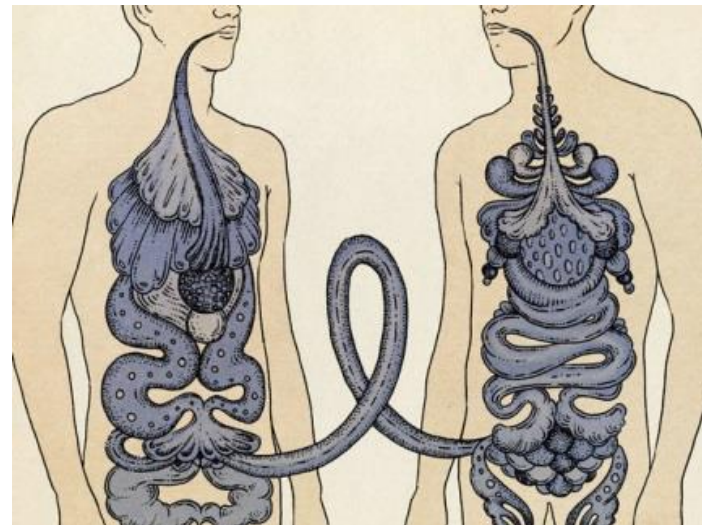


# Van kliniek naar regulering: FMT onder de SoHO-verordening

Dr. E.M. (Liz) Terveer  
Arts microbioloog, LUMC  
Hoofd Nederlandse Donor Feces Bank  
29 Oktober 2025  
TRIP SYMPOSIUM



# Wat komt aan bod – van kliniek naar regulering

**Indicatie:** feces microbiota transplantatie (FMT)

**De organisatie:** Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB)

**De donor:** selectie & screening

**Het product:** fecessuspensie

**De patiënt:** succes, veiligheid & biovigilantie

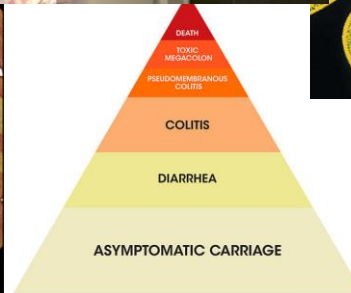
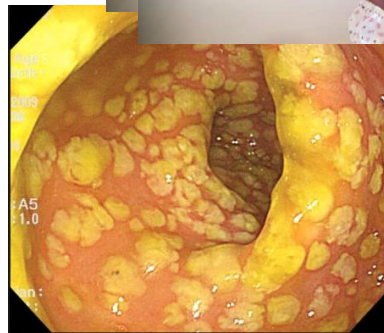
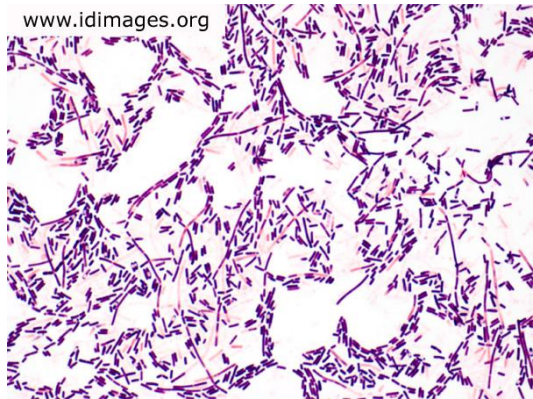
**De regulering:** van nationaal kader naar SoHO-verordening



# Verstoord microbiëel ecosysteem

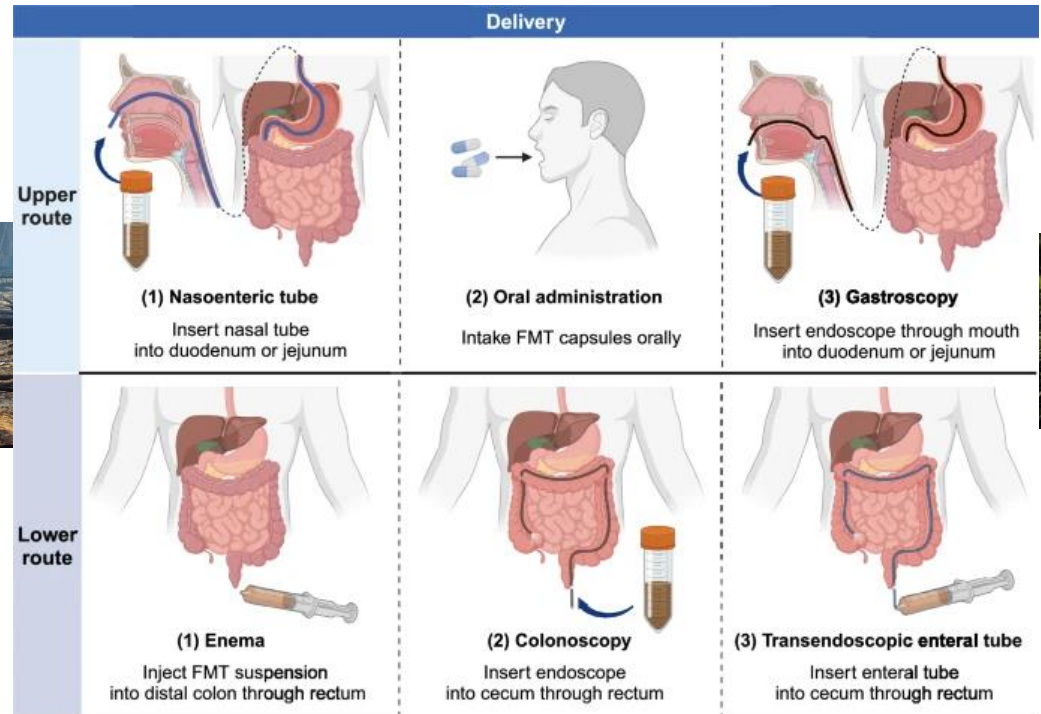
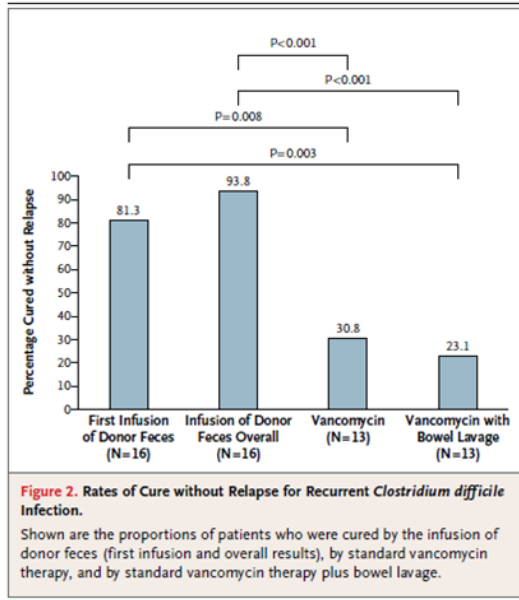


# Recidiverende *Clostridioides difficile* infectie

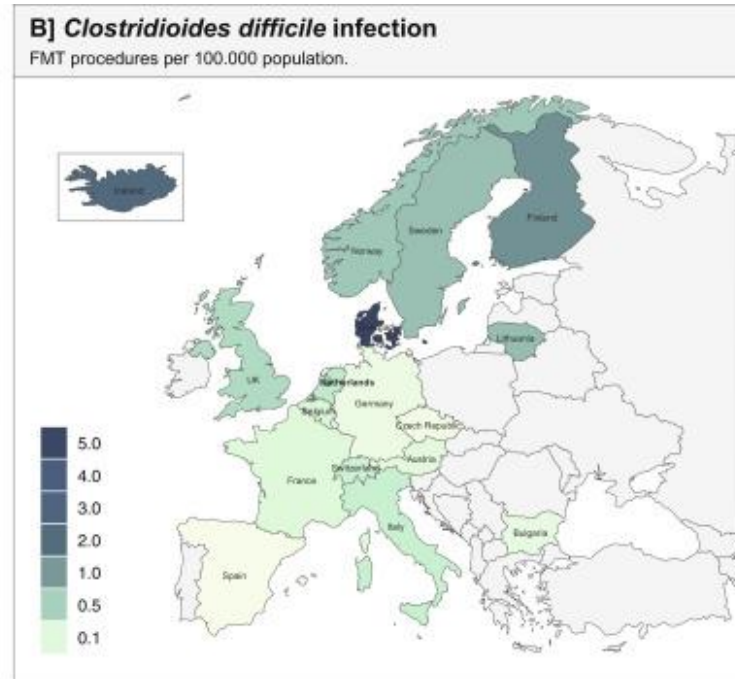
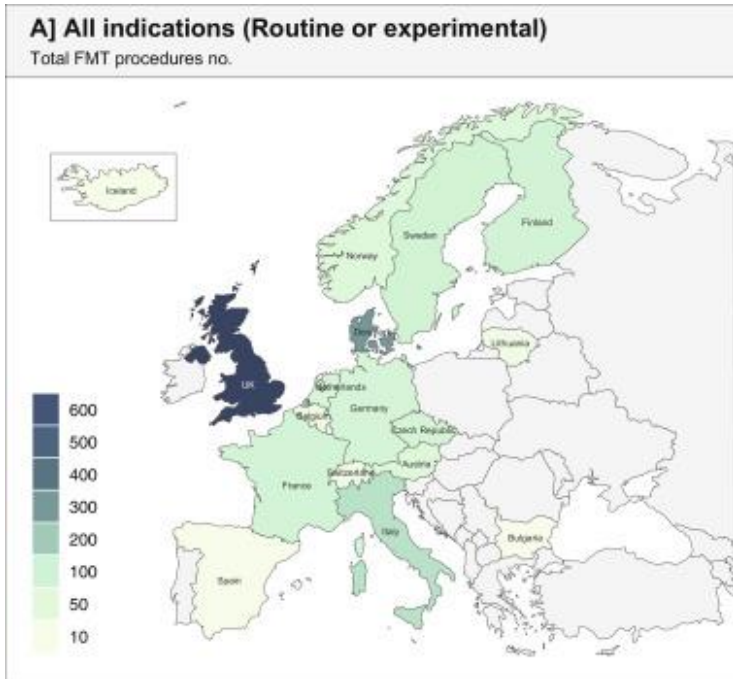


# Feces microbiota transplantatie voor rCDI

Zeer effectieve preventie volgende recidieven van *Clostridioides difficile* infectie (rCDI)



Naast *C. diff* ook veelbelovend voor andere microbiota-gerelateerde ziekten



# Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB)

- Non-profit
- Kant-en-klare donor fecessuspensies voor FMT
  - Geheel Nederland beschikbaar, behandeling in het eigen ziekenhuis
- Garanderen veilig en kwalitatief goed product
  - Zeer goed geselecteerde donoren
  - Uniforme en gestandaardiseerde procedures
  - Opslag van donorfeces (en patiënt) kwaliteitscontroles, in het geval van een ongewenst voorval
- Onderzoek & innovatie

Feces



Productieproces



Kant-en-klare fecessuspensie



# Regelgevend kader FMT in Europa pre-SoHO

**Table 2.** Regulatory frameworks for FMT in European Countries and developments from 2019 to 2022.<sup>67</sup>

Domain	HCT/P (clinical trial required)	Unlicensed Medicinal Product	Unlicensed/ Experimental Drug	None	Unclassified Treatment
2019	Belgium Italy	Denmark Norway UK Switzerland***	Finland France	Austria Estonia Germany* Ireland** Malta Portugal Slovenia Spain	The Netherlands
2022	Belgium Italy	Denmark**** Germany Ireland Norway UK Croatia Czechia Portugal Spain Sweden Switzerland*	Finland France	Austria Estonia Malta Slovenia	The Netherlands

\*No federal level guidance; regulation at state level on case-by-case basis.

\*\*Considered practice of medicine.

\*\*\*Investigational Medicinal Product.

\*\*\*\*EU Report states that in Denmark, classification of FMT as HCT/P considered on a case-by-case basis based on degree of manipulation and indication.

# Consensus richtlijnen

Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 924–930

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



United European Gastroenterology

Journal

0(0) 1–19

© Author(s) 2020

Article reuse guidelines:

[sagepub.com/journals-permissions](http://sagepub.com/journals-permissions)

DOI: 10.1177/2050640620967898

[journals.sagepub.com/home/ueg](http://journals.sagepub.com/home/ueg)



Original Article

## A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group

Josbert J Keller<sup>1,2,3</sup>, Rogier E Ooijsvaar<sup>3,4</sup>, Christian L Hvas<sup>5</sup>, Elisabeth M Terveer<sup>3,6</sup>, Simone C Lieberknecht<sup>7</sup>, Christoph Högenauer<sup>8</sup>, Perttu Arkkila<sup>9</sup>, Harry Sokol<sup>10,11,12</sup>, Oleksiy Gridnyev<sup>13</sup>, Francis Mégraud<sup>14</sup>, Patrizia K Kump<sup>8</sup>, Radislav Nakov<sup>15</sup>, Simon D Goldenberg<sup>16</sup>, Reetta Satokari<sup>17</sup>, Sergiy Tkatch<sup>18</sup>, Maurizio Sanguinetti<sup>19</sup>, Giovanni Cammarota<sup>20</sup>, Andrey Dorofeev<sup>21</sup>, Olena Gubska<sup>22</sup>, Gianluca Ianiro<sup>20</sup>,

Eero M

Ajit So

Simon

Abrah

Georg

Ed J K

Horac

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



Journal of Hospital Infection

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jhin](http://www.elsevier.com/locate/jhin)



Guidelines

## The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridioides difficile* infection and other potential indications: second edition of joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines<sup>☆</sup>

B.H. Mullish<sup>a,b,#</sup>, B. Merrick<sup>c,#</sup>, M.N. Quraishi<sup>d,e,f,#</sup>, A. Bak<sup>g</sup>, C.A. Green<sup>h,i</sup>, D.J. Moore<sup>j</sup>, R.J. Porter<sup>k</sup>, N.T. Elumogo<sup>l,m</sup>, J.P. Segal<sup>n,o</sup>, N. Sharma<sup>d,e,f</sup>, B. Marsh<sup>p</sup>, G. Kontkowski<sup>p,q</sup>, S.E. Manzoor<sup>e</sup>, A.L. Hart<sup>a,r</sup>, C. Settle<sup>s</sup>, J.J. Keller<sup>t,u</sup>, P. Hawkey<sup>e,v</sup>, T.H. Iqbal<sup>d,e,f</sup>, S.D. Goldenberg<sup>c,w,†</sup>, H.R.T. Williams<sup>a,b,w,†</sup>

Review

## How to: Establish and run a stool bank<sup>☆</sup>

E.M. Terveer<sup>1,\*</sup>, Y.H. van Beurden<sup>2,3</sup>, A. Goorhuis<sup>4</sup>, J.F.M.L. Seegers, M.P. Bauer<sup>5</sup>, E. van Nood<sup>6</sup>, M.G.W. Dijkgraaf<sup>7</sup>, C.J.J. Mulder<sup>3</sup>, C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls<sup>2</sup>, H.W. Verspaget<sup>8</sup>, J.J. Keller<sup>9,10,\*\*</sup>, E.J. Kuijper<sup>1,11,12</sup>

Guidelines



OPEN ACCESS

## International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice

Giovanni Cammarota<sup>1</sup>, Gianluca Ianiro<sup>2</sup>, Colleen R Kelly<sup>3</sup>, Benjamin H Mullish<sup>4</sup>, Jessica R Allegretti<sup>5</sup>, Zain Kassam<sup>6,7</sup>, Lorenza Putignani<sup>8</sup>, Monika Fischer<sup>9</sup>, Josbert J Keller<sup>10,11</sup>, Samuel Paul Costello<sup>12</sup>, Harry Sokol<sup>13,14,15</sup>, Patrizia Kump<sup>16</sup>, Reetta Satokari<sup>17</sup>, Stacy A Kahn<sup>18</sup>, Dina Kao<sup>19</sup>, Perttu Arkkila<sup>20</sup>, Ed J Kuijper<sup>21</sup>, Maria J GT Vehreschild<sup>22</sup>, Cristina Pintos<sup>23</sup>, Loris Lopetuso<sup>24</sup>, Luca Masucci<sup>25</sup>, Franco Scaldaferri<sup>24</sup>, E M Terveer<sup>11,21</sup>, Max Nieuwdorp<sup>26</sup>, Antonio López-Sanromán<sup>27</sup>, Juozas Kupcinskas<sup>28</sup>, Ailsa Hart<sup>29</sup>, Herbert Tilg<sup>30</sup>, Antonio Gasbarrini<sup>31</sup>

# Het product: Fecessuspensie

- 60 gram donor feces < 2h na defecatie
- Homogeniseren: Fysiologisch zout + bagmixer
- 10% eindconc. glycerol (cryoprotectant)
- 200 cc feces suspensie
- Bewaren bij -80°C
  - Kwaliteitscontrole: suspensie 2cc
  - Kwaliteitscontrole: feces
- Quarantaine tot herscreening
- Dubbelgecapsuleerde capsules in testfase



5501177 - 001

FMT Feces



**NDFB**  
Nederlandse Donor Feces Bank

Nederlandse Donor Feces Bank

Fecessuspensie voor Feces Microbiota Transplantatie

Ingrediënten: Donorfeces gefilterd tot 300 micron, glycerol (10%) in NaCl (0.9%).

Bewaren bij -80 °C !

Ontdooi advies voor gebruik:

- Ontdooi de donor fecessuspensie na aankomst overnacht bij 4°C (in koelkast) of 5 uur bij kamertemperatuur.
- Indien de donor fecessuspensie in de koelkast is ontdooid, laat de suspensie dan circa 1 uur op kamertemperatuur komen voorafgaand aan infusie.
- Op kamertemperatuur is de fecessuspensie maximaal 3 uur houdbaar (eventueel nog 6 uur op ijs/in de koelkast).
- De donor fecessuspensie kan niet opnieuw worden ingevroren.

Waarschuwing:

Dit product kan voedselallergenen bevatten.

Adverse event:

Direct melden aan [info@ndfb.nl](mailto:info@ndfb.nl) en/of een van de artsen van de Nederlandse Donor Feces Bank werkgroep (zie formulier Toediening Feces Microbiota Transplantatie).

Houdbaarheidsdatum:

xx-xx-xxxx (productiedatum +2 jaar).

**FMT Feces suspensie**

Donornr.: 5501177  
Suspensienr.: 5501177 - 001A  
Productiedatum: 08 - 03 - 2016  
Houdbaarheidsdatum: 08 - 03 - 2018  
Volume suspensie: 198 ml  
Bewaren bij -80°C



5501177 - 001OCSA  
08 - 03 - 2016

FMT QC



5501177 - 001OCFA  
08 - 03 - 2016

Feces QC



# De patient: multi-disciplinaire evaluatie FMT-aanvraag

## Evaluatie 241 FMT aanvragen:

- 177 (73%) geschikt voor FMT
  - 64 (27%) geen rCDI
    - Meestal door onderliggende darmziekte + *C. difficile* dragerschap
- Limiteert onnodig gebruik
- Juist gebruik van ongestandaardiseerde therapie



# NDFB resultaten: Wie krijgt een FMT?

Mei 2016 – dec 2024:

- 376 FMTs in 336 patiënten met rCDI
  - >250 FMTs voor FMT-studies & onderzoek
- 66 verschillende ziekenhuizen
- 22 donoren

Patiënt karakteristieken:

- 1<sup>e</sup> episode – 9<sup>e</sup> recidief
  - mediaan 3 recidieven
- Gemiddelde leeftijd: 70 jaar



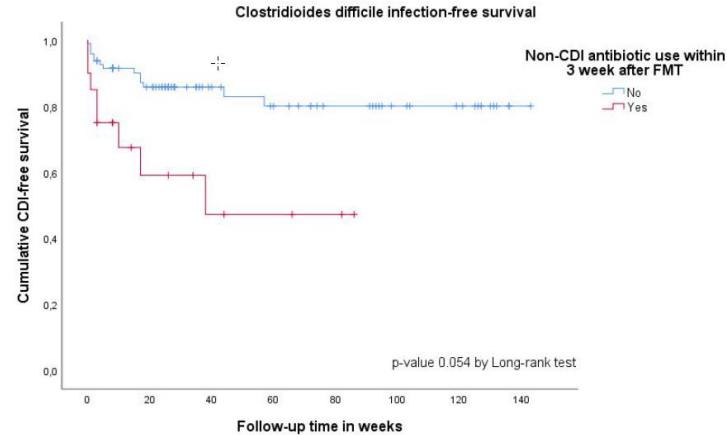
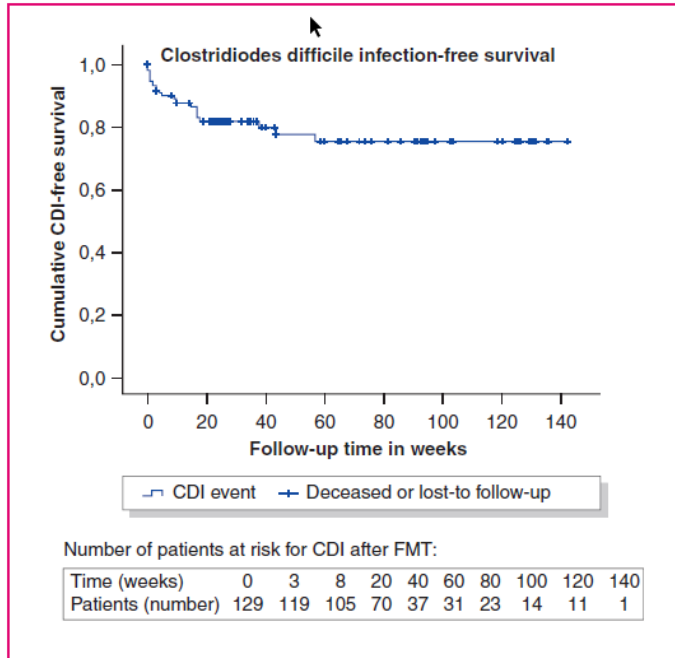
- Tissue Guide: “*Systematic monitoring of serious adverse reactions and events from donor selection to follow up of the recipient*”
- Opslag van monsters: donor & patient samples (pre- & post-FMT)
- Evaluatie van uitkomst & (S)AR’s
  - 3 weeks, 6 months, enkele jaren post-FMT
  - Patient vragenlijst en contact behandelend arts
- Beoordeling vermoeden SAR’s
  - Werkgroep beoordeelt infectieuze en nieuwe aandoeningen
  - Relatie met SAE? Donor “on hold” → suspensies niet gebruikt tijdens onderzoek
  - Andere patienten met vergelijkbare AE?
  - Microbiologische onderzoek van donor- en patientmonsters

# NDFB resultaten: biovigilance pre-SoHO

Description adverse event		Number of patients
Definitively or probably related to FMT		
SAE	None	0% (0/128)
AE	Procedure-related AEs	4% (5/128)
	– Regurgitation, no aspiration, patient successfully treated	– 4
	– Sore throat after placing duodenal tube	– 1
Possibly related to FMT		
SAE	Hospitalization within 3 weeks post-FMT due to:	8% (9/115)
	– Lower respiratory tract infection (causing pathogen unknown) <sup>a</sup>	– 5
	– Urinary tract infection (causing pathogen unknown) <sup>b</sup>	– 3
	– Diarrhoea (non-CDI)	– 1
AE	Gastro-intestinal (see Table 4)	11–52%
	Infections	– 5
	– Urinary tract infection (causing pathogen unknown) <sup>b</sup>	– 1
	– Urinary and lower respiratory tract infection <sup>a</sup>	– 1
	Other	– 1
	– Fever	
	– Possible flare IBD (ulcerative colitis), uncertain if it was pre-existent	

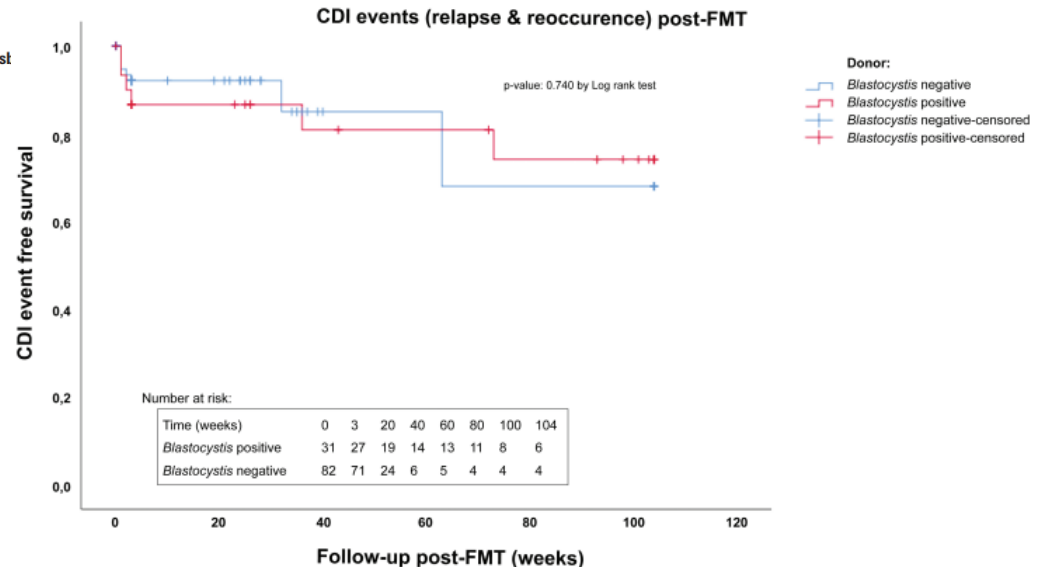
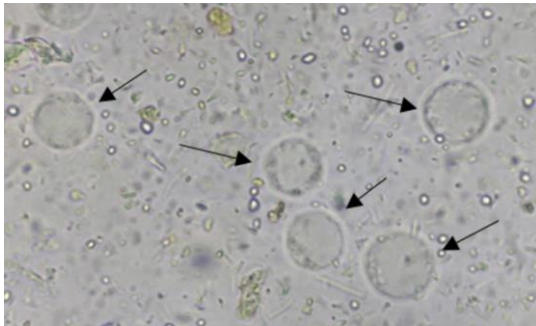
# NDFB resultaten: Succespercentage na FMT

- Cure rate 90% na 2 maanden (142/158)

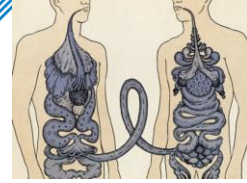


## Human Transmission of *Blastocystis* by Fecal Microbiota Transplantation Without Development of Gastrointestinal Symptoms in Recipients

Elisabeth M. Terveer,<sup>1,2</sup> Tom van Gool,<sup>3</sup> Rogier E. Ooijevaar,<sup>2,4</sup> Ingrid M. J. G. Sanders,<sup>1</sup> Eline Boeijs-Koppenol,<sup>1,2</sup> Jost Ed J. Kuijper,<sup>1,2</sup> for the Netherlands Donor Feces Bank (NDFB) Study Group

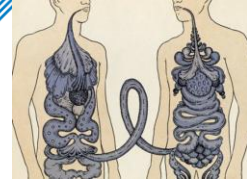


## NDFB resultaten: Evaluatie mogelijke SAR



- 38 jarige patient met refractaire GvHD
- Allo-SCT +117 dagen, FMT via expanded access
- GvHD gecompliceerd door HSV-oesofagitis, pleuravocht & ascites (hypoalbuminemie)
- Behandeling met o.a. ruxolitinib (+ 4 weken), ketamine infusie
- Neutrofielen normaal
- + 6 days post-FMT: *E. coli* bacteriëmie
- Geen aanwijzing voor galweg-, long- of urineweginfectie
- Behandelend arts: “Niet gerelateerd aan FMT” maar is dit zo?

# Microbiologisch onderzoek donor & patient sample



- Donor direct “on hold”
- Verzameld: Patientgegevens, isolaat, donor- & patientfeces
- **Microbiologisch onderzoek**
- In afwachting alvast resultaten
- *E. coli* uit bloed en darm
- Whole Genome Sequencing

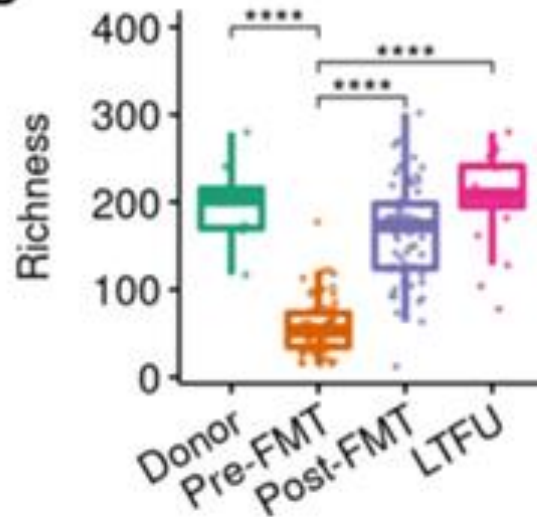
Sample

*E. coli* patient (blood culture)

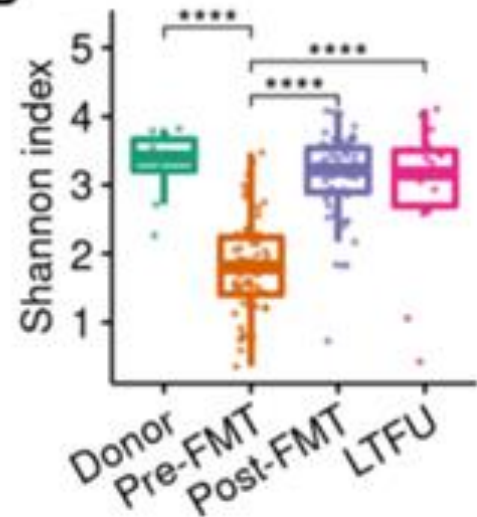
*E. coli* donor (faeces)

- Geen aanvullende vir

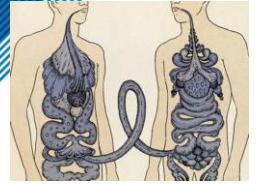
C



D



# Translocatie donor-engrafte stammen bij GvHD



Diagnose: translocatie van donor-engrafte stammen bij kwetsbare darmbarriere GvHD patient

- Klinische verbetering:
- Albumine gestegen, minder ascites/pleuravocht, veel minder pijn
- Diarree hersteld binnen weken, ontslag na 2 weken
- Casus besproken door multidisciplinair team + 2 externe experts:
- Conclusie: translocatie gerelateerd aan onderliggende ziekte
- Besluit: FMT-reeks\* voortgezet (nog aanvullend 2 FMTs) met goed resultaat

Vraag: Is dit een SAR?



2024/1938

17.7.2024

REGULATION (EU) 2024/1938 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

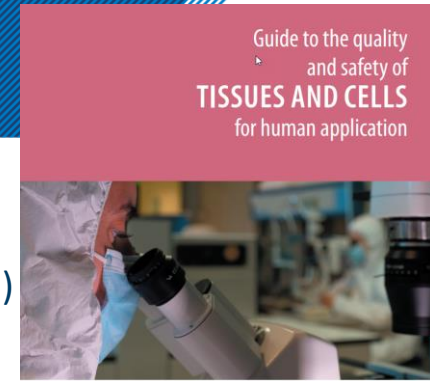
of 13 June 2024

on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application  
and repealing Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC

## Meest belangrijke veranderingen

- **SoHO** nieuwe overkoepelende term (vervangt aparte richtlijnen)
- Donormelk en intestinale microbiota erbij
- **Nationale regelgeving en inspectie**, in nauwe afstemming met expertorganisaties
  - Verwijzing naar **EDQM-richtsnoer** (technical guide)
  - **ECDC** betrokken bij kwaliteits-en veiligheidsbewaking
- Registratie van uitkomsten → behoefte aan **EU register**: EurFMT

# EDQM guide – Chapter 32: Intestinal microbiota



Kwaliteits- en veiligheidskader voor FMT

Onderdeel van de Tissue & Cells Guide van de EDQM (Eu Dir. Q. Med. & Healthcare)

Behandelt o.a.:

- Juridische status en kwaliteitsmanagement
- Donorwerving, -screening, (her)test en donatie
- Verwerking, opslag, labeling & vrijgifte
- Distributie en klinische toepassing
- Traceerbaarheid en biovigilantie

Monografieën:

- Cryogepreserveerde donorfecessuspensie
- Cryogepreserveerde donorfececapsules



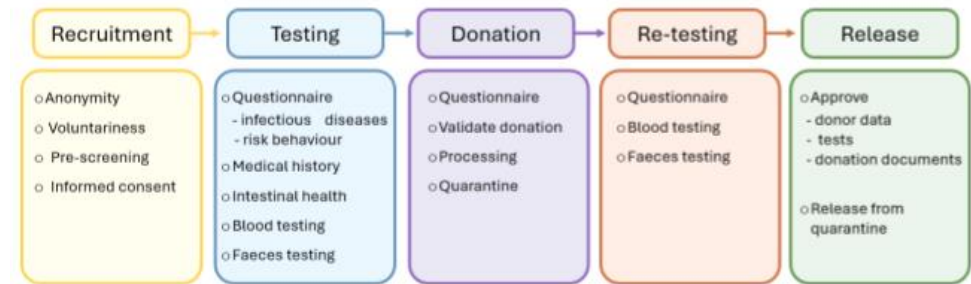
www.edqm.eu  
Facebook: @EDQMCouncilEurope  
Twitter: edqm\_news

EDQM  
5th Edition  
2022

Co-funded  
by the European Union



Co-funded and implemented  
by the Council of Europe



# Naar één Europees kader voor veilige en effectieve FMT

European Fecal Microbiota Transplantation (EurFMT)

Internationale samenwerking van academische FMT-centra

Doelen:

- Verbeteren van samenwerking en communicatie tussen FMT-experts in Europa
- Ontwikkelen van gestandaardiseerde procedures, richtlijnen en een EurFMT-register

EU project: Harmonize

- Harmonisatie van expertgroepen, activiteiten en richtlijnen volgens nieuwe SoHO-vereisten
- Opstellen van **technische richtlijnen** voor donorscreening en FMT-verwerking (WP NDFB)
- Richtlijn voor **toezicht en kwaliteitswaarborging** (WP NDFB)
- Opzet van **trainingsprogramma's** en –locaties
- Gap-analyse: o.a. **auditprogramma** en Europees **FMT-register**



2023 EU4Health calls for action grants



# Is de NDFB klaar voor de SoHO regulatie?

- NDFB = SoHO Entity
- FMT behandelcentra = SoHO Establishment
- **Huidige status:**
- Farmatec aanvraag voorlopig nog niet in behandeling genomen: te vroeg in proces
- Informeel en constructief bezoek van IGJ reeds gehad
- Verdere uitwerking VWS inhoudelijke invulling SoHO-kaders volgt
- NDFB bereidt zich actief voor



 Bijlage 3.10_NDFB LUMC_Ra... 164 KB	 Brief divisiebestuur verzoek e... 386 KB
 Bijlage 3.8_B_Mandaatregelin... 192 KB	 Bijlage 3.5_Accreditatiebewijs... 919 KB
 Bijlage 3.7_CV verantwoordel... 188 KB	 Bijlage 3.1_Uittreksel KvK_27... 412 KB
 Aanvraagformulier Farmatec ... 638 KB	 Bijlage 3.3 Omschrijving mat... 410 KB
 Bijlage 3.12_SOP Vrijgave FM... 149 KB	 Bijlage 3.9_A_Akte van aanste... 31 KB
 Bijlage 3.8_A_Nederlandse D... 203 KB	 Bijlage 3.9_B_Addendum bij a... 414 KB
 Bijlage 3.6_Organogram NDF... 294 KB	 Bijlage 3.11_Lijst essentiële m... 196 KB

# Wat neem jij mee over FMT?

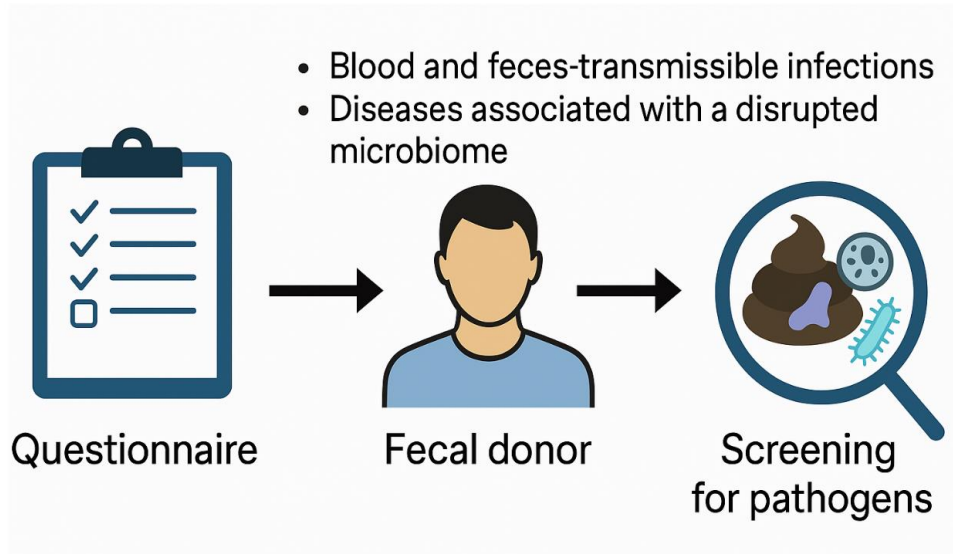
- **Van kliniek naar kader:** FMT geevolueerd van experimentele behandeling naar gereguleerde medische toepassing
- **Solide ervaring:** ± 400 FMTs, met hoog succespercentage en beheersbare infectierisico's
- **Veiligheid & transparantie:** robuuste biovigilantie, geen ernstige bijwerkingen in rCDI, trends volgen via EurFMT register
- **Leren van data:** aanpassingen zoals schrappen *Blastocystis hominis* als exclusie criterium verbeteren FMT-zorg
- **Vooruitblik:** SoHO, EDQM en EurFMT vormen samen een helder Europees kader voor veilige en toegankelijke FMT
- **Samenwerking is sleutel:** FMT-experts, behandelaars, regelgevers en onderzoekers trekken samen op – Nederland loopt hierin voorop

# Vragen?



# Donorscreening: minimaliseren risico's

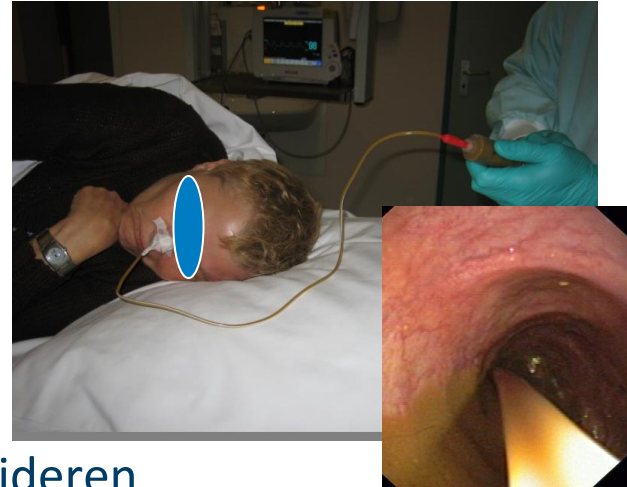
Minimaliseren risico overdracht infecties + microbiom-gerelateerde aandoeningen



Voorafgaand aan donatie: Recente blootstellingen en gezondheidsveranderingen

# De patiënt: Voorbereiding en toediening

- Anti-CDI antibiotica voorbehandeling  $\geq 4$  days, stop 1 dag pre-FMT
- 2ltr Klean-prep (halve darmspoeling)
- Nasoduodenale sonde
- 200cc in 20 minuten



- Nasoduodenale sonde na 30 min verwijderen
- Monitor patiënt ten minste 2 uren (p/RR/T)