Succesvolle behandeling van een patiënt met recidiverende *Clostridium difficile*-infecties met donorfeces

Successful treatment of a patient with recurrent *Clostridium difficile* infections with use of donor feces

Auteurs E. van Nood, J.F.W.M. Bartelsman, P. Speelman en J.J. Keller

Trefwoorden *Clostridium difficile*-infectie, donorontlasting, recidief, studie

Key words *Clostridium difficile* infection, donor stool, recurrence, trial

Samenvatting

Een patiënt met langdurig recidiverende *Clostridium difficile*-infecties die niet reageerde op conventionele antibiotische therapie, werd succesvol behandeld door middel van een infusie met donorfeces. Op dit moment loopt er in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam een studie om de waarde van deze onconventionele therapie vast te stellen.

(Tijdschr Infect 2009;4:66-9)

Summary

A patient with recurrent *Clostridium difficile* infections, not responding to conventional antibiotic therapy, was successfully treated with an infusion with fresh donor feces. A randomised trial is initialised in the Academic Medical Center in Amsterdam in order to determine the value of this unconventional therapy.

Inleiding

Recidiverende *Clostridium difficile*-infecties vormen een toenemend probleem in Nederlandse ziekenhuizen en verpleeghuizen.[1] Het voorkomen van meer virulente stammen, met name het PCR ribotype 027, toxinotype III, welke leidt tot frequentere recidieven, draagt hieraan bij.[2] Hier wordt een patiënt beschreven die langdurig zonder succes met antibiotica behandeld werd voor recidiverende diarree veroorzaakt door *C. difficile* ribotype 027, waarvoor zij meer dan 4 maanden opgenomen was in het ziekenhuis. Na een behandeling met feces van een gezonde donor normaliseerde haar ontlastingspatroon, en kon zij in goede klinische conditie zonder diarree uit het ziekenhuis ontslagen worden.

Casusbeschrijving

Een 81-jarige vrouw presenteerde zich op de Eerste Hulp met 10 keer per dag optredende, waterdunne, groene ontlasting zonder bloedbijmenging. De diarree bestond sinds 2 dagen. Haar voorgeschiedenis vermeldde onder meer een BII-maagresectie, boezemfibrilleren en een mitralisinsufficiëntie waarvoor zij in 2002 en 2003 een mitralisklepvervanging onderging. Sinds 2003 leed zij aan recidiverende urineweginfecties op basis van urineretentie, waarvoor zij zichzelf katheteriseerde en trimethoprim in onderhoudsdosering gebruikte.

Een maand voor presentatie was zij opgenomen in verband met de verdenking op een bacteriële meningitis. Zij werd behandeld met ceftriaxon, en later met flucloxacilline in verband met een positieve bloedkweek voor *Staphylococcus aureus*. Zij was aansluitend overgeplaatst naar een verzorgingshuis voor verdere revalidatie, waar zij enkele dagen later diarree ontwikkelde.

Figuur 1. Het zeven van de ontlasting.

Figuur 2. Het inspuiten van de ontlasting in het colon.

Een *C. difficile*-toxinetest was positief (Meridian Premier™ *C. difficile* Toxin A and B). *C. difficile* werd ook uit de ontlasting gekweekt en typering leerde dat het ging om het PCR ribotype 027. In het verpleeghuis werd in verband met de heftigheid van de diarree gekozen voor de behandeling met vancomycine per os, waarna de diarree afnam. De trimethoprim werd in verband met de frequent optredende urineweginfecties gecontinueerd. Twee dagen voor opname in het ziekenhuis ontwikkelde zij opnieuw waterig groene diarree. Daarbij had zij buikpijn en een verminderde eetlust.

Bij lichamelijk onderzoek werd een zieke gedehydreerde patiënt gezien, met een verminderde huidturgor en droge slijmvliezen. De bloeddruk was 120/60 mmHg, pols 90/min irregulair en temperatuur 38,9°C. Over het hart een holosystolische soufflé graad IV/VI (punctum maximum (pm) tweede intercostaalruimte rechts), over de longen normaal ademgeruis. Over het abdomen verminderde peristaltiek, bij palpatie een soepele buik met diffuse drukpijn over het gehele abdomen.

Bij het aanvullende onderzoek werd bij bloedonderzoek een hyponatriëmie en een leucocytose vastgesteld. In de urine werden leukocyten en zeer veel bacteriën aangetroffen. De feces toonde aanwezigheid van toxine van *C. difficile*. *C. difficile* werd gekweekt, gevoelig voor clindamycine en metronidazol. Ribotypering, verricht in het LUMC, toonde het ribotype 027.

Beloop

De patiënt werd opgenomen met een recidief van een *C. difficile*-infectie van het ribotype 027. Daarbij was zij gedehydreerd, en had zij een hyponatriemie bij diureticagebruik. Vancomycine 500 mg 4 dd per os werd gestart, en de patiënt werd gerehydreerd, waarop haar klinische conditie verbeterde, maar de diarree onveranderd aanwezig bleef. Na 2 weken vancomycine werd de patiënt aansluitend behandeld met een afbouwschema vancomycine.[3] In dit schema worden de dosering en de frequentie van toedienen in 5 weken geleidelijk afgebouwd tot uiteindelijk 1 keer per 2 dagen 500 mg, om zo ontkiemende sporen van *C. difficile* te eradiceren. De trimethoprim werd gestaakt. In deze periode werd zij 4 dagen met ciprofloxacine behandeld voor een symptomatische urineweginfectie. Er werd gekozen voor ciprofloxacine, omdat uit de urinekweek onder andere een *Citrobacter freundii*, een 'extended spectrum betalactamase' (ESBL)-producerende *Escherichia coli* en *Pseudomonas aeruginosa* geïsoleerd waren, allen gevoelig voor ciprofloxacine.

Na aanvankelijke afname van de diarree keerde deze wederom terug na het staken van de vancomycine. Vancomycine 4 dd 500 mg werd hervat, in combinatie met metronidazol 500 mg 3 dd. Ook kreeg de patiënt eenmalig intraveneus immunoglobulinen toegediend. Tijdens dit regime verbeterde de klinische toestand van de patiënt. Een week na het staken van de vancomycine en metronidazol kreeg zij echter opnieuw last van groene, slijmerige diarree op basis van een derde recidief van de *C. difficile*-infectie. Op dat moment was de patiënt 4 maanden opgenomen en 120 dagen in isolatie verpleegd. Omdat antibiotica bij herhaling faalde, werd uiteindelijk met toestemming van de patiënt besloten een behandeling te starten waarbij feces van een gezonde donor werd toegediend. De achterliggende gedachte is dat hiermee de normale darmflora wordt hersteld, die een belangrijk host-defensmechanisme vormt tegen *Clostridium*-infecties.[4]

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De behandeling van terugkerende *Clostridium*-infecties is problematisch.
2. Bij patiënten met terugkerende *C. difficile*-infecties is een fecestransplantatie een veelbelovende therapie.
3. In het Academisch Medisch Centrum is een studie gestart waarbij de infusie van donorfeces vergeleken wordt met de conventionele behandeling met antibiotica (vancomycine).

Ontlasting van haar zoon werd gebruikt als donorfeces. Hij werd vooraf in zijn bloed en ontlasting gescreend op theoretisch via de feces overdraagbare aandoeningen (hiv, HCV, HBV, CMV en parasieten of bacteriële pathogenen, inclusief *C. difficile).* De feces werd verdund met NaCl 0,9% en gezeefd door een verbandgaas (zie *Figuur 1* op pagina 67). De suspensie met donorfeces werd ongeveer 2 uur nadat de feces door de donor vers was aangeleverd geïnfundeerd in het colon van de patiënt door middel van een colonoscoop (zie *Figuur 2* op pagina 67). Hieraan voorafgaand was de patiënt voorbereid met macrogol/elektrolyten (klean-prep) en gebruikte zij sinds 5 dagen opnieuw vancomycine 500 mg 4 dd. Alle antibiotica werd na de fecesinfusie gestaakt. Binnen 2 dagen normaliseerde het ontlastingspatroon en verbeterde de klinische conditie van de patiënt zienderogen. Zij kon 2 weken later met een normaal ontlastingspatroon (eenmaal daags vaste ontlasting) naar een verzorgingshuis overgeplaatst worden. Haar ontlasting was op dat moment driemaal negatief getest op *C. difficile*. Drie maanden later overleed de patiënt in het verzorgingshuis ten gevolge van een groot CVA. Er was tot die tijd geen sprake geweest van terugkeren van de diarree.

Beschouwing

Een patiënt met een langdurig recidiverende *C. difficile*-infectie werd succesvol behandeld door middel van een infusie van donorfeces. De behandeling van terugkerende *C. difficile*-infecties is een groot probleem.[5] Conventionele antibiotische behandeling van deze groep patiënten schiet vaak tekort, zoals ook in deze casus wordt geïllustreerd. Een langdurig verstoorde darmflora lijkt hierbij een belangrijke rol te spelen.[4] Middelen die succesvol gegeven zijn om een eerste recidief te voorkomen (zoals bijvoorbeeld van koeien afkomstig weiconcentraat met polyklonale, specifieke, secretoire IgA-antistoffen tegen *C. difficile*) hebben bij terugkerende infecties hun waarde nog niet aangetoond.[6] Ook voor andere behandelmethoden (immunoglobulines, andere antibiotica) ontbreekt op dit moment de wetenschappelijke onderbouwing.

Al meer dan 50 jaar wordt in de literatuur door middel van casereports en caseseries melding gemaakt van het succesvol toedienen van ontlasting van gezonde donoren om terugkerende antibiotica-geassocieerde diarree te bestrijden.[7] Meer dan 80 patiënten met een *C. difficile*-infectie zijn beschreven bij wie deze therapie succesvol bleek. Ook vóór het vaststellen van *C. difficile* als de belangrijkste factor in antibiotica-geassocieerde diarree, in 1978, werd feces al ruime tijd gebruikt als behandeling. De gerapporteerde succespercentages variëren van 70 tot 100%.[7] Het toedienen van feces wordt daarbij op verschillende manieren beschreven: via klysma's, met behulp van colonoscopie, via een duodenumsonde en zelfs via een maagsonde.[8] Het effect van een behandeling met donorfeces wordt over het algemeen binnen 4 dagen gezien. Ook in het AMC is een aantal patiënten succesvol behandeld met deze therapie.[9] Gerandomiseerd onderzoek is tot op heden niet verricht, waardoor deze veelbelovende, maar enigszins onconventionele behandeling slechts in beperkte mate wordt toegepast.

In het AMC is daarom een studie gestart om de waarde van deze behandeling bij recidiverende *C. difficile*-geassocieerde diarree te bepalen. Patiënten met terugkerende infecties worden gerandomiseerd naar conventionele antibiotische behandeling (met vancomycine) of naar de behandeling met ontlasting (www.fecaltrial.nl of clostridium@amc.nl). Patiënten die loten voor de antibiotische behandeling en daarop falen, komen alsnog in aanmerking voor een behandeling met donorfeces.

Conclusie

Een patiënt met recidiverende *C. difficile*-infecties werd succesvol behandeld met ontlasting van een gezonde donor. Bij een recidiverende *Clostridium*-infectie die niet reageert op de behandeling met conventionele antibiotica, is de behandeling met donorfeces mogelijk een effectief alternatief.

Referenties

1. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2006;12 Suppl 6:2-18.

2. Goorhuis A, Van der Kooi T, Vaessen N, Dekker FW, Van den Berg R, Harmanus C, et al. Spread and epidemio-logy of Clostridium difficile polymerase chain reaction ribotype 027/toxinotype III in The Netherlands. Clin Infect Dis 2007;45:695-703.

3. Krausz S, Bessems M, Boermeester MA, Kuijper EJ, Visser CE, Speelman P. Levensbedreigende infecties met een nieuwe variant van Clostridium difficile. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:2081-6.

4. Chang JY, Antonopoulos DA, Kalra A, Tonelli A, Khalife WT, Schmidt TM, et al. Decreased diversity of the fecal Microbiome in recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea. J Infect Dis 2008;197:435-8.

5. Kelly CP, Lamont JT. Clostridium difficile--more difficult than ever. N Engl J Med 2008;359:1932-40.

6. Bauer MP, Numan-Ruberg SC, Bredewold OW, Kuijper EJ, Mooi-Kokenberg EA, Debast SB, et al. Recidieven van Clostridium difficile-geassocieerde diarree voorkómen door toediening van een weiconcentraat van specifiek geïmmuniseerde koeien; prospectief onderzoek. Ned Tijdschr Geneeskd 2008;152:1919-26.

7. Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman O, Siarakas S. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions. J Clin Gastroenterol 2004;38:475-83.

8. 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;36:580-5.

9. Nieuwdorp M, Speelman P, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Keller JJ, Visser CE, et al. Behandeling van recidiverende Clostridium difficile-geassocieerde diarree met een suspensie van donorfeces. Ned Tijdschr Geneeskd 2008;152:1927-32.

Ontvangen 2 oktober 2008, geaccepteerd 16 maart 2009.

Correspondentieadres

Mw. drs. E. van Nood, arts-onderzoeker Inwendige Geneeskunde
Dhr. prof. dr. P. Speelman, hoogleraar Algemene Inwendige Geneeskunde, in het bijzonder bacteriële infecties

Academisch Medisch Centrum
Afdeling Inwendige Geneeskunde, F4-222
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
Tel.: 020 566 59 83
E-mailadres: e.vannood@amc.uva.nl

Dhr. prof. J.F.W.M Bartelsman, hoogleraar Maag,-Darm en Leverziekten
Dhr. dr. J.J. Keller, maag-, darm-, leverarts

Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: de FECAL-trial is mogelijk door een subsidie van ZonMW.