

## Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. IX.

### SWAB-richtlijn voor antimicrobiële therapie bij acute infectieuze diarree

J.C.Bos, C.Schultsz, C.M.J.Vandenbroucke-Grauls, P.Speelman en J.M.Prins

- De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) ontwikkelt evidence-based richtlijnen voor het gebruik van antibiotica bij volwassenen in het ziekenhuis.
- In deze richtlijn voor acute infectieuze diarree (AID) wordt de behandeling van acute ontsteking van het maag-darmkanaal besproken die zich primair uit in diarree.
- Onderscheiden worden buiten het ziekenhuis, maar in Nederland opgelopen ('community-acquired') AID, AID bij reizigers en nosocomiale (in het ziekenhuis opgelopen) AID.
- Voor de eerste twee AID-categorieën geldt dat het instellen van een antibiotische behandeling alleen geïndiceerd is bij mensen met ernstige ziekte, bij dysenterie en bij personen met predispositie voor een gecompliceerd ziektebeloop.
- Primaire fluorochinolonresistentie komt relatief veelvuldig voor bij humane *Campylobacter*-isolaten, zowel in Nederland als in andere delen van de wereld. Indien er een behandelindicatie bestaat bij community-acquired AID en bij in Nederland teruggekeerde reizigers met AID, wordt derhalve azitromycine gedurende 3 dagen geadviseerd als orale empirische therapie.
- Wanneer het noodzakelijk is om intraveneus te behandelen, lijkt de combinatie van ciprofloxacine en erytromycine, gedurende 5-7 dagen, in aanmerking te komen. De behandeling kan worden versmald zodra de verwekker bekend is.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:1116-22

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) ontwikkelt richtlijnen voor het gebruik van antibiotica bij volwassenen in het ziekenhuis met als doel het antibioticabeleid te optimaliseren en zo een bijdrage te leveren aan de beheersing van kosten en van resistentieontwikkeling. De richtlijnen dienen als raamwerk voor de ziekenhuiscommissies die antibioticaformulieren opstellen. Epidemiologische gegevens over de verwekkers van een bepaalde infectie vormen een belangrijk uitgangspunt.

De opstelling van deze richtlijn kwam tot stand volgens het evidence-based principe ([www.swab.nl](http://www.swab.nl): doorklikken op 'bent u professional', 'richtlijnen' en 'format richtlijnontwikkeling'). Naast meta-analysen en richtlijnen verzameld

via de *Cochrane Library* en de *National Guideline Clearing House* ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)) werd relevante literatuur uit de databases van *Embase* en *Medline* geraadpleegd. De volledige richtlijn, waarin alle aanbevelingen werden voorzien van graad van bewijskracht volgens de door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO opgestelde handleiding ([www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding\\_ebro](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding_ebro)), is eveneens beschikbaar op [www.swab.nl](http://www.swab.nl).

#### DEFINITIE VAN ACUTE INFECTIEUZE DIARREE

In Nederland komen per jaar ongeveer 4,5 miljoen gevallen van gastro-enteritis voor, waarbij kinderen tot 5 jaar het vaakst worden getroffen.<sup>1</sup> Slechts in 1 op de 20 gevallen wordt een huisarts geconsulteerd. Een nog kleiner deel van de patiënten wordt uiteindelijk opgenomen in een ziekenhuis.<sup>2</sup>

Een internationaal geaccepteerde definitie van een acute infectieuze ontsteking van het maag-darmkanaal of acute infectieuze gastro-enteritis is niet voorhanden en dit ziektebeeld wordt dan ook het best gekarakteriseerd door zijn klinische verschijnselen zoals diarree, al of niet met bloed of slijm, misselijkheid en braken en koorts, in combinatie met het aantonen van een virale, bacteriële of parasitaire verwekker. Diarree wordt door de Wereldgezondheidsorgani-

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Afd. Inwendige Geneeskunde, onderafd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en Aids: mw.J.C.Bos, hr.prof.dr.P.Speelman en hr.dr.J.M.Prins, internisten-infectiologen.

Afd. Medische Microbiologie: mw.prof.dr.C.M.J.Vandenbroucke-Grauls, medisch microbioloog (tevens: VU Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie, Amsterdam).

VU Medisch Centrum, afd. Medische Microbiologie, Amsterdam.

Mw.dr.C.Schultsz, medisch microbioloog (thans: Oxford University Clinical Research Unit at the Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh Stad, Vietnam).

Correspondentieadres: hr.dr.J.M.Prins ([j.m.prins@amc.uva.nl](mailto:j.m.prins@amc.uva.nl)).

satie (WHO) gedefinieerd als het 3 of meer malen per 24 h lozen van ongevormde ontlasting. Wij spreken van 'acute' diarree wanneer de klachten nieuw zijn en korter dan 14 dagen bestaan. Indien de diarree minstens 14 dagen of een maand bestaat, spreken wij van respectievelijk 'persisterende' en 'chronische' diarree. Met de term 'dysenterie' wordt diarree met bloed en slijm aangeduid.

In deze richtlijn beperken wij ons tot acute infectieuze ontsteking van het maag-darmkanaal die zich primair uit in diarree en hiervoor gebruiken wij verder de term 'acute infectieuze diarree' (AID). Daarbij onderscheiden wij: buiten het ziekenhuis, maar in Nederland opgelopen ('community-acquired') AID, in het ziekenhuis opgelopen (nosocomiale) AID en AID bij reizigers.

In deze verkorte richtlijnversie gaan wij vooral in op empirische behandelstrategieën. Voor uitgebreide behandeladviezen over afzonderlijke verwekkers, inclusief toxineproducerende *Clostridium difficile*, verwijzen wij naar de integrale richtlijntekst en naar tabel 1.

## DIAGNOSTIEK

Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn nodig om tot een inschatting van de aard en de ernst van AID te komen. De medische status van de patiënt moet bekend zijn (wel of niet immuungecompromiteerd) omdat deze in sommige gevallen een aangepaste therapeutische aanpak nodig maakt.

Bij community-acquired AID wordt het kweken van ontlasting op *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* en *Campylobacter* (SSYC) geadviseerd wanneer antibiotische therapie wordt overwogen. Dit dient zo vroeg mogelijk in het ziekteproces plaats te vinden, opdat maximaal kan worden geprofiteerd van gerichte behandeling. Wanneer een infectie met shiga-toxineproducerende *Escherichia coli* (STEC) wordt vermoed, voldoet een feceskweek op SSYC niet, maar dient kweekmateriaal te worden geënt op mconkey-agar waarbij lactose is vervangen door sorbitol; de rol van directe detectie van shiga-toxine is nog in onderzoek.

Diagnostiek op virale verwekkers is bij gezonde volwassenen met community-acquired AID niet geïndiceerd, omdat de verschijnselen daarvan gering zijn en vrijwel nooit tot ziekenhuisopname leiden.

Wanneer aan een parasitaire verwekker wordt gedacht, bijvoorbeeld bij reizigers en bij immuungecompromiteerden, moet op 3 verschillende dagen zo vers mogelijke ontlasting worden ingestuurd voor microscopisch onderzoek naar de aanwezigheid van parasieten, wormeieren en cysten. De voor dit doel ontwikkelde tripelfecetest combineert het vergaren van ontlasting op 3 verschillende dagen met de aanwezigheid van een fixatief, een speciale concentratiemethode en een kleuring, waardoor de onmiddellijke gang naar het laboratorium overbodig is.<sup>3</sup>

Gebleken is dat de opbrengst van fecesonderzoek bij

patiënten met diarree die na 3 dagen ziekenhuisopname ontstaat erg laag is wanneer gekweekt wordt op SSYC en in de ontlasting gezocht wordt naar parasieten, wormeieren en cysten. Omgekeerd wordt de kans op een infectie met *C. difficile* dan steeds groter.<sup>4</sup> Wanneer er sprake is van nosocomiale AID of AID ontstaan na het gebruik van antibiotica, moet gezocht worden naar de aanwezigheid van *C. difficile*-toxinen omdat alleen toxineproducerende *C. difficile*-stammen AID veroorzaken. Een positieve feceskweek kan AID door *C. difficile* slechts aannemelijk maken.<sup>5</sup>

Bij reizigers met AID bij terugkomst in Nederland gelden dezelfde diagnostische adviezen als bij community-acquired AID, met dien verstande dat men rekening moet houden met de epidemiologische gegevens van het bezochte gebied. De waarschijnlijkheid van een infectie met enterotoxische *E. coli* bij een reiziger berust op epidemiologische gegevens. Microbiologische diagnostiek hiernaar is niet onmogelijk, maar is gecompliceerd en in verband met de geringe ziekteverschijnselen in het algemeen niet geïndiceerd.

## EPIDEMIOLOGIE

Bij volwassenen die zich in Nederland bij een huisarts presenteren met community-acquired AID worden, in vergelijking met kinderen beneden de 5 jaar, meer bacteriële (met name *Campylobacter jejuni*) en parasitaire infecties (met name *Giardia lamblia*) gezien. In Nederland maken ongeveer 300.000 personen per jaar een meer of minder ernstige episode met AID door als gevolg van een infectie met *Campylobacter* en dit is daarmee dan ook de belangrijkste bacteriële verwekker van AID in Nederland (tabel 2).<sup>6</sup> Norovirussen (voorheen 'Norwalk-like'-virussen) zijn bij volwassenen de belangrijkste virale verwekkers. Verder worden bij een ziekte duur van 1 week of korter in het algemeen vooral virale en bacteriële verwekkers gevonden, terwijl bij een langere ziekte duur vaker parasitaire verwekkers worden gezien.

AID is de meest voorkomende ziekte bij reizigers buiten Europa. Van deze reizigers ontwikkelt 10-60% AID. De verwekkers van reizigersdiarree zijn slechts een deelverzameling van de verwekkers die worden gevonden bij de bevolking van het betreffende land. Dit is het gevolg van andere expositie en immuniteit. Enterotoxische *E. coli* (ETEC) is de meest voorkomende verwekker bij reizigers, hoewel wordt aangenomen dat ook enteroaggregerend hechtende *E. coli* (EAEC) een belangrijke rol speelt. In Azië is echter niet alleen ETEC een belangrijke verwekker van AID. In dit werelddeel lijken *Campylobacter*-species opkomende pathogenen te zijn, verantwoordelijk voor 15-25% van het totale aantal gevallen van AID bij reizigers.<sup>7, 8</sup>

Bij reizigers die in Nederland terugkeren met AID en daarvoor medische hulp zoeken, is de verdeling van verwekkers anders dan bij reizigers tijdens de reis, doordat niet alle verwekkers even lang klachten geven. Precieze getallen van

TABEL 1. Antibiotische behandeling van acute infectieuze diarree per ziekteverwekker

verwekker	antibioticum*	aanvullende adviezen
<b>bacteriële</b>		
<i>Campylobacter</i> -species	1. azitromycine 500 mg 1 dd p.o. gedurende 3 dagen 2. erytromycine 500 mg 2 dd i.v. gedurende 5 dagen	geen behandeling tenzij ernstige infectie of immuun-gecompromiteerde patiënt; dán zo vroeg mogelijk behandelen
<i>Salmonella</i> -species (non-typhi)	1. ciprofloxacine 400 mg 2 dd i.v. of 500 mg 2 dd p.o., beide gedurende 7 dagen 2. TMP-SMZ 960 mg 2 dd gedurende 7 dagen	geen behandeling tenzij ernstige infectie of kunst-materiaal in situ of immuungecompromiteerde patiënt; in de laatste 2 omstandigheden behandelen gedurende 14 dagen; nota bene: langdurig feces-dragerschap is mogelijk
<i>Shigella</i> -species	1. TMP-SMZ 960 mg 2 dd gedurende 3 dagen 2. ciprofloxacine eenmalig 1000 mg p.o. 3. azitromycine 250 mg 1 dd gedurende 5 dagen (1e dag 500 mg)	geen behandeling tenzij ernstige infectie; bij immuun-gecompromiteerde patiënt: ciprofloxacine 500 mg 2 dd of TMP-SMZ 960 mg 2 dd gedurende 7-10 dagen
<i>Yersinia</i> -species	1. TMP-SMZ 960 mg 2 dd gedurende 5 dagen 2. ciprofloxacine 400 mg 2 dd i.v. of 500 mg 2 dd p.o., beide gedurende 5 dagen	geen behandeling tenzij systemische verschijnselen of bij immuungecompromiteerde patiënt
<i>Escherichia coli</i> -species		
STEC O157	geen	vermijd het gebruik van antiperistaltica
ETEC	1. TMP-SMZ 960 mg 2 dd gedurende 5 dagen 2. ciprofloxacine 400 mg 2 dd i.v. of 500 mg 2 dd p.o., beide gedurende 3 dagen of 1000 mg eenmalig p.o. als bij ETEC	geen behandeling, tenzij ernstige infectie
EPEC, EIEC, EAEC		klinisch onderscheid met ETEC niet mogelijk
<i>Vibrio cholerae</i> O1 of O139	doxycycline 300 mg eenmalig p.o. óf TMP-SMZ 960 mg 2 dd gedurende 3 dagen óf ciprofloxacine 1000 mg eenmalig p.o.	–
toxineproducerende <i>Clostridium difficile</i>	1. metronidazol 500 mg 3 dd p.o. gedurende 10 dagen 2. vancomycine 125 mg 4 dd p.o. gedurende 10 dagen (bij ribotype 027 250-500 mg 4 dd)	stop zo mogelijk het oorzakelijke antibioticum; isoleer de patiënt; bij het 1e recidief: herhaal behandeling; bij multipele recidieven luidt het afbouwschema voor vancomycine: 1e week na therapie 125 mg 4 dd, 2e week 125 mg 2 dd, 3e week: 125 mg 1 dd, vervolgens nog 1-2 weken 2 maal per week vancomycine 250-500 mg p.o.
<b>parasitaire</b>		
<i>Giardia lamblia</i>	1. tinidazol 2 g eenmalig 2. metronidazol 2 g 1 dd gedurende 3 dagen	tinidazol (mogelijk tijdelijk) niet verkrijgbaar in Nederland; nota bene: symptoomloos dragerschap komt veel voor en behoeft geen behandeling
<i>Entamoeba histolytica</i>	metronidazol 750 mg 3 dd gedurende 5-10 dagen óf tinidazol 2 g 1 dd gedurende 3 dagen	–
dragerschap	1. paromomycine 500 mg 3 dd gedurende 10 dagen 2. clioquinol	paromomycine is een niet-geregistreerd geneesmiddel
<i>Entamoeba dispar</i>	geen	apathogeen
<i>Cryptosporidium</i> -species	geen	iedere antibiotische therapie is omstreden; alleen therapie overwegen bij immuungecompromiteerden en bij HIV <sup>+</sup> -patiënten met CD4 < 150/mm <sup>3</sup> ; dan paromomycine 500 mg 3 dd gedurende 7 dagen
<i>Cyclospora</i> -species	TMP-SMZ 960 mg 2 dd gedurende 7 dagen	immuungecompromiteerden (HIV <sup>+</sup> ) TMP-SMZ 960 mg 2 dd gedurende 10 dagen, gevolgd door secundaire profylaxe met 960 mg 3 maal per week
<i>Isospora</i> -species	geen	immuungecompromiteerden (HIV <sup>+</sup> ): TMP-SMZ 960 mg 2 dd gedurende 10 dagen, gevolgd door secundaire profylaxe met 960 mg 3 maal per week
<p>TMP-SMZ = co-trimoxazol = trimethoprim 160 mg-sulfamethoxazol 800 mg; STEC = shiga-toxineproducerende <i>Escherichia coli</i>; ETEC = enterotoxische <i>Escherichia coli</i>; EPEC = enteropathogene <i>E. coli</i>; EIEC = entero-invasieve <i>E. coli</i>; EAEC = enteroaggregerend hechtende <i>E. coli</i>.</p> <p>*Aangegeven worden 1e, 2e en 3e keus.</p>		

in Nederland teruggekeerde reizigers met AID zijn niet bekend, maar het is bijvoorbeeld aannemelijk dat AID veroorzaakt door ETEC, gezien de doorgaans korte ziekte duur, bij deze groep patiënten relatief minder vaak voorkomt.

In de westerse wereld is toxineproducerende *C. difficile* de belangrijkste verwekker van AID die ontstaat tijdens ziekenhuisopname.<sup>9</sup> Sporen kunnen maandenlang overleven buiten de gastheer, waardoor ziekenhuiskamers langdurig gecontamineerd kunnen blijven. Transmissie vindt vooral plaats via besmette handen van gezondheidswerkers. Volgens het huidige inzicht loopt een willekeurige patiënt die wordt blootgesteld aan een toxineproducerende stam een verwaarloosbaar risico op met *C. difficile* samenhangende ziekte (CDAD genoemd), totdat antibiotica worden toegediend.<sup>5 10</sup>

#### EMPIRISCHE THERAPIE

**Community-acquired AID.** Bij patiënten met community-acquired AID die zich bij een huisarts of een polikliniek presenteren is een gunstig effect waargenomen op duur en ernst van symptomen wanneer binnen 1 week na aanvang van de klachten behandeling wordt begonnen met een fluoroquinolon.<sup>11-13</sup> Het effect is onafhankelijk van de kweekuitslag. De meeste studies zijn uitgevoerd met een 5-daags behandelingschema zodat dit als de geadviseerde standaard behandelingsduur moet worden gezien wanneer diagnostiek geen conclusie toelaat of niet is verricht.

Het potentieel gunstige effect van fluoroquinolonen moet echter worden afgewogen tegen resistentie van *Campylobacter*-stammen. Ontwikkeling van *Campylobacter*-resistentie tijdens of na behandeling met ciprofloxacine is in verscheidene studies aangetoond. Daarnaast hebben wij in Nederland te maken met infecties met primair voor ciprofloxacine ongevoelige *Campylobacter*-stammen.<sup>14</sup> Het voorkomen van resistentie lijkt voornamelijk voort te vloeien uit het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren. Gegevens over 2002 en 2003, die zijn gebaseerd op uitslagen van 16 streeklaboratoria in Nederland, laten zien dat dit bij endemische patiëntenstammen heeft geleid tot resistentiepercentages tegen fluoroquinolonen van 30,9% voor *C. jejuni* en 39,2% voor *Campylobacter coli*. De vergelijkbare percentages voor erytromycine zijn respectievelijk 3,9 en 6,3.<sup>15</sup> In de praktijk kan empirische therapie in de vorm van ciprofloxacine dus onvoldoende zijn.

Erytromycine is niet adequaat voor de behandeling van andere verwekkers van AID dan *Campylobacter*, maar het azalide azitromycine lijkt dat wél te zijn. De 90%-minimaal-inhiberende-concentratie (MIC<sub>90</sub>) van azitromycine voor darmpathogenen is minstens 8 keer zo laag als die van erytromycine.<sup>16 17</sup> Voorts is in een aantal onderzoeken de werkzaamheid van azitromycine bij AID veroorzaakt door *Campylobacter* en *Shigella* aangetoond.<sup>18 19</sup> *Salmonella*-species

TABEL 2. Epidemiologische gegevens van verwekkers van acute infectieuze diaree in de Nederlandse huisartsenpraktijk; aangegeven zijn het percentage patiënten/controlepersonen met een aangetoonde verwekker (aangepaste gegevens)<sup>6</sup>

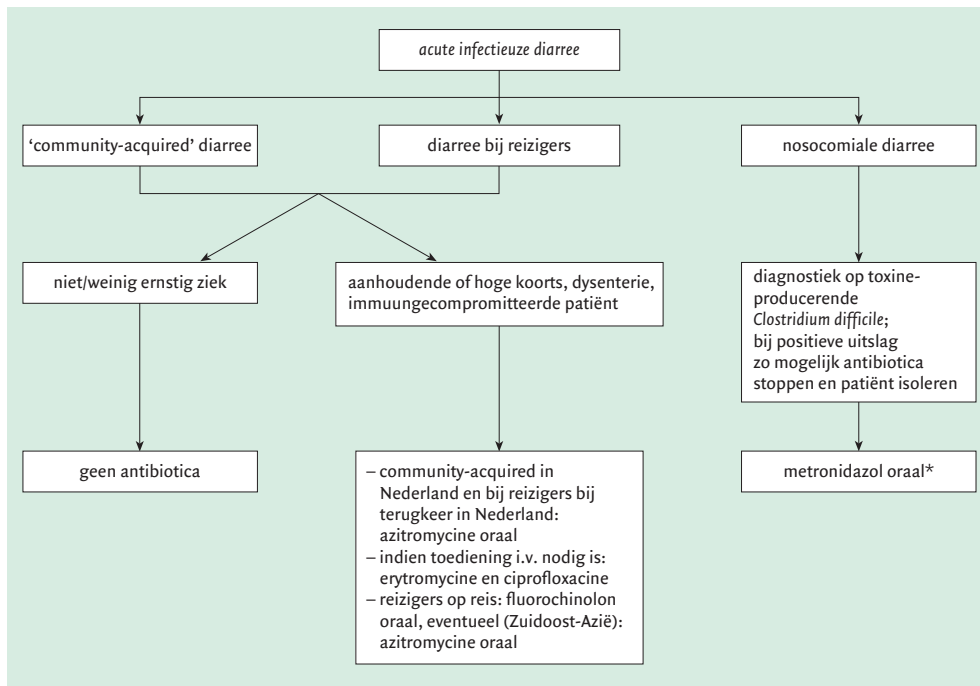
verwekker	prevalentie
<i>Campylobacter</i>	10,4/0,5
<i>Salmonella</i>	3,9/0,2
<i>Shigella</i>	0,1/0,0
<i>Yersinia</i>	0,7/1,1
shiga-toxineproducerende <i>Escherichia coli</i> O157	0,5/0,6
virale verwekkers	16,5/4,8
parasitaire verwekkers	8,6/4,4

hebben het vermogen om te overleven in macrofagen. Des te belangrijker is het dus dat in-vitro- en proefdieronderzoek laat zien dat met azitromycine hoge intracellulaire concentraties dan wel een bactericide respons bij *Salmonella*-species kan worden bereikt.<sup>20</sup> Daarnaast laten vergelijkende studies bij de mens met azitromycine bij *Salmonella typhi*-infecties een gunstig behandelresultaat zien.<sup>21 22</sup> Het gunstige farmacokinetische profiel maakt dat dit middel slechts 1 maal per dag hoeft te worden gegeven.

Omdat bacteriële AID bij gezonde volwassenen meestal een goedaardig beloop en een korte ziekte duur heeft, is empirische antibiotische behandeling alleen geïndiceerd bij aanhoudende of hoge koorts, bij dysenterie of als de patiënt immuungecompromiteerd is. Geadviseerd wordt om dan azitromycine 500 mg 1 dd te geven gedurende 3 dagen. Wanneer het noodzakelijk is om intraveneus te behandelen, lijkt de combinatie van ciprofloxacine 400 mg 2 dd en erytromycine 500 mg 4 dd gedurende 5-7 dagen in aanmerking te komen (figuur).

**AID bij reizigers.** Dat antibiotica verkorting van de ziekte duur bij reizigers met AID kunnen bewerkstelligen, werd bevestigd in een cochrane-review.<sup>23</sup> Co-trimoxazol is jarenlang het middel van eerste, empirische, keus geweest, maar ondanks de geringe kosten en de goede toepasbaarheid bij kinderen wordt het gebruik ervan nu sterk beperkt door de wereldwijde resistentieproblematiek. Fluoroquinolonen worden sindsdien veel gebruikt. Een 3-5-daagse kuur met een fluoroquinolon kan bij volwassenen leiden tot een vermindering van de ziekte duur van 3-5 dagen naar 1-2 dagen. Een eenmalige dosis van een fluoroquinolon is even effectief als een meerdaagse behandeling.<sup>24 25</sup>

Analoog aan de Nederlandse situatie komt primaire ciprofloxacineresistentie van *Campylobacter*-species veel voor. In recente studies uit Thailand werden zelfs cijfers van 50-84% gevonden.<sup>26</sup> Ook voor andere verwekkers van AID, met name in Zuidoost-Azië, vormt resistentie tegen co-trimoxazol, maar ook tegen fluoroquinolonen een toenemend probleem, maar er lijkt een sterke regionale variatie te bestaan.



Stroomdiagram voor de antibiotische behandeling bij een patiënt met een acute infectieuze diarree; (\*) wanneer infectie met toxineproducerende *Clostridium difficile* ribotype 027 waarschijnlijk wordt geacht, kan men empirische behandeling met vancomycine overwegen; 'community-acquired' = buiten het ziekenhuis, maar in Nederland opgelopen.

Het is verontrustend dat onder andere dezelfde studie laat zien dat er bij *Campylobacter*-isolaten in Thailand in beperkte mate (6%) gecombineerde resistentie voorkomt tegen ciprofloxacine en azitromycine.

In Nederland zijn bij teruggekeerde reizigers de resistentiepercentages van *Campylobacter*-isolaten tegen fluoroquinolonen 52,5 voor *C. jejuni* en 59,1 voor *C. coli*. Deze percentages zijn voor erytromycine respectievelijk 2,7 en 10,5.<sup>15</sup> In een studie bij Amerikaanse reizigers met in Mexico opgelopen acute diarree leek de behandeling met azitromycine 1000 mg eenmalig even effectief te zijn als die met een chinolon.<sup>27</sup>

Voor empirische therapie leidt dit tot de volgende adviezen: lichte tot matig ernstige AID bij (gezonde) reizigers, die niet gepaard gaat met bloederige ontlasting of koorts, behoeft geen antibiotische behandeling. Matig ernstige AID of AID tijdens de reis bij reizigers met een immuunstoornis kan worden behandeld met een fluorochinolon, eventueel gecombineerd met loperamide. Dat deze combinatie meer effect heeft op de ziekteduur dan het antibioticum alleen is inmiddels erg aannemelijk gemaakt.<sup>28-29</sup> Bij ernstige ziekte en dysenterie wordt verondersteld dat het gebruik van loperamide gecontraïndiceerd is. Afhankelijk van lokale epidemiologische data en resistentiepatronen zou het fluorochinolon moeten worden vervangen door azitromycine. Dat

geldt momenteel dus met name voor reizigers naar Zuidoost-Azië, inclusief India.

Vanwege de veronderstelde selectie van ziekteverwekkers bij teruggekeerde reizigers en de bovengenoemde hoge resistentiepercentages van op reis opgedane *Campylobacter*-stammen tegen fluoroquinolonen, lijkt het reëel om in Nederland bij een ernstig zieke patiënt met AID na een buitenlandse reis, dezelfde adviezen te geven als opgesteld voor community-acquired AID, te weten azitromycine oraal of erytromycine en ciprofloxacine bij de noodzaak tot intraveneuze toediening (zie de figuur).

**Nosocomiale AID.** Antibioticagebruik gaat duidelijk samen met CDAD en het onderbreken ervan leidt in 15-23% van de gevallen tot spontaan herstel. Antibiotische behandeling van CDAD moet worden ingesteld bij patiënten met langdurige of ernstige symptomen en bij mensen met een ernstig onderliggend lijden. Daarnaast komen patiënten die in een ziekenhuis verblijven, onafhankelijk van de ernst van de symptomen, in aanmerking voor behandeling om transmissie te voorkomen. Het middel van eerste keus is metronidazol vanwege aangetoonde effectiviteit en lage prijs.<sup>30</sup> Daarnaast heeft metronidazol het voordeel dat het, in tegenstelling tot vancomycine, niet leidt tot de ontwikkeling van vancomycineresistentie bij enterokokken. Hoewel metronidazol na intraveneuze toediening ook bactericide concentraties in de



feces kan bereiken, is de effectiviteit van het middel alleen bij enterale toediening aangetoond.<sup>31</sup> In hoeverre vancomycine de voorkeur zou moeten hebben bij de recent opgedoken epidemische *C. difficile*-stam met ribotype 027 is onderwerp van discussie.<sup>32</sup>

Een recidief-CDAD lijkt vrijwel nooit voort te vloeien uit resistentie en hernieuwde behandeling met het oorspronkelijke middel is bijna altijd succesvol.<sup>33</sup> Wanneer een eerste recidief-CDAD eenmaal is ontstaan, is de kans op volgende recidieven hoog, oplopend tot 45%.<sup>34</sup> <sup>35</sup> Vanaf een tweede recidief kan men patiënten waarschijnlijk het beste behandelen met een zogenaamd pulsschema met vancomycine.<sup>36</sup> Een uitgebreide beschrijving van de therapie bij CDAD of een recidief daarvan staat in de integrale richtlijntekst en in tabel 1.

Belangenconflict: P.Speelman en C.M.J.Vandenbroucke-Grauls organiseerden nascholing voor Pfizer. Financiële ondersteuning: de ontwikkeling van de SWAB-richtlijnen wordt gefinancierd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Aanvaard op 28 november 2005

#### Literatuur

- Wit MA de, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinje J, Leusden F van, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol*. 2001;154:666-74.
- Wit MA de, Kortbeek LM, Koopmans MP, Jager CJ de, Wannet WJ, Bartelds AI, et al. A comparison of gastroenteritis in a general practice-based study and a community-based study. *Epidemiol Infect*. 2001;127:389-97.
- Gool T van, Weijts R, Lommerse E, Mank TG. Triple faeces test: an effective tool for detection of intestinal parasites in routine clinical practice. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:284-90.
- Hines J, Nachamkin I. Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases. *Clin Infect Dis*. 1996;23:1292-301.
- Johnson S, Gerding DN. Clostridium difficile – associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1027-34.
- Wit MA de, Koopmans MP, Kortbeek LM, Leeuwen NJ van, Vinje J, Duynhoven YT van. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2001;33:280-8.
- Black RE. Epidemiology of traveler's diarrhea and relative importance of various pathogens. *Rev Infect Dis*. 1990;12(Suppl 1):S73-9.
- Sanders JW, Isenbarger DW, Walz SE, Pang LW, Scott DA, Tamminga C, et al. An observational clinic-based study of diarrheal illness in deployed United States military personnel in Thailand: presentation and outcome of Campylobacter infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2002; 67:533-8.
- Barbut F, Corthier G, Charpak Y, Cerf M, Monteil H, Fosse T, et al. Prevalence and pathogenicity of Clostridium difficile in hospitalized patients. A French multicenter study. *Arch Intern Med*. 1996;156: 1449-54.
- Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Nosocomial Clostridium difficile colonisation and disease. *Lancet*. 1990;336:97-100.
- Wiström J, Jertborn M, Ekwall E, Norlin K, Soderquist B, Stromberg A, et al. Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin. A randomized, placebo-controlled study. *Ann Intern Med*. 1992; 117:202-8.
- Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis*. 1996;22:1019-25.
- Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL, Segreti J, Hines D, Petrak R, et al. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. *Arch Intern Med*. 1990;150:541-6.
- Havelaar HA, redacteur. Campylobacteriose in Nederland. Risico's en interventiemogelijkheden [rapport 250911001]. Bilthoven: RIVM; 2002.
- Pelt W van, Wannet WJB, Giessen AW van de, Mevius DJ, Duynhoven YTHP van. Trends in gastroenteritis van 1996-2003. *Infectieziektenbulletin*. 2004;15:335-41.
- Gordillo ME, Singh KV, Murray BE. In vitro activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:1203-5.
- Jones K, Felmingham D, Ridgway G. In vitro activity of azithromycin (CP-62,993), a novel macrolide, against enteric pathogens. *Drugs Exp Clin Res*. 1988;14:613-5.
- Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, Hoge CW, Pitarangsi C, Amato S, et al. Use of azithromycin for the treatment of Campylobacter enteritis in travelers to Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. *Clin Infect Dis*. 1995;21:536-41.
- Khan WA, Seas C, Dhar U, Salam MA, Bennis ML. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997; 126:697-703.
- Chiu CH, Lin TY, Ou JT. In vitro evaluation of intracellular activity of antibiotics against non-typhoid Salmonella. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;12:47-52.
- Girgis NI, Butler T, Frenck RW, Sultan Y, Brown FM, Tribble D, et al. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43: 1441-4.
- Chinh NT, Parry CM, Ly NT, Ha HD, Thong MX, Diep TS, et al. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1855-9.
- Bruyn G de, Hahn S, Borwick A. Antibiotic treatment for traveller's diarrhoea [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3): CD002242.
- Salam I, Katelaris P, Leigh-Smith S, Farthing MJ. Randomised trial of single-dose ciprofloxacin for travellers' diarrhoea. *Lancet*. 1994;344: 1537-9.
- Petrucelli BP, Murphy GS, Sanchez JL, Walz S, DeFraitas R, Gelnett J, et al. Treatment of traveler's diarrhea with ciprofloxacin and loperamide. *J Infect Dis*. 1992;165:557-60.
- Isenbarger DW, Hoge CW, Srijan A, Pitarangsi C, Vithayasai N, Bodhidatta L, et al. Comparative antibiotic resistance of diarrheal pathogens from Vietnam and Thailand, 1996-1999. *Emerg Infect Dis*. 2002; 8:175-80.
- Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD, DuPont MW, Martinez-Sandoval F, Knirsch C, et al. Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1165-71.

- 28 Taylor DN, Sanchez JL, Candler W, Thornton S, McQueen C, Echeverria P. Treatment of travelers' diarrhea: ciprofloxacin plus loperamide compared with ciprofloxacin alone. A placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med.* 1991;114:731-4.
- 29 Ericsson CD, DuPont HL, Mathewson JJ. Single dose ofloxacin plus loperamide compared with single dose or three days of ofloxacin in the treatment of traveler's diarrhea. *J Travel Med.* 1997;4:3-7.
- 30 Bricker E, Garg R, Nelson R, Loza A, Novak T, Hansen J. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD004610.
- 31 Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut.* 1986;27:1169-72.
- 32 Krausz S, Bessems M, Boermeester MA, Kuijper EJ, Visser CE, Speelman P. Levensbedreigende infecties met een nieuwe variant van *Clostridium difficile*. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:2081-6.
- 33 Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee jr JT, Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994;15:371-81.
- 34 Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile* - associated diarrhea: a review. *Arch Intern Med.* 2001;161:525-33.
- 35 Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med.* 2002;346:334-9.
- 36 McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1769-75.

---

## Abstract

### Optimising antibiotic policies in the Netherlands. IX. SWAB guidelines for antimicrobial therapy in adults with acute infectious diarrhoea

- The 'Stichting Werkgroep Antibioticabeleid' (SWAB; Dutch Working Party on Antibiotic Policy) develops evidence-based guidelines for the use of antibiotics in hospitalised adults.
- This guideline on acute infectious diarrhoea (AID) concerns the antibiotic treatment of acute infectious inflammation of the gastrointestinal tract, manifesting primarily as diarrhoea.
- AID can be subdivided into community-acquired diarrhoea, traveller's diarrhoea and hospital-acquired (nosocomial) diarrhoea.
- In the first 2 categories, the need for antibiotic treatment is generally restricted to individuals with severe illness, dysentery or a predisposition to complications.
- High rates of primary fluoroquinolone resistance can be found in human *Campylobacter* isolates from the Netherlands and from other parts of the world. Therefore, if antibiotic treatment is necessary for community-acquired AID or AID in travellers returning to the Netherlands, it is advised to use oral azithromycin for 3 days as empirical treatment.
- If intravenous treatment is necessary, the combination of ciprofloxacin and erythromycin for 5-7 days may be considered. As soon as the identity of the causative organism is known, antimicrobial treatment should be tailored accordingly.

*Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:1116-22