deze ingreep de financiële tussenkomst van het Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) aan.

De HGR beveelt aan een voldoende termijn te voorzien om de verschillende ziekenhuizen toe te laten zich te organiseren en zich aan te passen aan de genomen maatregelen in het kader van dit advies.

Een belangrijk aandachtspunt is de toenemende rol van video-websites en sociale media waar steeds meer informatie beschikbaar is om fecaal materiaal transplantaties in een thuisomgeving uit te voeren. Het gebrek aan microbiologische screening van stalen en de bereiding van fecaal materiaal suspensie door niet-gekwalificeerde personen zorgen voor potentiële (infectieuze) risico's.

De transplantatie van fecaal materiaal is een onderwerp dat volop in ontwikkeling is. Een of meerdere nieuwe publicaties of studies zouden de HGR ertoe kunnen aanzetten om zijn standpunt te herzien.

Wat betreft het onderzoek, het zou interessant zijn de fecale microbiotica te bestuderen die wordt toegediend en die zich na de transplantatie vestigt om de werking van deze behandeling te begrijpen.

## Sleutelwoorden

| <b>Keywords</b>              | <b>Mesh terms*</b>           | <b>Sleutelwoorden</b>        | <b>Mots clés</b>             | <b>Stichworte</b> |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Fecal transplantation        | Transplantation, feces       | Fecale transplantatie        | Transplantation fécale       |                   |
| Fecal microbiota             |                              | Fecale microbiota            | Microbiote fécal             |                   |
| Dysbiosis                    | Dysbiosis                    | Dysbiose                     | Dysbiose                     |                   |
| <i>Clostridium difficile</i> | <i>Clostridium difficile</i> | <i>Clostridium difficile</i> | <i>Clostridium difficile</i> |                   |
| Fecal preparation            |                              | Fecale suspensie             | Suspension fécale            |                   |
| Recurrence                   |                              | Recidief                     | Réccurrence                  |                   |
| Fecal material               | Feces                        | Fecaal materiaal             | Matériel fécal               |                   |
| Microbiome                   | Microbiota                   | Microbioom                   | Microbiome                   |                   |

\* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

### 3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

#### Lijst van de gebruikte afkortingen

|        |   |
|--------|---|
| AIDS   | <i>Acquired immune deficiency syndrome</i>                                  |
| ANSM   | Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé (France) |
| ATMP   | <i>Advanced therapy medicinal products</i>                                  |
| BMI    | Body-mass index   |
| CD4    | <i>Cluster of differentiation 4</i>   |
| CDC    | <i>Centers for Disease Control and Prevention'</i>                          |
| CMV    | Cytomegalovirus   |
| CDAC   | <i>Clostridium difficile-associated colitis</i>                             |
| CVS    | Chronisch vermoeidheidssyndroom   |
| EBV    | Epstein-Barr Virus  |
| EFSA   | Europese Autoriteit voor voedselveiligheid                                  |
| EMA    | <i>European Medicines Agency</i>  |
| EOV    | Ernstig ongewenst voorval   |
| EOB    | Ernstige ongewenste bijwerking  |
| EU     | Europese Unie   |
| FAGG   | Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten             |
| FDA    | <i>Food and Drug Administration</i>   |
| GI     | Gastro-intestinaal  |
| GMP    | <i>Good manufacturing practices</i>   |
| HBc    | <i>Hepatitis B core</i>   |
| HBsAg  | Hepatitis B surface antigeen  |
| HBV    | Hepatitis B virus   |
| HCV    | Hepatitis C virus   |
| HGR    | Hoge Gezondheidsraad  |
| HIV    | Human immunodeficiency virus  |
| HTLV   | <i>Human T-cell lymphotropic virus</i> (Humaan T-cel lymfotropisch virus)   |
| IBD    | <i>Inflammatory bowel disease</i>   |
| IBS    | <i>Irritable bowel syndrome</i>   |
| ICCBBA | <i>International Council for Commonality in Blood Banking Automation</i>    |
| iFOBT  | <i>Immunological Fecal Occult Blood Test</i>                                |
| IND    | <i>Investigational New Drug</i>   |
| ISBT   | <i>International Society of Blood Transfusion</i>                           |
| LAF    | <i>Laminar air flow</i>   |
| MLM    | Menselijk lichaamsmateriaal   |
| NICE   | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>                |
| PCR    | <i>Polymerase chain reaction</i>  |
| NAT    | <i>Nucleic acid amplification test</i>                                      |
| NIH    | <i>National Institutes of Health</i>  |
| RIZIV  | Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering                     |
| vCJD   | <i>Variant Creutzfeldt-Jakob disease</i>                                    |
| VS     | Verenigde Staten  |
| WHO    | <i>World Health Organization</i>  |
| WIV    | Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid                                  |

### 3.1 Methodologie

Na het bestuderen van de aanvraag bepaalden het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises. De experts van de groep hebben een algemene belangenverklaring en een ad-hocverklaring ingediend en de Commissie voor Deontologie heeft het mogelijke risico op belangenconflicten beoordeeld.

Om de vraag te beantwoorden werd een ad-hocwerkgroep opgericht, bestaande uit experts in de volgende disciplines: gastro-enterologie, pediatrie, infectiologie, de praktijk van fecale transplantatie, microbiologie, ziekenhuishygiëne, parasitologie, psychologie, de praktijk van banken voor menselijk lichaamsmateriaal (MLM).

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur en het oordeel van de experts.

Na de goedkeuring van het ontwerpadvies door de ad hoc werkgroep heeft het College als laatste instantie, het advies gevalideerd.

### 3.2 Terminologie

**Microbiota** : het geheel van commensale, symbiotische en pathogene micro-organismen aanwezig in ons lichaam (Lederberg & McCrayt. 2001).

**Microbioom** : geheel van genetisch materiaal eigen aan de microbiota.

**Fecaal materiaal** : alle materiaal afgeleid van de feces.

**Fecale microbiota transplantatie** : het overbrengen van een fecale suspensie, inclusief microbiota, van een donor naar een acceptor.

**Fecale suspensie** : geheel van microbiota, afvalstoffen en metabolieten dat bekomen wordt door feces te vermengen met steriele vloeistoffen.

**Feces** : Het grootste deel van het gewicht van feces bestaat uit water. Het overige deel is samengesteld uit vast materiaal dat als volgt samengesteld is : onverteerde vezels en vast geworden secreten van de gastro-intestinale tractus (30 %), bacteriën (30 %), vet (10 – 20 %), anorganisch materiaal (10 -20 %) en eiwitten (2 – 3 %). Bij de mens bevat de ontlasting afgeschilferde darmwandcellen (tot 10 g per dag).

**Validatie** aan de hand van documentatie met een hoge mate van zekerheid vastleggen dat een bepaald proces, aan de hand van standaardpraktijkvoorschriften, een bepaald uitrustingsstuk, een bepaalde omgeving op constante wijze leidt tot een product dat aan de daarvoor van tevoren vastgelegde specificaties en kwaliteitskenmerken voldoet. Een proces wordt gevalideerd om de doeltreffendheid van een systeem voor het beoogde gebruik te evalueren.



### 3.3 Uitwerking

#### 3.3.1. Inleiding

##### 3.3.1.1. Menselijke darmmicrobiota

Menselijke darmmicrobiota zijn een geheel van micro-organismen waarvan de samenstelling nog onvolledig gedefinieerd blijft (enkel ongeveer 30 % van de micro-organismen die er deel van uitmaken zijn gekarakteriseerd). De microbiële diversiteit wordt op dit ogenblik geschat op ongeveer  $10^3$  bacteriesoorten die samen de dominante darmmicrobiota vormen van een volwassen individu met een rijkdom aan  $10^{14}$  bacteriën, wat neerkomt op een bacterieel genoom van ongeveer  $10^8$  genen, hetzij 100 tot 150 maal het menselijk genoom (ANSM, 2014; Turnbaugh et al., 2009; Qin et al., 2010).

Bij de geboorte is de darm steriel, daarna volgt vanaf de eerste levensdagen de kolonisatie en vindt de evolutie plaats naar een unieke individuele samenstelling van microbiota. Elke persoon bezit relatief verwante bacteriën wat betreft de soorten, maar de exacte samenstelling van de microbiota (soorten, verhoudingen) is grotendeels (ongeveer  $\frac{2}{3}$  van de soorten) eigen aan de gastheer. De menselijke darmmicrobiota vormen een heel gediversifieerd, complex ecosysteem dat voor elk individu specifiek is (ANSM, 2014).

In fysiologische situaties kunnen we de algemene samenstelling van microbiota als vrij stabiel beschouwen. Er is geen raciaal of etnisch onderscheid. De voeding beïnvloedt de algemene samenstelling van de microbiota niet, buiten bij de jonge zuigeling waar de samenstelling duidelijk verschilt bij een exclusief borstgevoede zuigeling of een zuigeling die een standaard zuigelingenflesvoeding krijgt. De eerste kolonisatie wordt ook bepaald door de geboorte, vaginaal versus keizersnede (Biasucci et al., 2010; Grönlund et al., 1999; Mackie et al., 1999; Penders et al., 2006). Er is weinig gekend over de impact van deze eerste kolonisatie op de samenstelling van het gastro-intestinaal (GI) microbiom op latere leeftijd. Een doorheen het leven matig antibioticagebruik beïnvloedt de algemene samenstelling niet. Bepaalde studies hebben aangetoond dat telkens er een antibioticum wordt voorgeschreven de microbiota gedurende een periode van 3 tot 6 maanden verstoord worden, waarop een nieuw evenwicht volgt (dat niet noodzakelijk hetzelfde is als dat van ervoor (Dethlefsen et al., 2008; Jernberg et al., 2007).

In bepaalde pathologische situaties wordt het evenwicht van de microbiota verstoord, wijzigt de samenstelling ervan en is er een verlies aan diversiteit. Een **dysbiose** van darmmicrobiota kan bijgevolg optreden als een voorbeschikkende of etiologische factor voor bepaalde ziekten (*Clostridium difficile*, *Inflammatory bowel disease* (IBD), enzovoort) (Adamu et al., 2013; Frank et al., 2007; Gevers et al., 2014; Hevia et al., 2014; Jalanka-Tuovinen et al., 2014; Jeffery et al., 2012; Joossens et al., 2011; Machiels et al., 2014; Pham & Lawley., 2014; Rajilić-Stojanović et al., 2011; Sobhani et al., 2013; Williams et al., 2011). De term “dysbiose” kan evenwel niet uniform gedefinieerd en/of gekwantificeerd worden. Daarom kan bij het aantreffen van een dysbiose in een bepaald ziektebeeld niet een absolute causal rol van de dysbiose met betrekking tot het ziektebeeld geponeerd worden.

### 3.3.1.2. Transplantatie van fecaal materiaal

De transplantatie van fecaal materiaal bestaat erin om de stoelgang van een gezonde donor in te brengen in het spijsverteringskanaal van een patiënt-ontvanger om de aangetaste darmmicrobiota van de gastheer opnieuw in evenwicht te brengen (ANSM, 2014).

In de geschiedenis van de menselijke en dierlijke geneeskunde vinden we sporen terug van gelijkaardige aanpakken (Eiseman et al., 1958; Zhang et al., 2012). Vandaag wekt deze therapeutische aanpak steeds meer belangstelling op en meerdere studies hebben bemoedigende, maar evenwel beperkte resultaten aangetoond (500 - 700 patiënten, vermeld in de literatuur: Aroniadis & Brandt, 2013; Bakken et al., 2011; Cammarota et al., 2014; Rohlke & Stollman, 2012; van Nood et al., 2013).

### 3.3.1.3. Standaardisatie van transplantatie van fecaal materiaal

De analyse van de literatuur toont een duidelijk gebrek aan standaardisatie aan. Een standaardisatie van deze therapeutische aanpak zou toelaten om optimale veiligheidsomstandigheden te garanderen voor de ontvanger, maar vergemakkelijkt ook het interpreteren van de resultaten van klinische studies. Bij om het even welke behandeling moet de veiligheid van de patiënten (donoren en ontvangers) gegarandeerd worden. Een belangrijk aspect van dit advies is het aanbevelen van een standaardisatie.

Bepaalde selectiecriteria zouden weliswaar kunnen verschillen naargelang de therapeutische aanpak, net zoals de toedieningswegen van dit fecaal materiaal kunnen verschillen naargelang de indicatie. Het plaatsen van deze variaties en afwijkingen van de standaardisatie in de context van een klinische studie maakt de documentatie ervan mogelijk.

### 3.3.1.4. De toekomst van transplantatie van fecaal materiaal

Hoewel de toepassing van de transplantatie van fecaal materiaal bij *Clostridium difficile-associated colitis* (CDAC) de kansen op therapeutisch succes significant verhoogt (> 90 %), is het grote nadeel de slecht-gekaracteriseerde microbiële samenstelling van het transplantatiemateriaal.

Het is quasi onmogelijk het donormateriaal te controleren op alle mogelijke pathogene bacteriën of virussen. Daarnaast kan de hoge diversiteit aan bacteriën in het donormateriaal een ongekende hoeveelheid antibioticumresistentie- of virulentiegenen bevatten. Hierdoor is er een risico op ziekte-overdracht of overdracht van problematisch genetisch materiaal wat heel wat vragen doet rijzen over de toekomst van fecale transplantatie, zeker in de context van andere aandoeningen zoals inflammatoir darmlijden, obesitas en het prikkelbaredarmsyndroom. Zeker bij aandoeningen waar de functie van de epitheliale darmbarrière zelf in het gedrang komt, werden reeds verscheidene gevallen van koortsoptreden en ziekte-overdracht beschreven (Aas et al., 2003; Angelberger et al., 2013; de Leon et al., 2013).

Zelfs als het werkingsmechanisme onbekend is, veronderstelt men dat enkel de micro-organismen verantwoordelijk zijn voor het therapeutisch succes van de transplantatie van fecaal materiaal. Dit werd echter nog niet wetenschappelijk bewezen. Om de eventuele negatieve effecten van de transplantatie te vermijden, werken verschillende instellingen en bedrijven aan

alternatieve producten die bestaan uit een mengsel van bacteriën die in het laboratorium werden opgekweekt (Smith et al., 2014). Het principe is vrij gelijkaardig aan een probioticum met dat verschil dat de diversiteit aan bacteriën veel hoger is en dat de fylogenetische oorsprong van de gebruikte bacteriën helemaal niet overeenkomt met deze van de klassieke melkzuurbacteriën waartoe de meeste bacteriële probiotica behoren. De eerste wetenschappelijke publicatie over deze aanpak dateert van begin 2013 (Petrof et al., 2013) en beschrijft de succesvolle behandeling van CDAC-patiënten met een "product" dat 33 verschillende bacteriën bevat. Daarnaast zijn er reeds een aantal bedrijven die via orale weg een op microbiota gebaseerd therapeutisch middel hebben toegediend in fase I/II klinische trials en waarbij een genezingspercentage van 97 % werd bereikt bij CDAC (2014 *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*) (Fox, 2014). Het concept van dergelijke producten is vrij gelijkaardig aan dat van fecale transplantatie. Het baseert zich op het binnenbrengen van een grote diversiteit aan fylogenetisch verschillende bacteriën waardoor het natuurlijk ecosysteem in de darm zich zou herstellen. Het onderscheidt zich echter van de klassieke fecale transplantatie door de perfect gekarakteriseerde bacteriële samenstelling waardoor risicofactoren van ongekende oorsprong geëlimineerd worden. Dergelijke producten worden vaak omschreven als de toekomstige generatie van probiotica. Een doorgedreven risicobeoordeling op de individuele stammen in het probiotisch product lijkt echter aangewezen.

Een gelijkaardige productontwikkeling heeft zich afgespeeld in het domein van de gezondheid van voornamelijk productiedieren (veeteelt). Al meer dan 20 jaar worden producten getest die vervaardigd zijn uit dierlijke fecaliën die vrij zijn van specifieke pathogene micro-organismen. Zo ontstonden er commerciële producten die meer bepaald gebruikt worden om de initiële spijsverteringsmicrobiota bij gevogelte samen te stellen, bedoeld om ze te beschermen tegen infectie door pathogene agentia of om de zoötechnische prestaties te verhogen (Kerr et al., 2013). Steeds meer richt de sector zich op het selecteren van een cocktail van stammen van digestieve oorsprong dan op niet-gedefinieerde microbiële populaties omwille van de reproduceerbaarheid en de veiligheid (Bhaskaran et al., 2011; Kerr et al., 2013). In Europa wordt het vergunnen van dergelijke producten wettelijk bepaald door verordening EG nr. 1831/2003 betreffende toevoegingsmiddelen voor diervoeding en de uitvoeringsbepalingen. Hierin wordt een wetenschappelijk onderzoek van de aanvragen door de Europese Autoriteit voor voedselveiligheid vereist (EFSA) (EU, 2003 ; EU, 2008).

De evolutie betreft eveneens de toedieningsweg en dus de formulering van dit type transplantaat. In oktober 2014 hebben Youngster et al. een studie gepubliceerd waarin 20 patiënten met een recidiverende *Clostridium difficile*-infectie behandeld werden door hen capsules toe te dienen met voorheen bevroren fecaal materiaal van niet-verwante donoren. De resultaten zijn, hoewel het een kleine cohortes van patiënten betreft, bemoedigend gebleken.

Transplantatie van fecaal materiaal kent een grote dynamiek en wordt momenteel overwogen voor andere aandoeningen, maar - mede door het gebrek aan een specifiek werkingsmechanisme en gebrek aan gestandaardiseerde protocollen – wordt gezocht naar alternatieven waarbij wordt gewerkt met goed gekarakteriseerde microbiële mengsels. Hoewel dergelijke alternatieven momenteel nog in de kinderschoenen staan, zullen in de toekomst ook hiervan de risicofactoren moeten worden geëvalueerd en naast die van fecale transplantatie moeten worden geplaatst.

### 3.3.2. Geneesmiddel of menselijk lichaamsmateriaal

Bij de voorbereiding van dit advies werd een analyse gemaakt van wat op het terrein gebeurt en van de literatuur om bepaalde aspecten in de praktijk van de transplantatie van fecaal materiaal te documenteren. Om omstandig te kunnen antwoorden op de gestelde vragen werd het opportuun geacht om de laatste vraag eerst te beantwoorden, namelijk of het transplantaat al dan niet als een geneesmiddel moet worden beschouwd.

#### 3.3.2.1. Regelgevingen

De wet op de geneesmiddelen van 25 maart 1964 definieert een geneesmiddel als “elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij mens of dier. Eveneens een geneesmiddel is elke enkelvoudige of samengestelde substantie die bestemd is om aan mens of dier te worden toegediend ten einde een medische diagnose te stellen of om organische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen”.

Sindsdien trad op 19 december 2008 de wet in werking inzake het verkrijgen en het gebruik van MLM met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek. Hierin wordt de risicobeoordeling uiteengezet en alle te ondernemen acties om het risico op besmetting te vermijden van het MLM dat bij een donor werd verkregen. Deze aspecten staan niet in de wet van 25 maart 1964. De wet van 19 december 2008 is dus van toepassing in het kader van deze praktijk en definieert ‘menselijk lichaamsmateriaal’ als “elk biologisch lichaamsmateriaal, met inbegrip van menselijke weefsels en cellen, gameten, embryo’s, foetussen, evenals de substanties die eruit worden onttrokken, welke ook hun graad van bewerking is” (Art 2.1°). Fecaal materiaal is deels samengesteld uit lichaamsvreemde substanties (voeding, afbraakproducten van geneesmiddelen, enz.) en substanties afkomstig van het menselijk lichaam zelf. Het materiaal afkomstig van menselijk lichaam bestaat uit secreten zoals bijvoorbeeld slijm, zuur uit de maag en gal uit de lever; uit afgeschilferde cellen van de gastro-intestinale tractus, die weliswaar overwegend dood zijn, en afbraakproducten bijvoorbeeld afkomstig van eigen eiwitten. De definitie gehanteerd in de wet laat toe om fecaal materiaal als MLM te beschouwen (Wet, 2008). Dit veronderstelt evenwel een aanpassing van de regelgeving. In de wet van 19-12-2008 wordt namelijk expliciet gesteld dat deze wet niet van toepassing is op o.a. stoelgang. Om redenen van volksgezondheid, zou dit in overweging genomen dienen te worden.

Volgens het standpunt van het Europees Parlement van 25 april 2007 gelden de volgende definities:

a) onder “**geneesmiddel voor geavanceerde therapie**” wordt verstaan elk van de volgende geneesmiddelen voor menselijk gebruik:

- een geneesmiddel voor genterapie, als gedefinieerd in bijlage I, deel IV, bij Richtlijn 2001/83/EG,
- een geneesmiddel voor somatische celtherapie, als gedefinieerd in bijlage I, deel IV, bij Richtlijn 2001/83/EG,
- een weefselmanipulatieproduct, als gedefinieerd onder b);

b) onder “**weefselmanipulatieproduct**” wordt verstaan een product dat:

- geheel of gedeeltelijk uit gemanipuleerde cellen of weefsels bestaat, en
- wordt aangediend als hebbende eigenschappen om menselijk weefsel te regenereren, te herstellen of te vervangen of daarvoor bij de mens wordt gebruikt dan wel aan de mens wordt toegediend.

Een weefselmanipulatieproduct kan cellen of weefsels van menselijke of dierlijke oorsprong of beide bevatten. De cellen of weefsels kunnen levensvatbaar of niet-levensvatbaar zijn. Het kan ook aanvullende stoffen bevatten, zoals cellulaire producten, biomoleculen, biomaterialen, chemische stoffen, scaffolds of matrices.

Producten die niet-levensvatbare menselijke of dierlijke cellen en/of weefsels bevatten dan wel geheel daarvan zijn vervaardigd, die geen levensvatbare cellen of weefsels bevatten en die niet voornamelijk een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect bewerkstelligen, vallen niet onder deze definitie;

c) **cellen of weefsels** worden beschouwd als zijnde „**gemanipuleerd**” wanneer zij aan ten minste een van de volgende voorwaarden voldoen:

- de cellen of weefsels zijn wezenlijk gemanipuleerd, waarbij hun voor de beoogde regeneratie, reparatie of vervanging relevante biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen zijn verwezenlijkt. Met name de in de bijlage I opgesomde manipulaties worden niet beschouwd als wezenlijke manipulaties;
- de cellen of weefsels zijn niet bestemd om bij de ontvanger voor dezelfde essentiële functie(s) te worden gebruikt als die waarvoor zij bij de donor dienden.

In bijlage 1 van dit document worden de bedoelde manipulaties in artikel 2, lid 1, onder c), eerste streepje gedefinieerd:

- snijden;
- malen;
- vormen;
- centrifugeren;
- onderdompelen in antibiotische of antimicrobiële oplossingen;
- steriliseren;
- bestralen;
- scheiden, concentreren of reinigen van cellen;
- filtreren;
- lyofiliseren;
- invriezen;
- cryopreserveren;
- vitrificeren.

### 3.3.2.2. Standpunt van andere landen

Naargelang het land is er een verschil in het statuut van fecaal materiaal en dus ook wat betreft het wetgevend kader en de regelgevende context.

#### De Verenigde Staten (VS)

Dit land heeft de langst durende discussie over dit onderwerp gehad en heeft zijn standpunt over de jaren herhaaldelijk herzien. De *Food and Drug Administration* (FDA) heeft in eerste instantie de transplantatie van fecaal materiaal verboden. In tweede instantie werd het product als een experimenteel geneesmiddel beschouwd op voorwaarde dat de toepassing ervan geregistreerd werd in een centrale gegevensbank of in een gecontroleerde studie wordt opgenomen.

In mei 2013 kondigde de Amerikaanse FDA aan dat het fecaal materiaal zou reguleren als geneesmiddel (medicinaal product in de Europese Unie (EU)). Deze classificatie zou betekenen dat artsen een tijdrovende en kostelijke *Investigational New Drug* (IND) aanvraag zouden moeten indienen alvorens over te kunnen gaan tot de transplantatie van fecaal materiaal. De FDA redeneerde dat deze eis de transplantatie veiliger zou maken door het verstrekken van toezicht en standaardisatie aan deze therapie en, uiteindelijk, de ontwikkeling van commerciële geneesmiddelen voor de transplantatie van fecaal materiaal zou stimuleren. Fecaal materiaal is echter sterk verschillend van conventionele geneesmiddelen, die onder gecontroleerde omstandigheden worden geproduceerd met consistente, bekende ingrediënten. Het materiaal is een variabel, complex mengsel van microben, metaboliëten, voedingsresten en menselijke cellen en kan dus niet voldoen aan de strenge normen die op conventionele geneesmiddelen van toepassing zijn. Het fecaal transplantatiemateriaal is ook overal verkrijgbaar; het is afkomstig van gezonde vrijwilligers, in plaats van chemische fabrieken of gecontroleerde celculturen.

Tijdens een openbare bijeenkomst, ingericht door de FDA en de Amerikaanse *National Institutes of Health* (NIH), hebben patiënten, artsen, vertegenwoordigers van de *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en diverse professionele medische verenigingen hun bezorgdheid geuit over het beperken van de toegang tot de transplantatie van fecaal materiaal voor steeds vaker voorkomende *Clostridium difficile*-infecties. Zes weken later herzag de FDA haar positie. Het agentschap besliste dat, voor het ogenblik, de IND eis voor terugkerende *Clostridium difficile*-infecties niet zou afgedwongen worden. Deze uitzondering maakt het vandaag in de VS mogelijk om aan bepaalde patiënten de transplantatie aan te bieden met weliswaar een beperkte kwaliteitscontrole.

De status van de transplantatie van fecaal materiaal op lange termijn in de VS is echter onzeker en de discussie over de te gebruiken terminologie is volop aan de gang (transplantatie versus *microbial restoration therapy*). Er gaan nu in de VS stemmen op om fecaal materiaal als menselijk weefsel in te delen (waarvoor zowel in de VS als in de EU een aangepast wettelijk kader bestaat), of om voor deze 'producten' een specifiek kader te ontwerpen net zoals voor bloedderivaten en MLM. Dit zou een brede toegang tot veilige producten kunnen verzekeren, en wetenschappelijk onderzoek vergemakkelijken (FDA, 2014; Smith et al., 2014).

#### Frankrijk

Het *Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé* (ANSM) beschouwt het product als een geneesmiddel bij één enkele indicatie. Hierbij wordt gesteund op de volgende definitie van een geneesmiddel overeenkomstig artikel L. 5111-1 in het Wetboek van

Volksgezondheid: "elke enkelvoudige of samengestelde substantie aangediend als hebbende curatieve of preventieve eigenschappen met betrekking tot ziekten bij mens of dier, alsook elke enkelvoudige of samengestelde substantie die aan mens of dier toegediend kan worden ten einde een medische diagnose te stellen of om fysiologische functies bij mens of dier te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen [...]". Het is echter vanzelfsprekend dat er een bijzondere aandacht moet uitgaan naar het aspect van de donatie – dat vreemd is aan het domein van geneesmiddelen en volledig valt onder dat van de transplantatie van weefsels en cellen (ANSM, 2014).

### **Verenigd Koninkrijk**

In het Verenigd Koninkrijk draait de discussie vooral rond de terminologie, maar niet om het procedé. Het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) is van oordeel dat het strikt genomen niet om een transplantatie gaat, maar aanvaardt deze term aangezien de benaming "fecale transplantatie" internationaal aanvaard is.

### **Europa**

Het *European Medicines Agency* (EMA) heeft nog geen standpunt ingenomen.

Het probleem van de classificatie van fecale transplantatie werd ook besproken op EU niveau, meer bepaald op de vergaderingen van de "*competent authorities for tissues and cells*": [http://ec.europa.eu/health/blood\\_tissues\\_organs/events/index\\_en.htm#anchor2](http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organs/events/index_en.htm#anchor2)

In het verslag van de vergadering van 2-3/06/14 (punt 3.6.2) wordt aangegeven dat het advies van de juridische dienst van de commissie zal geraadpleegd worden. Het lijkt aangewezen de outcome van de bespreking op EU niveau nauw op te volgen.

### ***International Council for Commonality in Blood Banking Automation***

De *International Council for Commonality in Blood Banking Automation* (ICCBBA<sup>1</sup>) heeft op 26 september 2013 duidelijk gesteld dat het materiaal gebruikt voor fecale transplantatie, een medisch product is van humane origine dat geïdentificeerd moet worden conform ISBT128 (*International Society of Blood Transfusion*). ISBT128 is de wereldstandaard voor de identificatie, etikettering en informatieverwerking van menselijk(e) bloed, cellen, weefsels en organen dat internationaal gebruikt wordt. Hieruit blijkt een duidelijke keuze voor "weefsel".

---

<sup>1</sup> *ICCBBA is an international standards organization responsible for the management and development of the ISBT 128 Standard, it is a not-for-profit nongovernmental organization in official relations with the World Health Organization.*

### **Conclusie van de HGR**

Gezien de huidige stand van de wetenschap en de klinische toepassing, naast de huidige wetgeving en na analyse van de standpunten van andere landen, beschouwt de HGR **fecaal materiaal** als MLM. De regelgeving voor MLM alsook de aanbevelingen van de HGR (HGR 8716; 2013) moeten bijgevolg op de transplantatie van fecaal materiaal worden toegepast.

In de toekomst kunnen fecale microbiota mogelijk als een geneesmiddel worden beschouwd wanneer de toedieningsvormen evolueren naar een specifiek product, vanuit het oogpunt van het werkzame bestanddeel (selectie en kweek van specifieke bacteriën) of naar een vorm die de industriële vervaardiging ervan mogelijk maakt. Op dit ogenblik is dit niet het geval.



### 3.3.3. Indicaties /contra-indicaties

#### 3.3.3.1. Indicaties

Op dit ogenblik is de enige indicatie die op een zekere wetenschappelijk evidentie steunt de behandeling van recidiverende of ongevoelige *Clostridium difficile*-infecties (zie tabel 1).

De *Clostridium difficile*-infecties (en vooral de recidiverende of die ongevoelig voor een conventionele antibioticabehandeling) zijn een van de meest bestudeerde pathologieën. Het betreft een model van een gewijzigde ecologie van de microbiota door meestal iatrogene factoren (antibiotica) (ANSM 2014; NICE, 2014).

In recente internationale aanbevelingen wordt deze behandeling voorgesteld bij multirecidiverende *Clostridium difficile*-infecties (graad A1) (ANSM, 2014; Bakken et al., 2011; Debast et al., 2014; NICE, 2014).

**Tabel 1.** Indicaties voor een transplantatie van fecaal materiaal bij *Clostridium difficile*-infecties (Holvoet et al., 2014; Moore et al., 2014).

|   |  |
|---|--|
| 1 | Recidiverende <i>Clostridium difficile</i> -infecties  |
|   | Na herhaaldelijke recidieven*  |
| 2 | Ongevoelige <i>Clostridium difficile</i> -infectie   |
|   | Niet reagerend op een geschikte antibioticatherapie van ten minste 7 dagen (Vancomycine, metronidazole, fidaxomicin) |
| 3 | Ernstige <i>Clostridium difficile</i> -infectie  |
|   | Niet reagerend op antibioticatherapie binnen de 48 uur en de gezondheidstoestand verergert                           |

De definitie van ernstige infectie en de kenmerken zijn opgenomen in bijlage 1 van dit advies

\*In het geval van recidiverende *Clostridium difficile* infecties is er geen duidelijke wetenschappelijke evidentie over het aantal nodige recidieven vooraleer fecale transplantatie moet worden overwogen (Bagdarsarian, 2015). Er zijn immers geen rechtstreeks vergelijkende studies voorhanden en in de meeste studies die tot nu toe gebeurd zijn is er een grote variabiliteit in het aantal gehanteerde recidieven (reikend van 1 recidief tot 9) (Cammarota et al, 2014). In de meest recente guidelines wordt momenteel aangeraden om vanaf het derde recidief transplantatie van fecaal materiaal als behandeling in overweging te nemen (Surawicz et al. 2013 ; Brandt., 2011). Daartegenover staat dat een recente gezondheidseconomische studie oordeelde dat fecale transplantatie via colonoscopie kosteneffectiever is na een eerste recidief dan behandeling met vancomycine (Konijeti et al, 2014). De beslissing om over te gaan tot fecale transplantatie bij recidiverende *Clostridium difficile* infecties zal dus in belangrijke mate afhangen van de voorkeur van de behandelende arts in samenspraak met de patiënt, maar dient steeds overwogen te worden vanaf de derde episode.

De gastro-enteroloog of een pediatr met specifieke competenties in gastro-enterologie en/of infectioloog stelt de indicatie voor de transplantatie van fecaal materiaal in overleg met de microbioloog. Bij ernstige infectie met *Clostridium difficile* (dreigend toxisch megacolon) wordt ook de chirurg geraadpleegd. De besluitvorming wordt gedocumenteerd in het medisch dossier.

In het geval van een ernstige *Clostridium difficile*-infectie (3e situatie) is de transplantatie dringend. Het dringende karakter, in dit precieze geval, brengt logistieke en operationele problemen met zich mee en vereist gestandaardiseerde methodes voor de selectie, wegneming en transplantatie. Voorts tonen deze dringende gevallen het belang/het nut van banken voor fecaal materiaal aan.

Voor elke andere indicatie buiten de drie beschreven klinische situaties voor *Clostridium difficile* beschikt men slechts over de preliminaire wetenschappelijke gegevens wat betekent dat de toepassing enkel in het kader van een klinische studie mag gebeuren (wetenschappelijk onderzoek goedgekeurd door een ethisch comité). Andere pathologieën (gekenmerkt door een dysbiose) die mogelijke indicaties vormen, zijn bijvoorbeeld chronisch inflammatoir darmlijden (IBD), functionele darmstoornissen, obesitas, stofwisselingsziekten en auto-immuunziekten, neuropsychiatrische stoornissen (ANSM, 2014; Aroniadis et al., 2014) en autisme (Aroniadis et al., 2013; Holvoet et al., 2014). Het gaat voornamelijk om klinische studies van beperkte omvang, doorgaans niet gecontroleerd of meldingen van alleenstaande gevallen (*case reports*). Deze therapeutische aanpakken zitten op dit ogenblik dus nog steeds in een experimentele fase (Jalanka-Tuovinen et al., 2014; Jeffery et al., 2011; Joossens et al., 2011; Machiels et al., 2014; Pham & Lawley, 2014; Rajilić-Stojanović et al., 2011; Sobhani et al., 2013; Williams et al., 2011).

De transplantatie van fecaal materiaal zou mogelijk ook van belang kunnen zijn in bepaalde niet-pathologische contexten, zoals het gezond dragerschap van potentiële pathogene bacteriën (ANSM, 2014). Op dit moment is hier geen wetenschappelijke bewijsvoering voor.

### 3.3.3.2. Contra-indicaties.

Volgens de huidige kennis lijken er geen absolute contra-indicaties te zijn voor de transplantatie van fecaal materiaal (ANSM, 2014). Een aantal relatieve contra-indicaties moeten daarentegen de aandacht van de geneesheer opeisen (Bakken et al., 2014).

Men dient steeds op individuele basis het risico af te wegen tegenover het potentiële voordeel van een fecaal materiaal transplantatie.

- Sterk gedaalde immuniteit (recente chemotherapie, immunosuppressieve medicatie, neutropenie < 1000/ $\mu$ l, HIV<sup>2</sup> met CD4<sup>3</sup> < 250, recente beenmergtransplantatie, gedecompenseerde levercirrose, enz.). Indien bij een immuungecompromitteerde patiënt een fecaal materiaal transplantatie zal toegepast worden, dient op voorhand de serologische status m.b.t. cytomegalovirus (CMV) en Epstein-Barr Virus (EBV) bekend te zijn bij de patiënt/ontvanger.
- Zwangerschap. Indien bij een zwangere de fecaal materiaal transplantatie zal toegepast worden, dient op voorhand de serologische status m.b.t. CMV, EBV, Rubella bekend te zijn bij de patiënt/ontvanger (zwangere).

<sup>2</sup> HIV = *Human immunodeficiency virus*

<sup>3</sup> CD4 : differentiatiecluster 4

- Ernstige voedselallergie: bvb noten, schaaldieren, weekdieren, ect. dat in het voedsel van de donor kan aanwezig zijn. Eventueel voldoende venster laten tussen inname van het allergeen en donatie voor transplantatie.
- In geval van colonoscopie: dreigend toxisch megacolon. In deze gevallen verdient nasogastrische/duodenale/jejunale toediening de voorkeur.
- In geval van nasogastrische toediening: recidiverende aspiratie(pneumonie), vertraagde maaglediging,
- In geval van lavementen: sfincterdysfunctie kan de contacttijd bij de transplantatie van fecaal materiaal beïnvloeden.

Het valt echter op te merken dat bij een gebrek aan een duidelijk opgestelde risico-batenbalans deze aanpak moet worden voorbehouden voor ernstige of zeldzame situaties, bij mislukking van de conventionele behandeling en als er geen therapeutisch alternatief beschikbaar of geschikt is (ANSM, 2014).

Het is in deze zin wenselijk dat er informatie aan de patiënten-ontvangers wordt verstrekt over het experimentele karakter van deze behandeling en over de gekende en hypothetische risico's die hiermee gepaard gaan door middel van een schriftelijke geïnformeerde toestemming (ANSM, 2014) (Bijlage 2 – Geïnformeerde toestemming).

De bovenstaande risicofactoren en relatieve contra-indicaties mbt de patiënt en de keuze van het donormateriaal leiden dan ook tot de noodzaak dat de fecaal materiaal transplantaties in het ziekenhuis dienen plaats te vinden onder begeleiding van een arts. De bereiding, de bewaring en de uitvoering van fecaal materiaal transplantaten zonder enige medische begeleiding is ten stelligste af te raden. Een belangrijk aandachtspunt is de toenemende rol van video-websites en sociale media waar steeds meer informatie beschikbaar is om fecaal materiaal transplantaties in een thuisomgeving uit te voeren (Hart, 2014; Hohmann et al., 2014). Het gebrek aan microbiologische screening van stalen en de bereiding van fecaal materiaal suspensie door niet-gekwalificeerde personen zorgen voor potentiële (infectieuze) risico's (Hohmann et al., 2014).

### 3.3.4. Kwaliteits- en veiligheidsvoorwaarden van de donor

De donorselectiecriteria steunen op een analyse van de risico's bij het gebruik van fecaal materiaal. Indicatoren van deze risico's worden vastgesteld aan de hand van een lichamelijk onderzoek, de medische anamnese en de evaluatie van potentieel risicogedrag op infectieziekten, biologische tests en eventuele andere relevante onderzoeken.

De donor moet hiervan kennis nemen en het document voor de geïnformeerde toestemming ondertekenen (voorbeeld in bijlage 1) en een vragenlijst invullen (voorbeeld in bijlage 3).

In de huidige klinische situatie wordt gesteld dat de donatie binnen de 5 werkdagen na de screening moet gebeuren. Conform bestaande regelgeving moeten bij levende donoren de eerste serologische testen op het ogenblik van de donatie of bij gebrek hieraan binnen de 7 dagen na de donatie worden afgenomen. Wanneer er met vers fecaal materiaal gewerkt wordt laat het tijdsinterval tussen afname en transplantatie van het fecaal microbioom echter niet toe om de resultaten van deze screening tijdig te bekomen (cfr. 3.3.6.2. maximum 6 uur). De huidige situatie induceert een window-phase. Dit is een van de meest doorslaggevende argumenten om niet met vers maar met ingevroren fecaal materiaal te werken wat een correcte screening en een veilige behandeling mogelijk maakt. De HGR beveelt dus aan donatie via bank voor fecaal materiaal.

#### 3.3.4.1. Ideale donor

Volgens het ANSM van Frankrijk heeft de **ideale donor** voor fecaal materiaal het volgende profiel (aanpassing van het artikel van het ANSM, 2014):

- Leeftijd: 18 - 65 jaar\*
- *Body mass index* (BMI) < 30
- Geen chronische pathologie (bijvoorbeeld: IBD, *irritable bowel syndrome* (IBS), diabetes, obesitas, autisme, chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), enz.)
- Afwezigheid van een onderhoudsbehandeling met curatief doel
- Geen antibiotica-inname in de 3 maanden die voorafgaan aan de donatie
- Geen verblijf in het buitenland in risicogebieden in de 3 maanden die voorafgaan aan de donatie
- Geen residentie van meerdere jaren in een tropische regio
- Geen ziekenhuisopname in de 12 maanden die voorafgaan aan de donatie
- Geen spijsverteringsstoornissen type acute of chronische diarree in de 3 maanden die voorafgaan aan de donatie
- Geen voorgeschiedenis van tyfuskoorts
- Macroscopisch normaal uitzicht van de stoelgang
- Negatieve screening van infectieuze agentia (zie punt 3.2.3.2.)

\*Als de ontvangers kinderen zijn, wordt de fecaal materiaal transplantatie bij voorkeur uitgevoerd met donoren van eenzelfde leeftijd (*age-matched*). Er zijn hier niet echt wetenschappelijke bewijzen voor, maar toch is dit een courante praktijk rekening gehouden met de leeftijdsgebonden evolutie van de microbiota.

### 3.3.4.2. Familiale donatie/ niet-verwante allogene donatie

Op dit ogenblik is er een voorkeur voor de verwante donor die niet onder hetzelfde dak leeft; de donor moet niettemin altijd beoordeeld worden. In de praktijk kan het worden toegelaten dat de donor gekend is, maar niet verwant is.

Anonieme allogene donatie in een context van banken voor fecaal materiaal is technisch mogelijk en zou operationeel een aantal voordelen bieden evenals verhoogde kwaliteit en veiligheid.

### 3.3.4.3. Contra-indicaties

De uitsluitingscriteria voor donoren zijn gebaseerd op absolute en relatieve contra-indicaties (Bakken et al., 2011; bijlage 3).

Absolute contra-indicaties:

- Risico op infectieuze agentia
  - o gekende HIV, Hepatitis B virus (HBV), Hepatitis C virus (HCV) of *Human T-cell lymphotropic virus* (Humaan T-cel lymfotropisch virus) (HTLV)
  - o gekende blootstelling aan HIV en virale hepatitis (in de laatste 12 maanden)
  - o seksueel risicogedrag
  - o illegaal drugsgebruik
  - o piercing en tatoeage in de voorbije 6 maanden
  - o voorgeschiedenis of huidige in gevangenneming
  - o gekende overdraagbare ziekte
  - o risico op *Variant Creutzfeldt-Jakob disease* (vCJD)
  - o reis naar risicogebieden
  
- Gastro-intestinale comorbiditeiten:
  - o inflammatoir darmlijden
  - o chronische obstipatie
  - o chronische diarree
  - o IBS
  - o gastro-intestinale maligniteit
  - o colonpoliepen
  - o positieve *Immunological Fecal Occult Blood Test* (iFOBT).
  
- Factoren die inwerken op de samenstelling van de darmmicrobiota: antibioticagebruik de laatste 3 maand (Bakken et al., 2011) immunosuppressiva of chemotherapie in het verleden (zie bijlage 3).
  
- Bijkomende overwegingen specifiek voor de patiënt/ontvanger: inname van allergenen die potentieel gevaarlijk kunnen zijn voor de ontvanger (bv. noten)

De relatieve contra-indicaties zijn de volgende : (Bakken et al., 2011):

- obesitas en metabool syndroom
- gastro-intestinale chirurgie (bv. *gastric bypass*)
- auto-immuunziekten (multiple sclerose, bindweefselziekten)
- atopie (eczeem, astma)

- CVS, fibromyalgie
- 1ste graadsverwant van iemand met GI maligniteit.

### 3.3.4.4. Serologische testen

Het ANSM stelt een lijst voor met op te sporen infectieuze agentia bij donoren (aanpassing van het artikel van het ANSM, 2014).

#### A. Algemeen (HGR 8716, 2013)

- De gebruikte serologische tests zijn medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek met de CE-markering of die hiertoe gevalideerd zijn. Deze tests worden in een hiervoor erkend laboratorium verricht.
- De biologische onderzoeken gebeuren op een bloedstaal van de donor.
- Een bloedstaal met een hemodilutie hoger dan 50 % wordt afgekeurd (behalve in geval van hiertoe gevalideerde onderzoekstechniek). Er wordt gebruik gemaakt van een algoritme om deze hemodilutie te evalueren.
- Het is wenselijk om in het kader van allogene donatie, serum en/of plasma in een serotheek op te slaan om de serologische tests en/of nucleïnezuur amplificatie test (NAT) te kunnen aanvullen indien later nodig.

#### B. Minimale vereisten inzake serologische tests

In een ideale situatie, zoals het oprichten van een bank, beveelt de HGR aan om de onderstaande tests uit te voeren. Wanneer met transplant van vers (niet ingevroren) fecaal materiaal gewerkt wordt is het mogelijk dat om logistieke en operationele redenen een aantal moeilijkheden ontstaan. Het blijft evenwel de verantwoordelijkheid van de behandelde arts de maximale veiligheid van de receptor te garanderen.

Tabel 2. Serologische testen

|                       | BLOED   |
|-----------------------|---|
| Bacterie              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Treponema pallidum</i></li> </ul>   |
| Virus                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV<sup>1</sup></li> <li>• HTLV</li> <li>• Virus hepatitis A (IgM), B<sup>1</sup> en C<sup>1</sup></li> <li>• CMV / EBV<sup>2</sup></li> </ul> |
| Parasite <sup>3</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Strongyloides stercoralis</i><sup>3</sup></li> </ul>  |

1. Bij voorkeur screening van virussen (PCR) naast het serologisch onderzoek

2. Enkel om na te gaan of er geen serodiscordantie met de ontvanger is (immuungecompromitteerde ontvanger, zwangere vrouw)

3. Facultatief onderzoek: enkel als de anamnese van de donor dit rechtvaardigt (terugkeer uit risicogebied).

- **anti-HIV1 en 2:** een positieve test is een reden tot uitsluiting.
- **HBs Ag:**<sup>4</sup> een positieve test is een reden tot uitsluiting.
- **anti-HBc:** als de HBs Agtest negatief is en de anti-HBc<sup>5</sup> positief wordt een anti-HBs bepaald. Is deze laatste test ook positief, dan kan men aannemen dat de donor hersteld is van een vroegere infectie. Is de anti-HBs daarentegen negatief of twijfelachtig dan dient men de donor te verwerpen.
- **anti-HCV:** een positieve test is een reden tot uitsluiting.

In de actuele praktijk van transplantatie van fecaal materiaal, zijn de wetenschappelijke gegevens en die uit de literatuur beperkt. De bovenstaande lijsten kunnen als uitgangspunt dienen, maar een individuele beoordeling van de donor blijft het beste criterium voor donorselectie. De beoordeling kan gemaakt worden op basis van een vragenlijst, de anamnese van de donor en op basis van de analyseresultaten (Bijlage 3).

#### 3.3.4.5. Controle van het fecaal materiaal

Net zoals voor de serologische test (cfr.3.3.4.) beveelt de HGR aan, in een ideale situatie om de onderstaande tests uit te voeren. Wederom wanneer er met vers fecaal materiaal gewerkt wordt laat het tijdsinterval tussen afname en transplantatie van het fecaal microbiom echter niet toe om de resultaten van deze testing tijdig te bekomen (cfr. 3.3.6.2. maximum 6 uur). Dit is een van de meest doorslaggevendende argumenten om niet met vers maar met ingevroren fecaal materiaal te werken wat een correcte controle en een veilige behandeling mogelijk maakt. De HGR beveelt dus aan donatie via bank voor fecaal materiaal.

Wanneer een grondig nazicht van het fecaal materiaal wegens logistieke en operationele redenen echter niet mogelijk is, is het onderzoek van bepaalde pathogenen facultatief. De behandelende arts dient dan evenwel een grondige risico beoordeling uit te voeren en de patiënt hiervan expliciet in te lichten.

---

<sup>4</sup> HBsAG            Hepatitis B surface antigeen  
<sup>5</sup> HBc                Hepatitis B core

**Tabel 3.** Controle van het fecaal materiaal

|                    | FECAAL MATERIAAL  |
|--------------------|---|
| Bacterie           | <p>Gestandaardiseerde en gerichte coprokweek</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clostridium difficile</i> cultuur toxines</li> <li>• <i>Salmonella</i></li> <li>• <i>Shigella</i></li> <li>• Antibiotica multi-resistente bacteriën</li> <li>• <i>Campylobacter spp</i></li> <li>• <i>Helicobacter pylori</i><sup>1</sup></li> </ul> |
| Virus <sup>2</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenovirus</li> <li>• Astrovirus</li> <li>• Calcivirus (norovirus, sapovirus)</li> <li>• Picornavirus (enterovirus, Virus Aichi)</li> <li>• Rotavirus</li> <li>• Virus hepatitis A en E</li> </ul>   |
| Parasiet           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uitsluiting van elke pathogene parasiet</li> </ul>   |

1. Opsporen van *Helicobacter pylori* antigen, in het geval van een nasogastrische administratie van het transplaat

2. Facultatief onderzoek: enkel als de anamnese van de donor dit rechtvaardigt; preferentieel d.m.v. PCR of anders antigeen detectie

Voorts kunnen de methoden in de klinische biologie niet alle dragers identificeren, met name de gezonde dragers. De detectielimiet van deze methoden is niet laag genoeg en een aanrijksfase voor bacteriën zou vaak nodig zijn. Het risico van een besmetting van de ontvanger kan dus niet volledig uitgesloten/beoordeeld worden, zelfs al worden de onderzoeken naar pathogenen uitgevoerd en zijn ze negatief.

Een stoelgangstaal moet onderworpen worden aan een standaard macroscopisch onderzoek en microscopisch onderzoek uitgevoerd door het laboratorium en normaal bevonden worden.

Bloed in de stoelgang moet ook onderzocht worden. De donor wordt uitgesloten totdat de oorzaak van het bloedverlies gekend is.

Bij een donor ouder dan 50 jaar wordt een colonoscopie aanbevolen,

Het ANSM in Frankrijk stelt een zeer exhaustieve lijst van op te sporen pathogenen voor. Volgens de experts is er geen wetenschappelijke bewijsvoering voor het al dan niet opsporen van deze pathogenen. Bovendien is het in de praktijk niet haalbaar buiten een context van allogene banking.

Idealiter, is een snelle en diepe (hoge resolutie) screening absoluut aangewezen indien men de risico's van het gebruik van fecaal materiaal transplantaten wil beperken. Moleculaire typeringsmethodes voor pathogenen lijken hier het meest geschikt voor te zijn omdat deze



onafhankelijk zijn van een tijdrovende cultuur (Peters et al., 2004). Diagnostische tools zoals *next generation multiplex* PCR lijken veelbelovend te zijn om bv. specifieke pathogene bacteriën in de stoelgang te detecteren en te identificeren. Toepassing van dergelijke technieken op fecale donorstalen lijkt niet uitgesloten in de toekomst.

#### **3.3.4.6. Voorbereiding van de donor**

Er is geen specifieke voorbereiding van de donor. Er kan aangeraden worden om geen allergene producten te eten die mogelijk gevaarlijk kunnen zijn voor de ontvanger in de dagen die voorafgaan aan de donatie. Deze producten zijn onder meer noten, pindanoten, schaal- en schelpdieren.

Eventueel kan de donor de avond voordien eenmalig een osmotisch laxativum innemen.

### 3.3.5. Kwaliteits- en veiligheidsvoorwaarden van de potentiële receptor

De serologische testen van de ontvanger zijn identiek aan die van de donor.

De ontvanger moet hiervan kennis nemen en het document voor de geïnformeerde toestemming ondertekenen (voorbeeld in bijlage 2). Het document omvat ook een beschrijving van de mogelijke bijwerkingen.

Over de voorbereiding van de ontvanger bestaan er publicaties, maar ze zijn tegenstrijdig. Er zijn 4 mogelijke voorbereidingen.

**Darmvoorbereiding** : dit is voornamelijk afhankelijk van de toedieningsweg. In geval van toediening via colonoscopie, dient uiteraard een darmvoorbereiding uitgevoerd te worden, maar bij andere toedieningstechnieken (rectaal, nasogastrisch, nasojenuaal) is er enkel een theoretisch voordeel doordat eventuele sporen van *Clostridium difficile* effectiever zouden worden weggespoeld. Dusver werd echter nog geen voordeel van een darmvoorbereiding, zelfs bij de behandeling voor CDAC, vastgesteld. Uit een systematische review –zonder rechtstreekse vergelijkingsstudies - bleek dat patiënten met een voorafgaande darmlavage zelfs een lager genezingspercentage kennen (Gough et al., 2011).

**Antibiotica**: Voorafgaand aan de transplantatie zal de patiënt in de meeste gevallen een antibioticakuur volgen. Tot dusver is er geen of te weinig evidentie dat het gebruik van antibiotica de slaagkans van fecaal materiaal transplantatie significant voor *Clostridium difficile* infectie beïnvloedt. Toch moet de antibioticatoediening ten vroegste 72 uur of ten laatste vóór de transplantatie van fecaal materiaal gestopt worden om het transplantaat niet te beïnvloeden. (Aas et al., 2003; Rubin et al., 2013; van Nood et al., 2013 ; Youngster et al., 2014b).

**Protonpompremmer**: enkel indien transplantatie via nasogastrische sonde verricht wordt: dan zal omeprazol 20 mg gegeven worden als volgt: minimum de ochtend van de transplantatie, maximum de avond ervoor en de ochtend van de transplantatie (Aas et al. 2003; MacConnachie et al. 2009; Rubin et al. 2009; Russell et al.2010). In theorie is de rationale dat een zure pH potentieel de ingebrachte microbiota zou kunnen vernietigen.

**Loperamide** : het kan aangewezen zijn om de receptor loperamide toe te dienen ten einde het transplantaat langer in de gastro-intestinaal tractus van de receptor te houden (Brandt et al., 2012; Rohlke et al., 2010). Bij jonge kinderen blijft loperamide gecontraïndiceerd.

### 3.3.6. Kwaliteits- en veiligheidsvoorwaarden van de suspensie

#### 3.3.6.1. Toedieningswijze

Er zijn verschillende manieren om de transplantatie uit te voeren, elk met hun eigen voor- en nadelen:

- **Nasogastrisch/duodenaal/jejunaal:** toediening via gastro-duodenoscopie of sonde. Het kan aangewezen zijn om gebruik te maken van fluoroscopie bij de plaatsing van de sonde. Indien bij jonge kinderen deze weg verkozen wordt, heeft naso-duodenaal (nas-jejunaal) de voorkeur, gezien het gevaar op braken met aspiratie.
- **Lavement:** toediening via lavementen is een weinig arbeids-intensieve en goedkope techniek die zich ideaal leent voor repetitieve toedieningen. Het transplantaat bereikt enkel het linker colon (Lee et al., 2014). Bij jonge kinderen bestaat het risico dat het kind het lavement niet goed kan ophouden.
- **Linker colonoscopie:** in vergelijking met het lavement heeft de linker colonoscopie het voordeel van de toediening van iets grotere volumes.
- **Ileo-Colonoscopie:** toediening via colonoscopie in het terminaal ileum en rechter colon laat toediening van grote volumes toe en heeft als bijkomend voordeel dat een evaluatie van het colon uitgevoerd wordt. Het risico van een colonoscopie (oa. Perforatierisico 1/1500) dient in acht genomen te worden zeker bij patiënten met een pseudomembraneuze colitis (Cammarato et al, 2014).

Er is geen wetenschappelijke evidentie over welke techniek de voorkeur heeft. De eindbeslissing over de te gebruiken techniek wordt genomen door de behandelende geneesheer in samenspraak met de patiënt op basis van potentiële voor- en nadelen van de techniek, expertise van de arts en voorkeur van de patiënt.

#### 3.3.6.2. Toe te dienen volume en bereiding van de verse suspensie

De noodzakelijke hoeveelheidstoelgang en het volume infuusvloeistof variëren naargelang de studie en de gebruikte transplantatiemethode. Er bestaat op dit ogenblik voor geen van beide parameters een bewijs voor een drempelwaarde waarmee betere resultaten kunnen worden verkregen. Rekening gehouden met de meest recente gegevens uit de literatuur en op basis van de ervaring en expertise van de experts, pleit de HGR voor de onderstaande praktijkvoering.

- De stoelgang van de donor moet worden uitgescheiden op de dag van de transplantatie en moet binnen maximum 6 uur behandeld en geïnstilleerd worden (behalve indien de stoelgang op voorhand werd ingevroren).
- Er moet tussen de 30 g (minimum voor een nasoduodenale / nasojejunale / nasogastrische toediening) en 150 g (maximum voor een transplantatie via colonoscopie) stoelgang gebruikt worden.
- De stoelgang wordt verdund met een steriele oplossing van NaCl 0,9%. Deze wordt geleidelijk aan toegevoegd (100 mL /100 mL voor een maximum van 500 mL).
- De stoelgang kan verdund worden door die te schudden en/of te pletten, eventueel ook door een mixer (blender) te gebruiken die specifiek voor dit gebruik bestemd is

(en die gereinigd wordt zoals het door de stoelgang bevuld herbruikbaar materiaal, zoals bijvoorbeeld pannen of het endoscopisch materiaal voor digestief gebruik en nadien volledig gesteriliseerd kan worden).

- De filtratie gebeurt aan de hand van kompressen.
- Zodra de fecale suspensie gefilterd is, wordt deze opgevangen in injectiespuiten van 50 mL waarvan het aantal afhangt van de gekozen instillatiemethode.
- De injectiespuiten worden afgesloten en worden nadien getransporteerd naar de endoscopieruimte.
  
- **Voor instillatie langs de nasoduodenale/nasojejunale/nasogastrische weg:**
  - o minimum 1 keer 50 mL instilleren, indien mogelijk 2 keren binnen enkele ogenblikken, daarna de nasogastrische sonde wegnemen en de gelegenheid geven om een glas water of limonade te drinken (van Nood et al., 2013).
  - o voor nasoduodenale/nasojejunale toediening (endoscopisch-geassisteerde plaatsing en/of radiologische controle van de positie van de sonde) stelt de HGR voor om een hoger volume toe te dienen (van Nood et al., 2013) van minstens 250 mL, toe te dienen per 50 mL met interval van 3 minuten tussen 2 toedieningen.
  
- **Voor instillatie via colonoscopie:** 250 - 500 mL.
  
- **Pediatrisch geval:**
  - o Voor nasoduodenale/nasojejunale/nasogastrische instillatie: minimum 1 keer 25 mL instilleren, indien mogelijk 2 keren binnen enkele ogenblikken, daarna de nasogastrische sonde wegnemen en de gelegenheid geven om een glas water of limonade te drinken (van Nood et al., 2013).
  - o Voor instillatie via colonoscopie: 100 - 200 mL.

### 3.3.6.3. Toe te dienen volume en bereiding van de ingevroren suspensie

Wanneer het staal ingevroren wordt moet een gestandaardiseerd protocol gebruikt worden. Het is aanbevolen om glycerol of een evenwaardig bewaringsprotocol te gebruiken.

De **ingevroren** fecale suspensie moet op een gepaste manier ontdooid worden volgens een gevalideerde en gedocumenteerde methode (Didyk et al., 2014; Hamilton et al., 2012, Shankar et al., 2014; Hamilton et al., 2013, Youngster et al. 2014a; Youngster et al., 2014b)

### 3.3.6.4. Veiligheid en traceerbaarheid van de fecale suspensie

Om contaminatie van het basismateriaal of de suspensie te vermijden worden de handelingen uitgevoerd onder een LAF-kast in een omgeving D. Klasse A is omschreven in de huidige versie van bijlage 1 van de *European Guide to GMP* en bijlage IV van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik. De achtergrondomgeving moet geschikt zijn voor het bewerken van het betrokken menselijk lichaamsmateriaal. Wat betreft het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden moet het ten minste overeenkomen met GMP-klasse D.

De bereiding van de suspensie gebeurt in een LAF kast en het eindproduct wordt opgetrokken in de spuit die gebruikt zullen worden voor de toediening. Op dat moment wordt er een staal van de oplossing ingevroren (-80°C) voor eventuele controle dit preferentieel in combinatie met serologie stalen.

De traceerbaarheid van het staal moet verzekerd worden (van Nood et al, 2013). Een staal van het transplantaat moet gedurende 30 jaar bewaard worden, maar niet langer dan 50 jaar om de traceerbaarheid in geval van problemen te verzekeren (-80 °C). De bewaartijd voor stalen (30 jaar) is gebaseerd op die vereist voor MLM.

De voorbereiding van de suspensie valt onder de verantwoordelijkheid van de beheerder van de bank. De beheerder mag de verantwoordelijkheden delegeren voor zover er schriftelijke documenten zijn die dit staven.

De opslag van de suspensie moet in gecontroleerde omstandigheden gebeuren zoals vereist voor MLM, dit is in diepvriezers met een systeem om de temperatuur te controleren, te monitoren en te registreren en met een alarmsysteem.

De toediening moet aansluitend op de bereiding en binnen een aangepaste (*privacy*, risico, proper omgeving, sanitair, etc.) omgeving in een ziekenhuis gebeuren (ANSEM , 2014).

#### **3.3.6.5. Pooling**

Algemeen wordt het poolen (het mengen) van stoelgangsstalen van verschillende individuen afgeraden. Enerzijds stelt zich het probleem van traceerbaarheid indien zich problemen zouden voordoen met het donorstaal. Anderzijds lijkt het principe van fecaal materiaal transplantatie de berusten op de overdracht van de fecale microbiota van een gezond individu naar een patiënt. De efficiëntie van de werking van een gepoolde fecaal materiaal transplantatie is dan ook niet gekend.

### **3.3.7. Opvolging van de donor, de receptor en traceerbaarheid van het microbioom**

#### **3.3.7.1. Opvolging van de donor**

De donor moet in geval van belangrijke gezondheidsproblemen, in het bijzonder van infectieuze aard of gastro-intestinale aandoeningen, die binnen de maanden volgend op de donatie optreden de behandelende arts contacteren.

#### **3.3.7.2. Opvolging van de receptor**

Tijdens de eerste 24 uur na transplantatie wordt de receptor intensief geobserveerd waarvan minimum 6 uur in hospitaal verband. Voor de ambulante patiënten moet een telefonische controle na 24 uur gebeuren met bevraging met betrekking tot eventuele nevenwerkingen. Na een maand, worden alle patiënten/ontvangers door de behandelde arts teruggezien. Op dat moment wordt een stoelgangsstaal en/of bloedstaal afgenomen indien aangewezen volgens de klinische situatie.

Op lange termijn (6 maanden -1 jaar) worden de patiënten telefonisch gecontacteerd voor een algemene bevraging.

#### **3.3.7.3. Ernstig Ongewenst Voorval (EOV) / Ernstige Ongewenste Bijwerking (EOB)**

In geval van een EOV of EOB dient het volgende te worden ondernomen:

- Het melden aan het FAGG van ieder EOV dat zich voordoet bij de evaluatie van donorgeschiktheid, het wegnemen of elke handeling met MLM in de instelling evenals van elke EOB die zich bij een levende donor voordoet en de verslaggeving over de oorzaken en gevolgen;
- Het melden aan het FAGG van elke EOB bij een ontvanger en elk EOV dat door een ziekenhuis gemeld wordt aan de instelling voor MLM;
- Het melden van maatregelen ten aanzien van ander MLM dat gedistribueerd werd;
- Het melden van de conclusie van het onderzoek;
- Het melden van effecten op andere weefsels/organen: in geval de bijwerking of het voorval gevolgen kan hebben voor de ontvangers van organen of voor de ontvangers van MLM afkomstig van dezelfde donor moet de beheerder MLM de transplantatiecoördinator en/of de beheerder MLM van de andere MLM inlichten.

#### **3.3.7.4. Traceerbaarheid van het microbioom**

De « traceerbaarheid » is in de wet van 19 december 2008 gedefinieerd zoals volgt: “het vermogen om het menselijk lichaamsmateriaal in elke fase van het proces, vanaf de verkrijging ervan tot de distributie met het oog op gebruik of vernietiging te lokaliseren en te identificeren en dit bij de bewerking, de controle en bewaring. Dit omvat het vermogen om de donor en de structuren of de productie-instelling die het menselijk lichaamsmateriaal ontvangen, bewerken of bewaren, evenals de ontvangers in de ziekenhuizen waar het menselijk lichaamsmateriaal wordt toegepast, te identificeren. Dit houdt ook de mogelijkheid in om alle relevante gegevens over producten en materialen die gedurende het proces met het menselijk lichaamsmateriaal in contact komen, te lokaliseren en te identificeren”.

### 3.3.8. Epidemiologische opvolging

Idealiter zou er een centrale registratie kunnen zijn van behandelde patiënten en donoren. Aangezien het WIV instaat voor het toezicht op de *Clostridium difficile*-infectie lijkt het logisch om de twee toezichten aan elkaar te koppelen.

In het kader van klinische studie is het aanbevolen ten bate van het vergroten van de wetenschappelijke kennis rond fecaal materiaal transplantatie een analyse van de microbiomopvolging uit te voeren (en dit zeker in het kader van non-*Clostridium difficile* indicaties). Hierbij wordt de samenstelling van het fecaal materiaal en/of eventuele biopsieën (adherente microbiota) geanalyseerd bv aan de hand van 16S rRNA *amplicon sequencing* en/of *shotgun metagenomics*.

De voorkeur gaat hier naar de analyse van

- (1) het donorstaal,
- (2) het patientstaal voor transplantatie en
- (3) de opvolging van de patiënt in de tijd.

### 3.3.9. Sanitaire condities

De fecaal materiaal transplantatie moet in een ziekenhuis plaatsvinden en in geschikte omstandigheden.

De bereiding van de suspensie moet onder een laminaire flow gebeuren in een omgeving D. Klasse A is omschreven in de huidige versie van bijlage 1 van de *European Guide to GMP* en bijlage IV van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik. De achtergrondomgeving moet geschikt zijn voor het bewerken van het betrokken menselijk lichaamsmateriaal. Wat betreft het aantal deeltjes en het aantal kolonievormende eenheden moet het ten minste overeenkomen met GMP-klasse D.

In tegenstelling tot de meeste MLM bevat het fecaal materiaal per definitie bacteriën (zoals bijvoorbeeld ook huid). Het is dus nodig om gepaste maatregelen te treffen om elke kruisbesmetting te vermijden, van het fecaal materiaal, maar ook van het personeel en dit over de hele procedure.

### 3.3.10. Psychosociale voorbereiding van potentiële donoren en receptoren

Er is een algemeen gebrek aan gepubliceerde wetenschappelijke studies omtrent de psychosociale impact van fecale transplantatie op de donor of de receptor. De meest voor de hand liggende reactie van de receptor is wellicht (geanticiperde) walging, die mogelijk groter is bij transplantatie via een maagsonde dan bij transplantatie via een lavement of colonoscopie (Fessler & Haley, 2006).

In de praktijk lijken patiënten echter weinig psychologische moeilijkheden spontaan te uiten. Dit kan wellicht begrepen worden vanuit de ernstige gezondheidsproblemen waarmee patiënten met recidiverende, chronische of ernstige *Clostridium difficile* kampen en vanuit het gebrek aan alternatieve effectieve behandelingen.

Niettemin kan het voorzichtigheidshalve aangeraden worden om patiënten

- (1) duidelijk te informeren over de exacte procedure en hoe die doorgaans wordt ervaren, over de verwachte effecten en mogelijke neveneffecten,
- 2) de kans te geven om psychologische moeilijkheden of intense gevoelens van afkeer kenbaar en bespreekbaar te maken
- (3) in de mate van het mogelijke voorkeuren te laten uiten wie als donor optreedt.

Wat betreft de donor kunnen de eerste twee adviezen eveneens gelden. Deze adviezen dienen geherevalueerd te worden in het licht van toekomstige wetenschappelijke kennis omtrent de psychologische effecten van fecaal materiaal transplantatie bij zowel de donor als de receptor.

### 3.3.11. Professionele voorwaarden en ancillair personeel

Alle personen die bij de fecaal materiaal transplantatie betrokken zijn, moeten over de nodige vakbekwaamheid beschikken (verpleegkundige, arts, apotheker, laboratoriumtechnoloog) en hiervoor de nodige opleiding krijgen.

Het toedienen van de suspensie moet worden uitgevoerd onder de verantwoordelijkheid van een gastro-enteroloog of pediater met specifieke competenties in gastro-enterologie of een geneesheer gespecialiseerd in inwendige geneeskunde met specifieke competenties in infectieziekten.



### 3.3.12. Banking van fecale microbiomen

Vier studies hebben de mogelijkheid onderzocht om ingevroren stalen van de suspensie van fecaal materiaal te gebruiken (bewaring op -80 °C) (Didyk et al., 2014 ; Hamilton et al., 2012 ; Shankar et al., 2014 ; Youngster et al., 2014a ; Youngster et al., 2014b).

Deze benadering is veelbelovend vooral omdat er een grondigere donorscreening mogelijk is, waardoor er minder risico's zijn op de overdracht van infectieuze agentia. De beschikbare bewijzen zijn, hoewel hoopgevend, echter beperkt. Behalve voordelen van logistieke aard zou deze procedure toelaten om een "bank" voor fecaal materiaal transplantatie op te starten in het bijzonder voor allogene, onverwante toepassing (Didyk et al., 2014; Hamilton et al., 2012; Hamilton et al., 2013; Shankar et al., 2014; Youngster et al., 2014a; Youngster et al., 2014b). Een bijkomend voordeel van banking is de relatief snelle beschikbaarheid van een fecale suspensie.

De banking van representatieve stalen van de gebruikte fecale suspensies, de controle stalen van feces van de receptor na transplantatie en bloedstalen van donor en receptor laten *post-factum* controle (ANSM) en onderzoek in functie van bekomen resultaten toe.

De centralisatie in banken voor MLM, in het bijzonder in banken voor fecaal materiaal, conform de wet van 19-12-2008, biedt grote voordelen wat betreft veiligheid (traceerbaarheid) en opvolging van de kwaliteit. Aangezien de samenstelling van de fecale suspensie zo variabel is, kan men proberen de verwerking van het feces materiaal en de screening van donoren verder te standaardiseren:

- werken met een aantal "universele" donoren (anoniem, allogeen).
- screening van donor laten uitvoeren door 1 gecertificeerd klinisch labo.
- verwerking van het fecesmateriaal volgens 1 vast protocol per toedieningswijze.
- per ingevroren fecaal materiaal transplantatie- ook een controle staal en een staal voor microbioomanalyse.
- per gebruikt fecaal materiaal transplantatie-staal de eventuele adverse events opvolgen.

### 3.3.13. Kosten

Indien een fecaal materiaal transplantatie beschouwd wordt als onderdeel van een behandeling van een *Clostridium difficile*-infectie beveelt de HGR voor deze ingreep de financiële tussenkomst van het RIZIV aan. De kosten hebben betrekking op de selectie/ screening van de donor en de receptor, de voorbereiding en de transplantatie zelf en tenslotte de banking

Als daarentegen de fecaal materiaal transplantatie plaatsvindt binnen het kader van een klinische studie vallen de kosten ten laste van de onderzoeker of de instelling die de onderzoeken uitvoert.

#### 4. REFERENTIES

- Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003;36(5):580-5.
- Adamu BO, Lawley TD. Bacteriotherapy for the treatment of intestinal dysbiosis caused by *Clostridium difficile* infection. *Curr Opin Microbiol.* 2013;16(5):596-601.
- Angelberger S, Reinisch W, Makrithathis A, Lichtenberger C, Dejaco C, Papay P, et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol* 2013;108(10):1620-30.
- ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et de produits de santé. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques; 2014. Internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
- Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013;29(1):79-84.
- Aroniadis OC, Pinn D, Brandt LJ. Long-term Follow-up Study of Fecal Microbiota Transplantation (FMT) for the Treatment of Refractory Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Am J Gastroenterol* 2014;109, 1831-1832.
- Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Impact of cesarean section delivery and breastfeeding on infant gut microbiota at one year of age. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2014;10(Suppl 1):A24.
- Bagdasarian N. [Diagnosis and Treatment of \*Clostridium difficile\* in Adults: A Systematic Review](#). *JAMA.* 2015;313(4):398-408
- Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy* 2008;38(4):634-42.
- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(12):1044-9.
- Belgisch Koninkrijk. Wet van 25 maart 1964. Wet op de geneesmiddelen. BS van 17 april 1964.
- Belgisch Koninkrijk. Wet van 19 december 2008 Wet inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek. BS van 30 december 2008, nr 2008 - 4682, blz 68774.
- Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev* 2010;86 Suppl 1:13-5.
- Bhaskaran HP, Donoghue AM, Arsi K, Wooming A, Reyes-Herrera I, L.R. Bielke LR et al. In vitro Selection of Enteric Microflora for Potential Use as a Competitive Exclusion Culture Against *Campylobacter* in Poultry. *Int J in poultry* 2011;10(12):940-5.
- Brandt LJ. Ismar Boas: father of gastroenterology and founder of the oldest surviving publication in digestive diseases. *Am J Gastroenterol* 2011;106(1):171-2.
- Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1079-87.
- Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Sep;48(8):693-702.
- Cammarota G, Ianiro G, Bibbo S, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation: a new old kid on the block for the management of gut microbiota-related disease. *J Clin Gastroenterol* 2014;48 Suppl 1:S80-4.
- Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(8):693-702.

- 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.
- De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(8):1036-8.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008 18;6(11):e280..
- Didyk E, Smith M, Perrotta A, Burgess J, Barto A, Murphy D, Burgess J, Ray K, Alm E. A New, Effective Method for Preparing Frozen Stool from Universal Donors for Fecal Microbiota Transplantation. Poster presented at the American Society of Microbiology meeting in 2014.
- Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958;44(5):854-9.
- EU – European Union. Regulation n° 1831/2003 of the European Parliament and the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition (Text with EEA relevance). *OJ L* 268 of 18 October 2003; p. 29-43.
- EU – European Union. Regulation n° 429/2008 on detailed rules for the implementation of Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 25 april 2008 as regards the preparation and the presentation of applications and the assessment and the authorisation of feed additives. *OJ L* 133/1 of 25 May 2008; p. 1-65.
- FDA – Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Enforcement Policy Regarding Investigational New Drug Requirements for Use of Fecal Microbiota for Transplantation to Treat *Clostridium difficile* Infection Not Responsive to Standard Therapies; 2013. Internet: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm361379.htm>
- Fessler D, Haley K. Guarding the perimeter: The outside-inside dichotomy in disgust and bodily experience. *Cognition and Emotion* 2006; 20(1):3-19.
- Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 1):S6-S16.
- FOX News; 2014. Internet: <http://www.foxnews.com/health/2014/08/26/grossed-out-by-fecal-transplants-now-there-pill-instead/>
- Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(34):13780-5.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vazquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014;15(3):382-92.
- Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53(10):994-1002.
- GOV.UK. *Clostridium difficile* : guidance, data and analysis. Public Health England. 2014 [www.gov.uk/government/collections/clostridiumdifficile-guidance-data-and-analysis](http://www.gov.uk/government/collections/clostridiumdifficile-guidance-data-and-analysis)
- Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28(1):19-25.
- Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T, Khoruts A, Sadowsky MJ. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transplantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes* 2013;4(2):125-35.
- Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107(5):761-7.

- Hart A. Treatment of IBD and clinical applications panel session. Microbiome/microbiota R&D business collaboration forum; 2014 April 28-29, London, UK.
- Hevia A, Milani C, Lopez P, Cuervo A, Arboleya S, Duranti S, et al. Intestinal dysbiosis associated with systemic lupus erythematosus. *MBio* 2014;5(5):e01548-14.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Kwaliteitsnormen voor verschillende types van menselijk lichaamsmateriaal die voor toepassing op de mens bestemd zijn: weefsels. Brussel: HGR; 2013. Advies nr 8716
- Hohmann EL, Ananthakrishnan AN, Deshpande V. Case Records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2014. A 37-year-old man with ulcerative colitis and bloody diarrhea. *N Engl J Med* 2014;371(7):668-75.
- Holvoet T, Van de Wiele T, Boelens J, Raes J, Hindryckx P, De Vos M et al. Transplantatie van fecale microbiota: oude wijn in nieuwe zakken? *Tijdschr. Voor geneeskunde* 2014;70(6):289-97.
- ICCBBA - International Council for Commonality in Blood Banking Automation. Internet: <http://www.iccbba.org/about-iccbba/press-releases3>.
- ICCBBA - International Council for Commonality in Blood Banking Automation. Internet: <http://www.iccbba.org/home/isbt-128-basics/what-is-isbt-128>.
- ICAAC – Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2014.
- Jalanka-Tuovinen J, Salojarvi J, Salonen A, Immonen O, Garsed K, Kelly FM, et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut* 2014;63(11):1737-45.
- Jeffery IB, O'Toole PW, Öhman L, Claesson MJ, Deane J, Quigley EM, Simrén M. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*. 2012 Jul;61(7):997-1006. Epub 2011 Dec 16.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J* 2007;1(1):56-66.
- Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011;60(5):631-7.
- Kerr AK, Farrar AM, Waddell LA, Wilkins W, Wilhelm BJ, Bucher O, et al. A systematic review-meta-analysis and meta-regression on the effect of selected competitive exclusion products on *Salmonella* spp. prevalence and concentration in broiler chickens. *Prev Vet Med* 2013;111(1-2):112-25.
- Konijeti GG, Sauk J, Shrimel MG, Gupta M, Ananthakrishnan AN. Cost-effectiveness of competing strategies for management of recurrent *Clostridium difficile* infection: a decision analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58(11):1507-14.
- Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics—a genealogical treasury of words. *Scientist*. 2001;15:8.
- Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, Toussaint NC, Ling L, Pamer E et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation*. 2014;5;98(7):697-705.
- MacConnachie AA, Fox R, Kennedy DR, Seaton RA. Faecal transplant for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a UK case series. *QJM* 2009;102(11):781-4.
- Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijs I, Eeckhaut V, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2014;63(8):1275-83.
- Mackie RI, Sghir A, Gaskins HR. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):1035S-45S.
- Megerlin F, Fouassier E, Lopert R, Bourlioux P. Faecal microbiota transplantation: a sui generis biological drug, not a tissue. *Ann Pharm Fr* 2014;72(4):217-20.
- Moore TA, Rodriguez A, Bakken JS. Reply to Solari et al. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):319-20.

- Negele K, Heinrich J, Borte M, von Berg A, Schaaf B, Lehmann I, et al. Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(1):48-54.
- NICE – National Institut for Health and Care Excellence. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection NICE interventional procedure guidance 485; 2014. Internet: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg485>.
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 2006;118(2):511-21.
- Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2004;4(12):751-60.
- Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013;1(1):3.
- Pham TA, Lawley TD. Emerging insights on intestinal dysbiosis during bacterial infections. *Curr Opin Microbiol* 2014;17:67-74
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464(7285):59-65.
- Rajilić-Stojanović M, Biagi E, Heilig HG, Kajander K, Kekkonen RA, Tims S, de Vos WM. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1792-801. Epub 2011 Aug 5.
- Rohlke F, Surawicz CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(8):567-70.
- Rohlke F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing *Clostridium difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(6):403-20.
- Rubin TA, Gessert CE, Aas J. Stool transplantation for older patients with *Clostridium difficile* infection. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(12):2386.
- Rubin TA, Gessert CE, Aas J, Bakken JS. Fecal microbiome transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: report on a case series. *Anaerobe* 2013;19:22-6.
- Russell G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow IC. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol. *Pediatrics* 2010;126(1):e239-42.
- Shankar V, Hamilton MJ, Khoruts A, Kilburn A, Unno T, Paliy O, et al. Species and genus level resolution analysis of gut microbiota in *Clostridium difficile* patients following fecal microbiota transplantation. *Microbiome* 2014;2:13.
- SHEA - Society for Healthcare Epidemiology of America. IDSA – Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults; 2010.
- Smith MB, Kelly C, Alm EJ. Policy: How to regulate faecal transplants. *Nature* 2014; 506(7488):290-1.
- Sobhani I, Amiot A, Le Baleur Y, Levy M, Auriault ML, Van Nhieu JT, et al. Microbial dysbiosis and colon carcinogenesis: could colon cancer be considered a bacteria-related disease? *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6(3):215-29
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108(4):478-98; quiz 99.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457(7228):480-4.
- van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368(5):407-15.

- Williams BL, Hornig M, Buie T, Bauman ML, Cho Paik M, Wick I, et al. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances. *PLoS One* 2011;6(9):e24585.
- WIV – Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid. Surveillance van *Clostridium difficile* infecties. Protocol, versie 5; 2014.
- Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, Smith MB, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis* 2014;58(11):1515-22 (a).
- Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection. *JAMA* 2014 (b).
- Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012;107(11):1755; author reply p -6.

## 5. BIJLAGE(N)

### BIJLAGE 1. DEFINITIE VAN INFECTIE MET CLOSTRIDIUM DIFFICILE

#### 1.1. Licht/matig versus ernstig

De in de gerandomiseerde gecontroleerde studies gehanteerde definities en criteria verschillen aanzienlijk, waardoor het moeilijk is om binnen de studies vergelijkingen te maken (Debast et al., 2014). In Amerikaanse richtlijnen (SHEA, 2010) worden lichte en matige gevallen in dezelfde categorie geplaatst, terwijl in recente richtlijnen (GOV.UK, 2013) en van de ESCMID (Debast et al., 2014) enkel een onderscheid wordt gemaakt tussen een niet-ernstige infectie met *Clostridium difficile* en een ernstige infectie met *Clostridium difficile*.

Gezien de situatie in Europa en omdat het onderscheid licht/matig aanleiding kan geven tot verwarring, is het beter om enkel een onderscheid te maken tussen een niet-ernstige en een ernstige infectie met *Clostridium difficile* (op basis van de richtlijnen GOV. UK en die van de ESCMID).

#### 1.2. Niet-ernstige infectie met *Clostridium difficile*

Geen tekenen/symptomen van een ernstige infectie met *Clostridium difficile*

#### 1.3. Recurrente infectie met *Clostridium difficile*

Een episode van infectie met *Clostridium difficile* die later dan 1 week en binnen de 8 weken na het begin van een vorige episode optreedt, voor zover de symptomen van de eerste episode -al dan niet met een behandeling - zijn verdwenen.

Een recurrent geval kan te wijten zijn aan:

- ofwel een herval door dezelfde stam
- ofwel een herinfectie met een andere stam

In de klinische praktijk is het niet mogelijk om het verschil te maken tussen herval en herinfectie: de term "recurrent geval" wordt dus gebruikt voor beiden (WIV, 2014).

#### 1.4. Ernstige infectie met *Clostridium difficile*

Aanwezigheid van één of meerdere klinische merkers en/of één of meerdere ongunstige prognostische factoren.

#### A. Lichamelijke tekenen

- koorts (lichaamstemperatuur >38,5°C).
- rillingen (onbeheersbaar trillen en gevoel van koude gevolgd door een stijging in de lichaamstemperatuur)
- hemodynamische instabiliteit, met inbegrip van tekenen van shock.
- ademhalingsinsufficiëntie, waardoor mechanische ventilatie nodig is.
- tekenen en symptomen van peritonitis.
- tekenen en symptomen van een ileus van het colon (toxisch megacolon).

Bij infecties met *Clostridium difficile* wordt zelden bloed in de ontlasting gevonden, en er bestaat geen zekerheid over het verband met de ernst van de ziekte.

## **B. Laboratoriumonderzoeken**

- uitgesproken leukocytose (leukocytengehalte  $>15 \times 10^9/L$ ).
- uitgesproken linksverschuiving (neutrofielen  $>20\%$  van de leukocyten).
- stijging van het serumcreatinine ( $>50\%$  boven de referentiewaarde).
- hoog serumlactaatgehalte ( $\geq 5$  mM).
- duidelijk verlaagd serumalbumine ( $<30$  g/L).

## **C. Beeldvorming**

- distensie van de dikke darm ( $>6$  cm transversale breedte van het colon)
- verdikte colonwand met inbegrip van murale verdikking met lage attenuatie
- infiltratie pericologisch vet
- ascites die niet kan worden toegeschreven aan andere oorzaken.

Over het verband tussen een haustratie- of slijmvliesverdikking (met inbegrip van "duimafdrukken" (thumbprinting), pseudopoliepen en vlekken (plaques)) met de ernst van de ziekte bestaat geen duidelijkheid.

Een infectie met *Clostridium difficile* zonder tekenen van ernstige colitis bij oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar), met ernstige comorbiditeit, opname op de intensieve zorgen of met immunodeficiëntie kan ook worden beschouwd als een verhoogd risico op een ernstige infectie met *Clostridium difficile*.

Een infectie met *Clostridium difficile* wordt als volgt gedefinieerd:

- Een klinisch beeld dat verenigbaar is met een infectie met *Clostridium difficile* en microbiologisch bewijs voor de aanwezigheid van vrije toxinen en *Clostridium difficile* in de stoelgang zonder voldoende bewijzen voor een andere oorzaak van de diarree.
- of
- Pseudomembraneuse colitis, die werd gediagnosticeerd tijdens de endoscopie, naar aanleiding van een colectomie of tijdens de autopsie (ESCMID 2014).



## BIJLAGE 2. INFORMED CONSENT

### 2.1. Informed consent voor donatie van fecaal materiaal

*Geachte heer/mevrouw,*

*Uw behandelende arts heeft u geïnformeerd over donatie van stoelgang. Hij/zij heeft u al het een en ander uitgelegd. Voor toestemming of weigering is goede voorlichting van onze kant nodig en een zorgvuldige afweging van uw kant. Vandaar dat u deze schriftelijke informatie ontvangt. U kunt die rustig (her)lezen en in eigen kring bespreken. Ook daarna kunt u nog altijd vragen stellen aan de artsen die aan het eind van deze informatie vermeld staan.*

#### **a. Achtergrond**

De darmmicroflora speelt een belangrijke rol in het normaal functioneren van het maag-darmstelsel. Wanneer er een verstoring is van de normale flora kan dit leiden tot ziekte, zoals bijvoorbeeld het geval is bij *Clostridium difficile*-infecties geassocieerde diarree. Een manier om dit evenwicht te herstellen is door middel van stoelgangtransplantatie waarbij men de stoelgang van een gezond persoon (met een evenwichtige microflora) overbrengt naar een zieke patiënt. U werd door uw arts geselecteerd als donor van gezonde stoelgang. Indien u hiermee instemt, zal uw stoelgang getransplanteerd worden naar de darm van een patiënt met het doel om zijn microflora te herstellen en zo te genezen.

#### **b. Verloop van de donatie**

Indien u instemt om op te treden als donor zal u eerst een grondige screening moeten doorlopen om te bepalen of u een geschikte donor bent. Er zal bij u een vragenlijst afgenomen worden om te bepalen of u voldoet aan de donorcriteria. Daarnaast zal een bloedafname en een stoelgangstaal afgenomen worden om bepaalde overdraagbare ziekten zoals HIV en hepatitis uit te sluiten. Indien de resultaten hiervan positief zijn, zal dit worden meegedeeld aan de behandelende arts.

Idealiter moet de donatie gebeuren binnen het aantal door de arts gespecificeerde dagen na de screening.

Er wordt u ook aangeraden om geen allergene producten te eten die mogelijk gevaarlijk kunnen zijn voor de ontvanger in de dagen die voorafgaan aan de donatie. Deze producten zijn onder meer noten, pindanoten, schaal- en schelpdieren.

Eventueel kan u de avond voordien eenmalig een osmotisch laxativum innemen.

Indien u geselecteerd wordt als donor, zal u op de dag van de geplande transplantatie een volledige stoelgangsportie zo snel mogelijk moeten binnenbrengen. Deze zal verwerkt worden tot een product dat kan worden toegediend aan de patiënt. Uw donatie kan gebruikt worden voor de behandeling van meerdere patiënten. Eventueel wordt ervoor gekozen om uw donatie in te vriezen om ze in een tweede tijd te gebruiken. Ondertussen wordt uw donatie in een bank in het ziekenhuis opgeslagen.

Indien u in de dagen of weken na de donatie een gezondheidsprobleem ontwikkelt van eender welke aard, bent u verplicht dit onverwijld, zo vlug mogelijk, aan uw behandelende arts te laten weten.

### **c. Privacy**

Tot uw persoon herleidbare onderzoeksgegevens kunnen slechts met uw toestemming door daartoe bevoegde personen worden ingezien. Alle gegevens worden behandeld conform de wet op de privacy. Een staal van uw stoelgang zal gedurende dertig jaar worden bewaard voor eventuele kwaliteitscontrole.

### **d. Risico's en aansprakelijkheid**

Donatie van de stoelgang is risicoloos. U kan niet aansprakelijk gesteld worden voor eventuele medische problemen die later bij de patiënt vastgesteld worden als gevolg van de transplantatie.

### **e. Wetenschappelijk onderzoek**

Ik sta toe/sta niet toe\* dat mijn stalen (stoelgang en/of\* bloed) gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek indien deze om één of andere reden niet gebruikt kunnen worden voor transplantatie, dit in plaats van ze gewoon te vernietigen. \* omcirkelen wat past AUB.

### **f. Toestemmingsformulier**

Ik bevestig dat ik het informatieformulier voor donatie van stoelgangmateriaal (versie januari 2015) heb gelezen. Ik begrijp de informatie en ga akkoord met de onderzoeken die hiervoor noodzakelijk zijn. Ik heb de gelegenheid gehad om aanvullende vragen te stellen. Deze vragen zijn naar tevredenheid beantwoord. Ik heb voldoende tijd gehad om over deelname na te denken.

Ik besef dat, in overeenstemming met de wet van 19/12/2008, ik het recht heb om mijn toestemming tot het gebruik van mijn donatie op elk ogenblik in te trekken tot op het moment dat het materiaal enige behandeling ondergaan heeft. Ik moet dan mijn behandelende arts contacteren of de hoofdgeneesheer van het ziekenhuis waar de bank gehuisvest is.

Ik bevestig dat indien ik een gezondheidsprobleem ontwikkel in de dagen/weken na mijn donatie, dat ik de behandelende arts hiervan op de hoogte zal brengen.

Ik bevestig dat ik de medische vragenlijst en aanvullende vragen van de arts naar waarheid heb ingevuld en beantwoord.

Naam donor :

Handtekening :

Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_

Naam verantwoordelijke arts :

Handtekening :

Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_

## 2.2. Informed consent voor ontvanger van fecaal materiaal

*Geachte heer/mevrouw,*

*Uw behandelende arts heeft u geïnformeerd over behandeling door transplantatie van stoelgang. Hij/zij heeft u al het een en ander uitgelegd. Voor toestemming of weigering is goede voorlichting van onze kant nodig en een zorgvuldige afweging van uw kant. Vandaar dat u deze schriftelijke informatie ontvangt. U kunt die rustig (her)lezen en in eigen kring bespreken. Ook daarna kunt u nog altijd vragen stellen aan de artsen die aan het eind van deze informatie vermeld staan.*

### **a. Achtergrond**

De darmmicroflora speelt een belangrijke rol in het normaal functioneren van het maag-darmstelsel. Wanneer er een verstoring is van de normale flora kan dit leiden tot ziekte, zoals bijvoorbeeld het geval is bij *Clostridium difficile*-infecties-geassocieerde diarree. Een manier om dit evenwicht te herstellen is door middel van stoelgangtransplantatie waarbij men de stoelgang van een gezond persoon (met een evenwichtige microflora) overbrengt naar een zieke patiënt. Uw behandelende arts heeft u een transplantatie van stoelgang voorgesteld als behandeling voor uw ziekte. Indien u hiermee instemt, zal bij u stoelgang getransplanteerd worden van een gezonde donor met het doel om uw microflora te herstellen en zo te genezen.

### **b. Verloop van de transplantatie**

Indien u instemt met deze transplantatie zal u eerst een grondige screening moeten doorlopen. Er zal hierbij een bloedafname en een stoelgangstaal afgenomen worden om bepaalde overdraagbare ziekten zoals HIV en hepatitis op te sporen. Indien de resultaten hiervan positief zijn, zal dit aan uw behandelende arts worden meegedeeld.

De dag voorafgaand aan de transplantatie zou u eventueel een darmvoorbereiding moeten ondergaan om de darm leeg te maken. De transplantatie zal verlopen hetzij via een darmonderzoek of colonoscopie (een onderzoek waarbij via een flexibele camera de darm wordt onderzocht), hetzij via een nasogastrische/duodenale sonde (dit is een sonde die via de neus tot in de maag of de twaalfvingerige darm wordt ingebracht), naargelang de voorkeur van uw arts, en die van u en van uw klinische omstandigheden. Eenmaal de gewenste locatie bereikt is, zal de donorstoelgang in vloeibare vorm worden toegediend. Daarna zal u gevraagd worden om enkele uren stil te liggen. U kan het ziekenhuis de dag zelf opnieuw verlaten. Verdere opvolging zal besproken worden met uw behandelende arts.

Indien u in de dagen of weken na de transplantatie een gezondheidsprobleem ontwikkelt van eender welke aard, bent u verplicht dit, zo vlug mogelijk, aan uw behandelende arts te laten weten.

### **c. Privacy**

Tot uw persoon herleidbare onderzoeksgegevens kunnen slechts met uw toestemming door daartoe bevoegde personen worden ingezien. Alle gegevens worden behandeld conform de wet op de privacy. Een staal van uw stoelgang zal gedurende dertig jaar worden bewaard voor eventuele kwaliteitscontrole.

#### **d. Risico's**

Stoelgangtransplantatie is een gekende techniek waarmee ondertussen voldoende ervaring is opgebouwd. De meeste stoelgangstransplantaties tot nog toe zijn gebeurd bij patiënten met bij *Clostridium difficile*-infecties-geassocieerde diarree en worden over het algemeen goed verdragen. Mogelijke ongemakken die u kan ervaren zijn: lichte koorts na de procedure, een opgeblazen gevoel en diarree die allemaal kortdurend zijn. Ook op langere termijn zijn bij de meer dan 400 patiënten die wereldwijd met deze techniek behandeld werden geen nadelige gevolgen gemeld. Risico's op overdraagbare ziektes zijn minimaal aangezien elke donor grondig gescreend wordt op de meest belangrijke aandoeningen.

De transplantatie zal gebeuren via een colonoscopie of via een nasogastrische sonde of tube. Beide zijn over het algemeen veilige technieken met weinig risico's op complicaties. Bij colonoscopie is er een klein, maar bestaand risico op perforatie van de darmwand (1/1500). Bij toediening via nasogastrische sonde kan beschadiging van de neus en/of keel optreden. Daarnaast is er bij beide technieken een theoretisch risico van infectie-overdracht dat echter zoveel mogelijk geminimaliseerd wordt door een grondige sterilisatie van alle materiaal.

#### **e. Wetenschappelijk onderzoek**

Ik sta toe/sta niet toe\* dat mijn stalen (stoelgang en/of\* bloed) gebruikt worden voor wetenschappelijk onderzoek indien deze om één of andere reden niet gebruikt kunnen worden voor transplantatie, dit in plaats van ze gewoon te vernietigen. \* omcirkelen wat past AUB.

#### **f. Toestemmingsformulier**

Ik bevestig, dat ik het informatieformulier voor transplantatie van stoelgangsmateriaal (versie januari 2015) heb gelezen. Ik begrijp de informatie en ga akkoord met de onderzoeken die hiervoor noodzakelijk zijn. Ik heb de gelegenheid gehad om aanvullende vragen te stellen. Deze vragen zijn naar tevredenheid beantwoord. Ik heb voldoende tijd gehad om na te denken.

Ik bevestig dat, indien ik een gezondheidsprobleem ontwikkel in de dagen/weken na mijn transplantatie, ik de behandelende arts hiervan op de hoogte zal brengen.

Ik bevestig dat ik aanvullende vragen van de arts naar waarheid heb beantwoord.

Naam patiënt :

Handtekening : Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_

Naam verantwoordelijke arts :

Handtekening : Datum : \_\_ / \_\_ / \_\_

**BIJLAGE 3.** Vragenlijst voor donor van feces, bestemd voor fecaal materiaal transplantatie (stoelgangtransplantatie).

## PERSOONSGEGEVENS

Naam van de donor \_\_\_\_\_

Datum (dag waarop vragenlijst ingevuld werd): \_\_\_\_\_

Geboortedatum \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_(dd/mm/jjjj)

Geslacht man - vrouw

Adres: \_\_\_\_\_

Telefoonnummer: \_\_\_\_\_

E-mailadres: \_\_\_\_\_

**Beantwoord de volgende vragen door “ja” of “neen” te omcirkelen. Alle antwoorden worden strikt geheim gehouden en niet aan derden doorgegeven. Gelieve in alle eerlijkheid te antwoorden op de gestelde vragen.**

### Op dit moment...

1. Voelt u zich goed / gezond / fit ? JA / NEEN

2. Neemt u medicatie voor een of andere aandoening? JA / NEEN  
Indien ja, welke medicatie neemt u momenteel? \_\_\_\_\_

3. Heeft u last van één van de volgende aandoeningen of klachten?

Prikkelbaar darmsyndroom (gevoelige darmen, buikpijn) JA / NEEN

Verstopping (obstipatie) JA / NEEN

Diarree JA / NEEN

Ziekte van Crohn JA / NEEN

Colitis Ulcerosa JA / NEEN

Coeliakie (glutenovergevoeligheid) JA / NEEN

Bloedverlies in de stoelgang JA / NEEN

HIV-AIDS JA / NEEN

Kwaadaardige aandoening (kanker) JA / NEEN

Andere chronische aandoening? JA / NEEN

Indien ja, welke? \_\_\_\_\_

### Tijdens de voorbije 3 maanden....

4. Heeft u antibiotica ingenomen (pil, siroop) of toegediend gekregen (inspuiting, infuus)? JA / NEEN

5. Bent u in een ziekenhuis opgenomen geweest ? JA / NEEN

6. Heeft u tekenen van een infectie gehad (koorts, braken, diarree,...) ? JA / NEEN
7. Bent u gevaccineerd geweest of heeft u inspuitingen gehad? JA / NEEN
8. Wat was uw beroepsactiviteit in deze periode \_\_\_\_\_

**Tijdens het voorbije jaar (12 maanden)...**

9. Bent u in een ziekenhuis opgenomen geweest ? JA / NEEN
10. Heeft u een bloedtransfusie of andere bloedproducten toegediend gekregen ? JA / NEEN
11. Heeft u een orgaan- of weefseltransplantatie gekregen? JA / NEEN
12. Bent u in rechtstreeks contact geweest met bloed van iemand anders ? JA / NEEN
13. Heeft u een naaldprik gehad van een patient of ander persoon ("prikaccident")? JA / NEEN
14. Heeft u (beschermd of onbeschermd) sexueel contact gehad met iemand die HIV seropositief is of AIDS heeft? JA / NEEN
15. Heeft u sex gehad met een prostituee of met iemand die geld of drugs aanvaardt in ruil voor sex? JA / NEEN
16. Heeft u sex gehad met iemand die voorheen of op dat moment drugs gebruikte d.m.v. injectienaalden? JA / NEEN
17. Heeft u sex gehad met iemand die aan hemofilie lijdt of behandeld wordt met stollingsfactoren of andere bloedproducten? JA / NEEN
18. Heeft u sex gehad met een man die sex heeft met een andere man of met een bisexuele man? JA / NEEN
19. Heeft u sex gehad met iemand die hepatitis (leverontsteking) heeft? JA / NEEN
20. Heeft u samengewoond met iemand die hepatitis (leverontsteking) heeft? JA / NEEN
21. Heeft u een tattoo laten plaatsen? JA / NEEN
22. Heeft u een piercing (bvb.lichaam, oor) laten plaatsen het laatste jaar? JA / NEEN
23. Bent u het laatste jaar behandeld geweest voor een SOA (sexueel overdraagbare aandoening), zoals syphilis, gonorree (druiper), genitale wratten, Chlamydia? JA / NEEN
24. Heeft u het afgelopen jaar langer dan 3 dagen in een gevangenis verbleven? JA / NEEN

### Tijdens de voorbije 3 jaar....

25. Bent u in het buitenland ziek geworden en heeft u daarvoor medicatie moeten nemen? JA / NEEN  
Indien ja, voor welke aandoening? \_\_\_\_\_
26. Bent u in het buitenland opgenomen geweest in een ziekenhuis? JA / NEEN  
Indien ja, voor welke aandoening? \_\_\_\_\_

### In het verleden (ongeacht de periode)....

27. Heeft u tussen 1980 en 1996 langer dan 3 maanden in Groot Brittanië verbleven? JA / NEEN
28. Heeft u langdurig in Afrika of een ander tropisch gebied verbleven? JA / NEEN
29. Bent u ooit geweigerd geweest als donor van bloed? JA / NEEN  
Indien ja, waarom? \_\_\_\_\_
30. Heeft u ooit een transfusie van bloed of andere bloedproducten gekregen? JA / NEEN  
Indien ja, in welk jaar en welk land? \_\_\_\_\_
31. Heeft u ooit drugs gebruikt die u via een naald moest inspuiten? JA / NEEN
32. Heeft u ooit inspuitingen gekregen die niet door een arts voorgeschreven waren? JA / NEEN
33. Heeft u ooit inspuitingen met groeihormoon gekregen? JA / NEEN
34. Bent u ooit behandeld geweest voor één van de volgende aandoeningen:
- |   |           |
|---|-----------|
| Virale hepatitis (leverontsteking, geelzucht)?            | JA / NEEN |
| Kwaadaardige aandoening?                                  | JA / NEEN |
| Leukemie of bloedziekte?                                  | JA / NEEN |
| Auto-immuunziekte (reuma, lupus, multiple sclerose.....)? | JA / NEEN |
| Autisme?  | JA / NEEN |
| Chronisch vermoeidheidssyndroom en/of fibromyalgia?       | JA / NEEN |
| Diabetes mellitus (suikerziekte)?                         | JA / NEEN |
| Zwaarlijvigheid (obesitas)?                               | JA / NEEN |
| Tuberculose?  | JA / NEEN |
35. Bent u ooit geopereerd geweest aan het spijsverteringskanaal (bvb. appendixwegname, galblaaswegname, maagverkleining, bypass, darmwegname.....)? JA / NEEN
36. Heeft u ooit een vermageringsoperatie gehad? JA / NEEN
37. Heeft u ooit als prostituee gewerkt? JA / NEEN
38. Heeft u ooit malaria gehad? JA / NEEN
39. Wat is uw gewicht in kg? \_\_\_\_\_ kg
40. Wat is uw lengte? \_\_\_\_\_ m

41. Zijn er nog zaken m.b.t. uw gezondheid die u ons wil meedelen? JA / NEEN  
Indien ja, welke? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Ondergetekende, \_\_\_\_\_ verklaart dat bovenstaande  
gegevens juist zijn.

Datum: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

Handtekening:



## 6. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR benoemd per KB alsook de leden van het Bureau en het College zijn beschikbaar op onze website (link: [samenstelling en werking](#)). De algemene belangenverklaringen van de experts en de samenstelling van het College zijn beschikbaar op onze website [www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be).

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

|                       |   |            |
|-----------------------|---|------------|
| BAUDOUX Etienne       | Geneeskunde, Celtherapie                    | ULg        |
| CHRISTIAENS Geneviève | Ziekenhuishygiëne                           | ULg        |
| DE LOOZE Danny        | Gastro-enterologie                          | UGent      |
| DAUBE Georges         | Microbiologie                               | ULg        |
| DELMEE Michel         | Microbiologie, <i>Clostridium difficile</i> | UCL        |
| ECTORS Nadine         | Geneeskunde, pathologische anatomie         | KUL        |
| FRIPPIAT Frédéric     | Interne geneeskunde, infectieziekten        | ULg        |
| FRANCHIMONT Denis     | Gastro-enterologie                          | ULB Erasme |
| HEINEN Ernst          | Humane histologie                           | ULg        |
| HOLVOET Tom           | Gastro-enterologie                          | UGent      |
| JOOSSENS Marie        | Microbiologie                               | KUL VUB    |
| LOPES dSS Guido       | Microbiologie                               |            |
| LOUIS Edouard         | Gastro-enterologie                          | ULg        |
| PIRNAY Jean-Paul      | Medische wetenschappen                      | MHKA       |
| RAES Jeroen           | Microbiologie                               | KUL VUB    |
| SIMON Anne            | Microbiologie, ziekenhuishygiëne            | UCL        |
| VAN DE WIELE Tom      | Bio-ingenieurswetenschappen                 | UGent      |
| VAN DIEST Ilse        | Gezondheidspsychologie                      | KULeuven   |
| VANDENPLAS Yvan       | Kindergastro-enterologie                    | UZBrussel  |
| VERMEIRE Severine     | Gastro-enterologie                          | KUL        |

Het voorzitterschap werd verzekerd door Nadine ECTORS en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTES.

## Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website ([www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).