



STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID

## **Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland IX**

### *SWAB richtlijn antimicrobiële therapie voor acute infectieuze diarree*

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), Mei 2013

Vorbereidingscommissie: Mw. drs. J.C. Bos (internist-infectioloog), mw. dr. C. Schultsz (arts-microbioloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie), dr. T. Van Gool, (arts-microbioloog, parasitoloog, namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie), drs. M. P. Bauer (internist-infectioloog, namens de Vereniging voor Infectieziekten), prof. dr. J.M. Prins (internist-infectioloog).

© 2013 SWAB

Secretariaat SWAB

p/a Universitair Medisch Centrum St Radboud

Medische Microbiologie, route 574

Postbus 9101

6500 HB Nijmegen

[www.swab.nl](http://www.swab.nl)

## **I. Achtergrond**

### *1.1 Het proces*

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 resistentieontwikkeling. De richtlijnen dienen als raamwerk voor de commissies die antibioticaformularen opstellen in ziekenhuizen. Epidemiologische gegevens over de verwekkers van een bepaalde infectie vormen een belangrijk uitgangspunt en de nadruk ligt op het principe dat antibiotica alleen voorgeschreven dienen te worden op de juiste indicatie.

De voorbereiding van de richtlijn werd uitgevoerd door een multi-disciplinaire commissie van experts. De SWAB richtlijn Acute Infectieuze Diarree uit 2005 werd als basis gebruikt. Daarnaast werden databases doorzocht op zoek naar relevante literatuur uit de periode van 2006 en later, en wijzigingen ten opzichte van de oude richtlijn werden uitgebreid besproken. De definitieve richtlijn kwam tot stand na een fase van consultatie en discussie met betrokken professionals en hun organisaties, waarna de goedkeuring van deze definitieve versie volgde door het bestuur van de SWAB.

De opstelling van deze richtlijn kwam tot stand volgens het zogenaamde ‘evidence based’ principe.[everdingen jje, 2004] Naast meta-analyses en richtlijnen verzameld via de Cochrane Library ([www.update-software.com/ebmg](http://www.update-software.com/ebmg)) en National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)), werd relevante literatuur uit de database Medline geraadpleegd. Aanbevelingen in de richtlijn werden voorzien van graad van bewijskracht volgens de door het Centraal Begeleidingsorgaan/Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg, CBO, opgestelde handleiding (tabel 1).[CBO, 2007]

#### *1.1. Wat zijn de belangrijkste veranderingen ten opzichte van de richtlijn van 2005?*

Voor de meeste onderwerpen geldt dat er geen significante veranderingen zijn doorgevoerd in de aanbevelingen. Een uitzondering is de behandeling van *Clostridium difficile* infecties, omdat over dit onderwerp in de afgelopen jaren belangrijke nieuwe data zijn gepubliceerd, met significante consequenties voor het te voeren (antibiotisch) beleid: de in te stellen therapie hangt in belangrijkere mate af van de inschatting van de ernst van ziekte en de kans op een recidief. Daarbij is er voor een beperkt aantal gevallen een mogelijke plaats voor een nieuw medicament, fidaxomicine en kan in hardnekkige gevallen een nieuwe behandelmodaliteit, de fecestransplantatie, worden overwogen.

Een andere verandering is de toevoeging van de behandeling van *Blastocystis hominis* en *Dientamoeba fragilis* infecties. Inmiddels is er voldoende literatuur die het aannemelijk maakt dat deze parasieten ziekte kunnen veroorzaken en in deze richtlijn zijn dan ook aanbevelingen voor de behandeling opgenomen, hoewel de bewijslast vaak zwak is.

Verder is geprobeerd om in de gehele richtlijn een duidelijker onderscheid te maken tussen uitkomsten van onderzoek en aanbevelingen.

## **II. Definitie acute infectieuze diarree (AID)**

Wereldwijd wordt het aantal doden als gevolg van ziekten die gepaard gaan met diarree geschat op 2,2 miljoen per jaar. Dit is 4% van het totaal aantal doden per jaar.[world health report 2000] In geïndustrialiseerde landen is de incidentie ook hoog (0,5 – 2 episodes per persoon per jaar), maar is de mortaliteit laag door goede voedingstoestand van de bevolking en adequate behandeling.[guerrant rl, 2002] Zo komen er in Nederland per jaar ongeveer 4,5 miljoen gevallen van gastroenteritis voor, waarbij kinderen tot 5 jaar het vaakst worden getroffen.[de wit mas, am j epidemiol 2001] In 1 op de 20 gevallen van gastroenteritis wordt een huisarts geconsulteerd. Meestal gaat het dan om kinderen jonger dan 1 jaar of ernstigere ziektebeelden die gepaard gaan met koorts en buikpijn. Een nog lager percentage mensen met AID wordt uiteindelijk opgenomen in een ziekenhuis, maar het aantal ziekenhuisopnamen is in de periode 2003-2009 wel sterk gestegen. De toename betrof vooral volwassenen en ouderen.[gommer am, 2011]

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

Diarree wordt door de World Health Organisation (WHO) gedefinieerd als het drie of meer malen per 24 uur lozen van ongevormde ontlasting. Andere definities zijn een toename van de hoeveelheid ontlasting per dag boven de 200 gram en het lozen van ongevormde ontlasting gepaard gaande met buikkrampen en koorts. We spreken van acute diarree wanneer de klachten nieuw zijn en niet langer dan 14 dagen bestaan. Indien de diarree minstens 14 dagen of een maand bestaat spreken we respectievelijk van persisterende en chronische diarree. Bloederige diarree is diarree waarbij bij macroscopische observatie bloed vermengd met ontlasting kan worden gezien. Waterige diarree is ongevormde ontlasting waarbij macroscopisch geen bloed kan worden waargenomen.

## **III. Positionering richtlijn**

In deze richtlijn beperken we ons tot acute infectieuze ontstekingen van het maag-darmkanaal die zich primair uiten in diarree. Vanaf nu zal hiervoor dus de term ‘acute infectieuze diarree’ (AID) worden gebruikt. *Helicobacter pylori* infecties worden derhalve buiten beschouwing gelaten. Daarnaast vallen acute diarree veroorzaakt door ingestie van microbiële toxinen (‘voedselvergiftiging’) en diarree als begeleidend verschijnsel van systemische infecties zoals legionellose, listeriose en virale hepatitis en andere virale infecties buiten het bestek van deze richtlijn omdat deze vormen van diarree geen (selectieve) antibiotische behandeling behoeven.

Onderscheiden worden: buiten het ziekenhuis opgelopen (community-acquired) diarree, in het ziekenhuis opgelopen (nosocomiale) diarree en diarree bij reizigers.

In de richtlijn wordt eerst de optimale therapie per verwekker besproken (in V. en tabel 2), vervolgens de optimale empirische therapie bij community-acquired diarree (VI.1) en bij reizigers (VI.2).

#### *IV. Diagnostiek*

Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn nodig om tot een inschatting van de aard en de ernst van AID te komen. De anamnese dient gericht te zijn op het opsporen van situaties die predisponeren voor specifieke expositie. Voorts moet aandacht worden besteed aan het al of niet optreden van ziekte in het kader van een epidemie. Tenslotte moet de medische status van de patiënt bekend zijn (wel/niet immuungecompromitteerd) omdat deze in sommige gevallen een aangepaste therapeutische aanpak vereist.

Vanuit het oogpunt van resistentie wordt bij community acquired AID het kweken van ontlasting op Salmonella, Shigella, Yersina 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. Diagnostiek naar de aanwezigheid van een toxineproducerende *Clostridium difficile*-stam in de ontlasting moet worden overwogen bij antibioticagebruik in de weken voorafgaand aan het begin van de ziekteverschijnselen. Wanneer een infectie met shiga-toxine producerende *Escherichia coli* (STEC), ook enterohemorragische *E. coli* (EHEC) genoemd, wordt vermoed voldoet een feceskweek op SSYC niet, maar dient kweekmateriaal te worden geënt op MacConkey-agar waarbij lactose is vervangen door sorbitol; aangezien dit selectieve medium niet alle STEC varianten detecteert, wordt directe detectie van shiga-toxine (stx) of van voor stx coderende genen inmiddels als een onmisbare stap in de diagnostiek van STEC beschouwd (zie V.2.5.).

Routine diagnostiek naar virale verwekkers is bij gezonde volwassenen met community acquired AID niet geïndiceerd omdat de verschijnselen over het algemeen mild zijn. Hoewel het aandeel van virale verwekkers van diarree bij volwassenen wel eens groter kan zijn dan voorheen gedacht, -vooral bij immuungecompromitteerde patiënten-, is de precieze rol van virussen als zelfstandige ziekteverwekkers dan wel als co-ziekteverwekker in combinatie met bacteriële verwekkers bij volwassenen niet geheel duidelijk en is er in de meeste gevallen geen antibiotische behandeling voor handen. Het lijkt overigens verstandig om bij immuun gecompromitteerde patiënten met persisterende diarree wel specifieke virus diagnostiek in te zetten.

Wanneer aan een parasitaire verwekker wordt gedacht, bijvoorbeeld bij reizigers en bij immuungecompromitteerde patiënten, moet 3 maal op 3 verschillende dagen zo vers mogelijke ontlasting worden ingestuurd voor microscopisch onderzoek naar de aanwezigheid van parasieten, wormeieren en/of cysten. Omdat dit in de praktijk vaak op problemen stuit werd de zogenaamde

‘triple feces test’ (TFT) ontwikkeld. Deze test combineert het vergaren van ontlasting op 3 verschillende dagen met de aanwezigheid van een fixatief, een speciale concentratiemethode en een kleuring, waardoor een onmiddellijke gang naar het laboratorium overbodig is.[van gool t, eur j clin microbiol infect dis 2003]

Gebleken is dat de opbrengst van fecesonderzoek bij patiënten met diarree die na 3 dagen ziekenhuisopname ontstaat erg laag is wanneer gekweekt wordt op standaard bacteriële verwekkers als SSYC en in de ontlasting gezocht wordt naar parasieten, wormeieren en/of cysten. Omgekeerd wordt de kans op een infectie met *Clostridium difficile* dan steeds groter.[hines j, cid 1996; morris aj, j clin microbiol 1992; bauer tm, jama 2001] In de praktijk wordt van nosocomiale diarree gesproken wanneer deze na een minimale verblijfsduur van 48 uur ontstaat.

Wanneer er sprake is van nosocomiale AID moet gezocht worden naar de aanwezigheid van *Clostridium difficile*-toxinen omdat alleen toxineproducerende *C. difficile*-stammen AID veroorzaken. Een positieve feceskweek kan AID door *C. difficile* slechts aannemelijk maken. De meest specifieke test, de weefselcytotoxie-test, en de meest sensitieve test, de feceskweek, hebben als nadeel dat het resultaat ervan minstens 2 dagen op zich laat wachten. Snellere tests, zoals de *enzyme immuno assays* (EIA's) voor detectie van toxine A en B, zijn specifiek (92-98%), maar wat minder sensitief (71-94%) dan de cytotoxie-test.[johnson s, cid 1998]

Microbiologische laboratoria maken in toenemende mate gebruik van moleculaire technieken (amplificatie van DNA of RNA) voor diagnostiek naar de belangrijkste (virale, bacteriële en parasitaire) verwekkers van AID.[platts-mills ja, curr infect dis rep 2012] Doordat moleculaire technieken over het algemeen sensitiever zijn dan conventionele methoden zoals kweek en microscopie, is de betekenis van de detectie van pathogenen, vooral wanneer meerdere pathogenen in eenzelfde faecesmonster worden aangetroffen, vooralsnog niet altijd duidelijk.[operario dj, curr opin infect dis 2011] Bij resistentie bepalingen geven we vooralsnog de voorkeur aan fenotypische bepalingen.

Bij reizigers ontbreekt tijdens de reis zelf veelal de mogelijkheid en/of de indicatie voor diagnostiek, terwijl de drempel voor het gebruik van antibiotica bij deze categorie patiënten vaak laag ligt vanwege ongemak en reisplanning. Bij terugkomst in eigen land dienen echter dezelfde adviezen als bij community acquired AID te worden gehanteerd, met dien verstande dat rekening moet worden gehouden met de lokale epidemiologie van het bezochte gebied. Zo moet op klinische indicatie ontlastingsonderzoek plaats vinden naar amoeben, cholera en andere relevante verwekkers.

## **V. Antibiotische therapie per verwekker (tabel 2)**

### *V.1. Virussen*

Norovirussen veroorzaken doorgaans milde AID met een *selflimiting* karakter bij verschillende leeftijdsgroepen. Bij ouderen en bij personen met een onderliggende ziekte kan de ziekte

ernstiger verlopen. Transmissie van virale verwekkers van AID vindt voornamelijk plaats van mens naar mens, hoewel bij norovirussen transmissie in belangrijke mate verloopt via consumptie van met fecaliën besmet voedsel en drinkwater. Dit leidt met enige regelmaat tot epidemieën in instellingen en op cruiseschepen. [mmwr 2002; achterberg wp, ntvg 2002] Net als bij rotavirus geldt dat slechts ondersteunende therapie mogelijk is. Rotavirus is een belangrijke verwekker van ernstige diarree bij jonge kinderen, maar ook bij (immuungecompromitteerde) volwassenen kan dit virus ziekte veroorzaken. Rotavirussen kunnen ook opgepikt worden tijdens het reizen naar tropische bestemmingen en zo in Nederland voor epidemische verheffingen zorgen.

Hoewel het aandeel van virale verwekkers bij het veroorzaken van ernstige diarree bij volwassenen als klein werd ingeschat, laat een recente Nederlandse studie zien dat met name rotavirussen relatief vaak kunnen worden aangetroffen in feces monsters van patiënten die met diarree in een ziekenhuis worden opgenomen: [friesema ih, epidemiol infect 2012] In 41 feces monsters van 45 volwassen patiënten met diarree werd bij 13/41 (32%) patiënten een virus aangetroffen, waarbij het bij 9/41 (22%) patiënten ging om rotavirus.

## V.2 Bacteriën

### V.2.1 *Campylobacter*

Species (spp.) van het genus *Campylobacter*, met *C. jejuni* als belangrijkste vertegenwoordiger, zijn Gram-negatieve staafjes die slechts groeien bij een lage zuurstof spanning en met CO<sub>2</sub> toevoeging. *Campylobacter* is een wereldwijde zoönose en *Campylobacter* spp. kunnen als commensaal worden aangetroffen in de darm van zoogdieren en vogels, waardoor verspreiding via direct contact of via consumptie van besmet vlees en drinkwater naar de mens mogelijk wordt. Klinische manifestaties van *Campylobacter* infecties ontstaan na een incubatietijd van 1-7 dagen en variëren in ernst van milde ziekte tot ziekte met hoge koorts, bloederige diarree en hevige buikkrampen (dysenterie). De ziekteduur is zonder behandeling meestal niet langer dan 7 dagen. Een *C. jejuni* infectie kan worden gecompliceerd door extra-enterale ziekteverschijnselen zoals het syndroom van Guillain-Barré en reactieve artritis.[havelaar ha (red), rivm 2002] *C. jejuni* is in vitro gevoelig voor erytromycine, doxycycline, gentamicine, clindamycine en fluorochinolonen.[van hoof r, antimicrob ag chemother 1980] De meeste *Campylobacter* spp. zijn ongevoelig voor cefalosporines en penicillines.[lachance n, antimicrob ag chemother 1993] Uit gecontroleerde studies bij kinderen en volwassenen met dysenterie veroorzaakt door *C. jejuni* is gebleken dat vroegtijdige behandeling met erytromycine verkorting van ziekte- en uitscheidingsduur kan opleveren.[mandal bk, j antimicrob cheother 1984; salazar-lindo e, j pediatr 1986] Uitgestelde behandeling leidt alleen tot verkorting van de uitscheidingsduur.[anders bj, lancet 1982; pai ch, am j dis child 1983] Nieuwe macroliden, zoals het azalide azitromycine, lijken even effectief te zijn.[williams jd, cid 1991] (zie ook VI). Er zijn duidelijke aanwijzingen dat azitromycine met betrekking tot de vermindering van de uitscheidingsduur superieur is aan een fluorochinolon.[kushner ra, cid 1995; tribble dr, cid 2007] Ontwikkeling van *Campylobacter*

resistentie tijdens en/of na behandeling met ciprofloxacine is in verscheidene studies aangetoond. Verondersteld wordt dat een 1 staps mutatie in het gen dat codeert voor DNA-gyrase hieraan ten grondslag ligt.[gootz td, antimicrob ag chemother 1991] Daarnaast hebben we in Nederland in toenemende mate te maken met infecties met primair ciprofloxacine ongevoelige *Campylobacter* spp.. Het vóórkomen van resistentie lijkt voornamelijk voort te vloeien uit het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren. Zo waren vleeskuikens in 2009 in ruim 42% van de gevallen besmet met een ciprofloxacine resistente *C. jejuni* en in ruim 62% van de gevallen met een ciprofloxacine resistente *C. coli* stam. Inmiddels zijn deze percentages nog hoger geworden met in 2010 en 2011 60.7% voor *C. jejuni* en 66.7% voor *C. coli*. [maran 2012] Het RIVM nam ook bij humane *Campylobacter*-isolaten een duidelijke toename van fluorochinolon-resistentie waar: Gegevens over 2002-2010, die zijn gebaseerd op uitslagen van 16 streeklaboratoria in Nederland (dekking plm. 62% van Nederland), laten zien dat dit in 2009-2011 heeft geleid tot een resistentie percentage bij endemische *Campylobacter*-isolaten tegen fluorochinolonen van 53.1% voor *C. jejuni* en 51.1% voor *C. coli*. De vergelijkbare percentages voor erytromycine zijn resp. 2.4% en 8.1%. [maran 2012] Het is aan te bevelen om bij een *Campylobacter* isolaat de chinolon gevoeligheid mede te bepalen, zodat inzicht wordt verkregen in de reden van eventueel therapie falen en in de epidemiologische ontwikkelingen. Erytromycine wordt op grond van effectiviteit en lage kosten als middel van eerste keus aanbevolen. In het onderzoek van de tachtiger jaren kwam vast te staan dat een dosering van 2dd 500 mg gedurende 5 dagen werkzaam was. [mandall bk, j antimicrob ag chemother 1984; salazar-lindo e, j pediatr 1986] Recenter onderzoek laat zien dat azitromycine 1 dd 500 of 1000 mg gedurende 3 dagen ook effectief is. [kushner ra, cid 1995; tribble dr, cid 2007] Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bij campylobacter infecties ook met een eenmalige dosering van azithromycine van 1000 mg zou kunnen worden volstaan. [tribble dr, cid 2007] Macroliden verlengen het QTc interval, maar het gebruik van erythromycine lijkt significant meer dan andere macroliden geassocieerd te zijn met het ontstaan van ‘torsades de pointes’. [milberg p, j pharmacol exp ther 2002] In een grote cohort studie gaf het actieve gebruik van erythromycine in orale vorm een twee maal verhoogd risico op ‘sudden cardiac death’ in vergelijking met het gebruik van nitroimidazolen en amoxicilline. Het risico kon nog verder worden verhoogd wanneer tegelijkertijd andere CYP3a remmers werden gebruikt. Wanneer behandeling met een macrolide in orale vorm wordt overwogen, zou het gebruik van azitromycine daarom mogelijk de voorkeur hebben. [ray wa, n engl j med 2004]

Niveau *	<p>In 2010 bedroeg het resistentiepercentage bij humane endemische <i>Campylobacter</i>-isolaten in Nederland tegen fluorochinolonen 53.1% voor <i>C. jejuni</i> en 51.1% voor <i>C. coli</i>. De vergelijkbare percentages voor erytromycine waren respectievelijk 2.4% en 8.1%.</p> <p>Maran 2012</p>
Niveau 1	<p>Vroegtijdige behandeling met erytromycine gedurende 5 dagen kan verkorting van ziekte- en uitscheidingsduur opleveren, uitgestelde behandeling leidt alleen tot verkorting van de uitscheidingsduur.</p> <p>A2 Mandal, Salazar-Lindo, Anders B Pai</p>
Niveau 2	<p>Behandeling met azitromycine lijkt even effectief te zijn als met ciprofloxacine.</p> <p>B Kuschner, Tribble</p>
Niveau 3	<p>Behandeling met erythromycine geeft een verhoogd risico op ‘sudden cardiac death’ in vergelijking met behandeling met imidazolen en amoxicilline, vooral bij gebruik van CYP3a remmende co-medicatie.</p> <p>B Ray</p>
Aanbeveling	<p>Het middel van eerste keus bij de behandeling van een <i>Campylobacter</i> infectie is een macrolide.</p> <p>Wanneer behandeling met een oraal middel kan plaatsvinden, heeft behandeling met azithromycine de voorkeur boven het gebruik van erythromycine.</p> <p>De aanbevolen dosering van azithromycine is 1dd 500 mg gedurende 3 dagen.</p>

\* NethMap/ISIS surveillance data zijn niet goed te graderen omdat niet gebruik gemaakt kan worden van *levels of evidence* zoals gebruikt in deze richtlijn., Er wordt echter wel veel gewicht aan de methodologische kwaliteit van deze data toegekend, omdat ze betrekking hebben op zo'n 30% van de Nederlandse bevolking. Ditzelfde geldt voor de MARAN data.

### V.2.2 *Salmonella*

*Salmonella* spp. behoren tot de *Enterobacteriaceae*. Het zijn Gram-negatieve staven die zowel aëroob als anaëroob kunnen groeien. Er moet onderscheid gemaakt worden tussen het tyfeuze- en het non-tyfeuze ziektebeeld. Het eerste is een ernstig tot zeer ernstig systemisch ziektebeeld (‘enteric fever’, ‘typhoid’), dat wordt veroorzaakt door de strikt humane pathogenen *S. typhi* en *S. paratyphi* A, B en C. Het wordt meestal gekenmerkt door koorts en buikpijn, al of niet vergezeld van diarree en een maculo-papulair exantheem op borst en buik (‘rose spots’). In het kader van AID zal het verder buiten beschouwing worden gelaten.



Non-tyfeuze salmonellose is een zoönose en veroorzaakt bij mensen meestal milde AID, zonder bloedbimenging. De belangrijkste verwekkers van dit ziektebeeld zijn *S. enteritidis* en *S. typhimurium*, die beide voorkomen in het maag-darmkanaal van dieren. Overdracht naar de mens geschiedt via consumptie van besmette dierlijke producten, vooral van kippen en varkens. De incubatietijd bedraagt 6-48 uur. De klachten houden 3-7 dagen aan en hebben meestal een *self-limiting* karakter. Afrikaanse studies hebben laten zien dat het hebben van een HIV infectie een risicofactor is voor het krijgen van een non-tyfeuze salmonella infectie.[gordon ma, cid 2011] Complicaties, zoals een bacteriemie die kan resulteren in metastatische infecties zoals meningitis, septische arthritis en osteomyelitis, treden voornamelijk op bij jonge, oude en immuungecompromitteerde patienten.[sirinavin, cochrane rev 2009] Zo werd bij een studie onder AIDS-patiënten met een non-tyfeuze Salmonella infectie in 78% van de gevallen een bacteriemie vastgesteld.[sperber sj, rev infect dis 1987] Na het verdwijnen van de ziekteverschijnselen blijft de bacterie gemiddeld nog 4-5 weken aantoonbaar in de ontlasting. Wanneer *Salmonellae* langer dan 1 jaar aantoonbaar blijven spreken we van chronisch dragerschap. Dit komt bij non-tyfeuze salmonellose in 0,2-0,7 % van de gevallen voor en wordt bevorderd door de aanwezigheid van anatomische afwijkingen van de galwegen en een gelijktijdige urineweginfectie met *Schistosoma*. [musher dm, arch intern med 1973; prins jm, ntvig 1989]

Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat het gebruik van antibiotica de duur en de ernst van de ziekteverschijnselen bij gezonde kinderen en volwassenen met milde diarree ten gevolge van een non-tyfeuze Salmonella infectie gunstig beïnvloeden.[onwuezobe ia, cochrane library 2012] Ook het feces dragerschap wordt niet geëlimineerd. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat antibiotische therapie, inclusief die met chinolonen, feces dragerschap prolongeert, de relapse frequentie doet toenemen en de kans op resistentieontwikkeling tijdens behandeling vergroot. Het gebruik van antibiotica bij ongecompliceerde AID wordt dan ook afgeraden.[onwuezobe, cochrane library 2012] Indien op klinische gronden antibiotische therapie toch wenselijk is, lijkt kortdurende ( $\leq 7$  dagen) therapie te volstaan. Hoewel er geen data beschikbaar zijn die gebruik van antibiotica ondersteunen bij patiënten met predispositie voor complicaties, zoals immuun gecompromitteerden of patiënten met kunstmateriaal in situ lijkt onder die omstandigheden langdurige (14 dagen) therapie met een bactericide middel met intracellulaire activiteit, zoals ciprofloxacine raadzaam.[easmon cs, j antimicrob chemother 1986] Trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMZ = co-trimoxazol) is een alternatief bij aangetoonde gevoeligheid voor dit middel.

Voor non-tyfeuze *Salmonellae*, inclusief *S. typhimurium* en *S. enteritidis* geldt dat er in toenemende mate sprake is van resistentie.[threlfall ej, fems microbiol rev 2002] Dit betreft in Nederland vooral multi-resistentie tegen amoxicilline, doxycycline, TMP (-SMZ) en chlooramfenicol. Bij humane *S. typhimurium* isolaten werd in 2009 in 48% van de gevallen resistentie gezien tegen 4 of meer middelen, terwijl dit percentage bij het serovar *S. enteritidis* slechts 2% bedroeg.[van duijkeren e, j clin microbiol 2003; maran 2012] Resistentie tegen ciprofloxacine wordt vooral bij veterinaire

isolaten gezien, hoewel er in 2008 een opvallende piek in de resistentie tegen dit middel waargenomen bij humane *S. typhimurium* isolaten van 3.6% in 2006/2007 tot ruim 31% in 2008 als gevolg van een epidemische verheffing. Voor humane *S. enteridis* isolaten lag dit resistentie percentage in 2009 weer rond de 15%, terwijl het in 2010 en 2011 16.0% was.[maran 2012] Plasmide gemedieerde chinolon resistentie met ESBL productie wordt ook in non-tyfeuze Salmonella in toenemende mate gevonden. In Nederland was het totale aantal voor cefotaxim verminderd gevoelige ESBL verdachte isolaten onder 17 verschillende serovars in 2010 en 2011 1.2%. Het betrof vooral *S. java* (19 van de 52 isolaten) en het overgrote deel van deze isolaten was afkomstig van pluimvee of pluimvee producten. In deze *S. Java* groep werd in 2010 en 2011 een cefotaxim resistentie percentage van 13% gevonden. Humane infecties lijken in ons land vooralsnog voornamelijk met buitenlandse reizen geassocieerd te zijn.[veldman k, j antimicrob chemother 2010]

Niveau *	<p>In 2009 werd bij humane <i>Salmonella</i> isolaten in Nederland afhankelijk van het serovar tot 48% multiresistentie tegen amoxicilline, doxycycline, TMP-SMZ en chlooramfenicol gevonden. Voor ciprofloxacin bedroeg dit percentage in 2010 en 2011 voor <i>S. enteritidis</i> 9.2% en voor <i>S. typhimurium</i> 16.0%. Hoewel resistentie tegen cefotaxim tot 2011 vrijwel niet bij humane isolaten werd gezien, neemt resistentie tegen cephalosporinen bij <i>S. java</i> onder pluimvee snel toe.</p> <p>Maran 2012</p>
Niveau 1	<p>Het gebruik van antibiotica bij ongecompliceerde, door non-tyfeuze <i>Salmonellae</i> veroorzaakte AID wordt afgeraden.</p> <p>A1 Onwuezobe</p>
Aanbeveling	<p>Het gebruik van antibiotica bij ongecompliceerde, door non-tyfeuze <i>Salmonellae</i> veroorzaakte AID wordt afgeraden.</p> <p>Hoewel er geen data beschikbaar zijn die gebruik van antibiotica ondersteunen bij immuungecompromitteerden en/of bij patiënten met kunstmateriaal in situ, lijkt in die omstandigheden behandeling met een bactericide middel met intracellulaire activiteit, zoals een fluorochinolon, raadzaam.</p>

### V.2.3 Shigella

Shigellose of bacillaire dysenterie komt wereldwijd uitsluitend bij de mens en bij bepaalde primaten voor. In Nederland worden per jaar ongeveer 300-600 infecties gemeld volgens de Infectieziektenwet. In (sub)tropische landen en onder slechte hygiënische omstandigheden wordt de ziekte veel vaker gezien, hoewel het er wel op lijkt dat het aantal fataal verlopende infecties in deze gebieden in de afgelopen decennia is afgenomen.[bardhan p, emerg inf dis 2010; khatun f, epidemiol infect 2011] In Nederland komen infecties met *S. sonnei* en *S. flexneri* het meeste voor terwijl in

'resource-poor settings' *S. dysenteriae*, *S. flexneri* en *S. boydii* de belangrijkste verwekkers zijn. *S. dysenteriae* type 1 en *S. flexneri* veroorzaken veelal een ernstigere ziektevorm en zijn ook vaker dan de andere serovars ongevoelig voor (meerdere) antibiotische middelen. Transmissie verloopt via ingestie van besmet voedsel. Na een incubatietijd van 1-5 dagen ontstaat een ziektebeeld met hoge koorts en waterige diarree, dat na enkele dagen over gaat in bloederige diarree, gepaard gaande met hevige buikkampen. Meestal treedt binnen een week spontaan herstel op. Het beloop kan worden gecompliceerd door reactieve arthritis, het syndroom van Reiter of het hemolytisch uremisch syndroom (HUS). Mild verlopende infecties behoeven geen antibiotische behandeling en slechts bij ernstige infecties wordt dan ook een behandeling geadviseerd. Er zijn overigens geen data die het aannemelijk maken dat het gebruik van antibiotica bij shigellose het risico op HUS zou vergroten: in een kleine studie bij 20 kinderen in Bangladesh met dysenterie door *S. dysenteriae* type 1 werden geen gevallen van HUS geconstateerd.[bennish ml, cid 2006]

Er bestaat op grond van beschikbaar onderzoek geen voorkeur voor het gebruik van een bepaald antibioticum en deze keuze zal dan ook voornamelijk worden ingegeven door het veronderstelde gevoeligheidspatroon.[christopher p, the cochrane library 2010] Van TMP-SMZ en ciprofloxacin is aangetoond dat deze de duur van ziekteverschijnselen en uitscheiding van gevoelige micro-organismen in de ontlasting kunnen verkorten.[bennish ml, j infect dis 1990; bhattacharya sk, am j trop med hyg 1991; bennish ml, ann intern med 1992; bassily s, am j trop med hyg 1994; gotuzzo e, antimicrob ag chemother 1989] Bij gebleken gevoeligheid kan worden behandeld met TMP-SMZ gedurende 3 dagen. Ciprofloxacin (norfloxacin) in een eenmalige dosering van 1 gram, is een alternatief. Het is niet duidelijk of deze dosering ook effectief is wanneer er sprake is van een immuundeficiëntie, bijvoorbeeld in het kader van een HIV-infectie omdat prospectief, gecontroleerd onderzoek op dit gebied ontbreekt. Geadviseerd wordt om onder die omstandigheden 7-10 dagen te behandelen met ciprofloxacin in een dosering van 2dd 500 mg.[guerrant rl, cid 2001] Vermeldenswaardig is wel dat bij verzamelde humane *Shigella* isolaten in Nederland, waarvan *S. flexneri* en *S. sonnei* het grootste deel uitmaakten, in 2011 een ciprofloxacin resistentie percentage van 19.1 werd gevonden.[mondelinge communicatie a vd bij RIVM o.b.v. gegevens ISIS-AR] De resistentiepercentages voor amoxicilline en 3<sup>e</sup> generatie cefalosporinen van deze groep isolaten waren resp. 38% en 5%. Daarnaast komt in westerse en niet-westerse landen resistentie tegen TMP-SMZ veel voor en lijkt resistentie tegen chinolonen (tegen nalidixinezuur veel meer dan tegen ciprofloxacin) en 3<sup>e</sup> generatie cefalosporinen wereldwijd, maar vooral in Azië sterk toe te nemen.[khatun f, epidemiol infect 2011; taneja n, j antimicrob chemother 2012; vrints m, clin microbiol 2009; bing gu, int j antimicrob agents 2012] Het is daarom van belang dat aangetoond is dat azitromycine ook effectief is bij de behandeling van (TMP-SMZ, amoxicilline, erythromycine en ciprofloxacin resistente) *S. dysenteriae* type 1, waarbij zowel een dosering van 1,5 g verdeeld over 5 dagen, als een eenmalige dosering van 1000 mg werkzaam lijkt te zijn.[khan wa, ann intern med 1997; shanks gd, cid 1999] In verschillende richtlijnen wordt echter een dosering van 1 dd 500 mg gedurende 3 dagen

aangehouden.[dupont hl, n engl j med 2009; guerrant rl, cid 2001] Helaas is ook azithromycine resistentie van *shigella* al enkele malen gemeld in Azië en in Europa.[boumghar-bourtchai l, emerg infect dis 2008; rahman m, j health popul nutr 2007] In 2007 werden in Frankrijk 50 gevallen van shigellose geconstateerd veroorzaakt door een voor azithromycine ongevoelige *S. sonnei*. Het betreffende isolaat bleek een plasmide gebonden gen te bevatten dat voor de macrolide resistentie codeerde. In 2012 was er in Nederland een uitbraak van azithromycine resistente shigellose onder homomannen.[mondellinge communicatie b.j. rijnders, erasmus mc]

Niveau *	<p>TMP-SMZ resistentie is wereldwijd een belangrijk probleem en resistentie tegen fluorochinolonen komt wereldwijd steeds vaker voor, met name in Azië. In 2011 werd bij humane <i>Shigella</i> isolaten in Nederland een ciprofloxacineresistentiepercentage gevonden van 19.1%, voor amoxicilline was dit 38% en voor 3<sup>e</sup> generatie cefalosporinen 5%. Azithromycineresistentie komt nog weinig voor, maar met name in Azië lijkt dit probleem te groeien. In 2012 was er in Nederland een uitbraak van azithromycineresistente shigellose onder homomannen.</p> <p>Mondelinge communicatie v d Bij o.b.v. ISIS-AR data</p> <p>C Vrints, Bing Gu, Boumghar-Boutchar</p> <p>D mondelinge communicatie b.j. rijnders</p>
Niveau 1	<p>Bij gebleken gevoeligheid kan worden behandeld met TMP-SMZ 2dd 960 mg gedurende 3 dagen of met ciprofloxacin in een eenmalige dosering van 1 gram (of norfloxacin 800 mg).</p> <p>A2 Bennish, Bassily</p> <p>B Bhattacharya, Gotuzzo</p>
Niveau 2	<p>Azithromycine lijkt een goed alternatief te zijn voor ciprofloxacin.</p> <p>B Khan</p> <p>B Shanks</p>
Niveau 3	<p>Er lijkt geen reden te zijn om af te zien van antibiotische behandeling in verband met (het ontstaan van) HUS.</p> <p>C Bennish (CID, 2006)</p>
Aanbeveling	<p>Aangeraden wordt om mild verloopende shigellose niet te behandelen. Wanneer sprake is van ernstige shigellose kan in afwachting van het antibiogram behandeld worden met ciprofloxacin of azithromycine.</p> <p>Wanneer behandeling met azithromycine wordt overwogen, wordt een dosering van 1dd 500 mg geadviseerd gedurende 3 dagen.</p> <p>Er is onvoldoende bekend over de behandeling van shigellose bij immuungecompromitteerden. Wanneer er sprake is van een immuundeficiëntie, bijvoorbeeld in het kader van een HIV-infectie, wordt,</p>

	wanneer wordt gekozen voor ciprofloxacin, aangeraden om 7-10 dagen te behandelen in een dosering van 2dd 500 mg.
--	--

#### V.2.4 *Yersinia*

*Yersinia enterocolitica* is een Gram-negatieve staaf die behoort tot de Enterobacteriaceae. Ziekte treedt slechts op door infectie met pathogene serogroepen, in Europa voornamelijk O:3 en O:9. Varkens en knaagdieren vormen een belangrijk reservoir. Ziekte ontstaat vooral bij kinderen en ouderen na een incubatietijd van 4-7 dagen. Diarree, vaak zonder bloed en slijm, buikpijn en koorts zijn de belangrijkste verschijnselen. Ulceratie van het terminale ileum kan het beeld van appendicitis nabootsen. Een infectie kan weken duren, waarbij complicaties als arthritis en erythema nodosum kunnen optreden. Ook hier geldt dat de meeste infecties spontaan herstellen en geen antibiotische behandeling behoeven.[cover tl, n engl j med 1989; ostroff sm, j infect dis 1992; pai ch, j pediatr 1984] Er zijn geen studies die aantonen dat antibiotische behandeling bij ongecompliceerde ziekte voordelig is. Aangeraden wordt om, afhankelijk van het resistentiepatroon, bij immuun gecompromitteerden en bij gecompliceerde infecties een antibiotische behandeling in te stellen met TMP-SMZ of een fluorochinolon.[cover tl, n engl j med 1989; gayraud m, cid 1993; crowe m, j med microbiol 1996; scavizzi m, boekdeel 2011] 3<sup>e</sup> Generatie cefalosporinen in combinatie met andere middelen waren in een studie bij personen met ernstige yersiniose beperkt effectief.[gayraud m, cid 1993] In Europa werd fluorochinolon resistentie bij klinische isolaten beschreven in een Spaanse studie.[capilla s, j clin microbiol 2003] Er zijn ook Nederlandse data, maar deze zijn afkomstig van een zeer beperkt aantal humane isolaten (10) verzameld van 2008 tot 2011. In geen van deze isolaten werd ciprofloxacin resistentie aangetroffen.[ISIS-AR database via wilfrid van pelt] Nederlandse data met betrekking tot TMP-SMZ gevoeligheid zijn niet voorhanden.

Niveau 2	<p><i>Yersinia</i> infecties herstellen over het algemeen spontaan.</p> <p>A2    Pai B      Ostroff</p>
Niveau 3	<p>Bij immunogecompromitteerden en bij gecompliceerde infecties lijken, bij gebleken gevoeligheid, zowel TMP-SMZ als fluorochinolonen werkzaam te zijn.</p> <p>C      Gayraud, Crowe D      Scavizzi</p>
Aanbeveling	<p>Ongcompliceerde <i>Yersinia</i> infecties behoeven in principe geen antibiotische behandeling.</p> <p>Bij immunogecompromitteerden en bij gecompliceerde infecties wordt bij gebleken gevoeligheid geadviseerd om te behandelen met een fluorochinolon.</p>

#### V.2.5 Enterohemorragische *Escherichia coli* (EHEC)

*Escherichia coli* (*E. coli*) maakt deel uit van de normale darmflora van mens en dier. Het is een Gram-negatieve bacterie waarvan meer dan 700 typen kunnen worden onderscheiden op grond van antigenen in de celwand (O-antigenen), de flagel (H-antigenen) en het kapsel (K-antigenen). EHEC is een groep van *E. coli* die diarree, hemorragische colitis en hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) kunnen veroorzaken doordat ze een aantal specifieke virulentiekenmerken hebben en zogenaamde ‘shigatoxinen’ (stx) produceren.[kuijper ej, ntvg 2011] Deze *E. coli* stammen worden daarom ook shiga-toxine producerende *E. coli* (STEC) genoemd. Shigatoxinen zijn cytotoxinen die grote gelijkenis vertonen met het toxine van *Shigella dysenteriae*. Ziekte door STEC is een zoönose en vee vormt het belangrijkste reservoir van STEC. Transmissie geschiedt vooral via consumptie van besmet rundvlees, maar ook van door feces besmet water, rauwe groenten zoals sla en (rauwe) melk.[greenland k, euro surveillance 2009] Sinds 1999 is er in Nederland intensieve laboratorium surveillance van STEC O157. Een in 2005 en 2006 verrichte landelijke studie van reeds aanwezige faeces monsters van patiënten met een mogelijke STEC infectie (macroscopisch bloed in het faeces monster, bloederige diarree in de anamnese, HUS, of leeftijd <6 jaar) liet een prevalentie van STEC infecties zien van 1.7% waarbij het aandeel STEC O157 infecties slechts 20% van alle STEC infecties betrof. Sinds 2007 worden in de surveillance ook non-O157 STEC infecties meegenomen. Verondersteld wordt dat slechts een deel van de STEC infecties ook daadwerkelijk wordt aangetoond

in het laboratorium.[van duijnhoven yt, clin microbiol infect 2008; havelaar ha, epidemiol infect 2004] STEC is wereldwijd de belangrijkste verwekker van infectieuze hemorragische colitis en is de belangrijkste oorzaak van acuut nierfalen bij kinderen.[heuvelink ae, ntvg 2001] HUS verloopt bij volwassenen nogal eens fataal, in tegenstelling tot het meer goedaardige beloop bij kinderen. De clusters van acute diarree, hemorragische colitis en HUS gevallen veroorzaakt door stx-producerende enteroaggregerende *E. coli* (EAEC) O104:H4 in 2011 in Noord-Duitsland en Frankrijk, maken duidelijk dat het ontstaan van hoog virulente stammen mogelijk is door acquisitie van virulentie factoren tussen verschillende stammen. Hoewel er in verband met deze uitbraak steeds werd gesproken over EHEC of STEC, gaat het hier strikt genomen over een shigatoxine- en ESBL producerende EAEC.

Bij ziekte veroorzaakt door STEC ontstaat er veelal (bloederige) diarree gepaard gaande met heftige buikpijn na een incubatietijd van 3-4 dagen. Bij de beschreven STEC O104:H4 gevallen was er mogelijk sprake van een langere incubatietijd. Opvallend bij de Duitse epidemie was dat ongeveer 50% van de patiënten binnen 10 dagen na het ontstaan van HUS neurologische complicaties ontwikkelde.

Wanneer een infectie met STEC wordt vermoed voldoet een feceskweek op SSSC niet, maar dient kweekmateriaal te worden geënt op MacConkey-agar waarbij lactose is vervangen door sorbitol (SMAC). *E. coli* stammen die geen sorbitol fermenteren zijn verdacht voor STEC O157:H7 en kunnen vervolgens geserotypeerd worden. Met deze methode worden echter STEC stammen die wel sorbitol kunnen fermenteren, zoals sommige stammen met serotype O157:H7 en STEC O104:H4, gemist.[karch h, j clin microbiol 2001] Er is dan ook in toenemende mate overeenstemming over de noodzaak van het aantonen van de aanwezigheid van stx of voor stx coderende genen bij de diagnostiek van STEC infecties. Hiervoor kunnen, eventueel na verrijking van de feces, immuno-enzymatische of moleculaire methoden gebruikt worden die aanwezigheid van stx of voor stx coderende genen in faeces aantonen.[couturier mr, j clin microbiol 2011; mmwr 2009] Vervolgens dient ook het *E. coli* isolaat aangetoond te worden dat het stx produceert, opdat zowel het serotype als de antimicrobiele gevoeligheid van het isolaat bepaald kunnen worden.

Antibiotische therapie lijkt geen effect te hebben op de duur van de diarree. Er zijn wel aanwijzingen voor een relatie tussen antibioticagebruik en het ontstaan van HUS, mogelijk via verhoogde aanmaak en productie van toxinen.[walterspiel jn, infection 1992]. Een prospectieve studie uit 2000 concludeerde dat antibiotica het risico op het ontwikkelen van HUS mogelijk zou kunnen vergroten.[wong cs, n engl j med 2000] In een meta-analyse kon dit verhoogde risico op HUS bij gebruik van antibiotica echter niet worden bevestigd.[safdar n, jama 2002] Het gebruik van loperamide dient te worden vermeden omdat het de kans op het ontwikkelen van systemische ziekte lijkt te vergroten.[bell bp, pediatrics 1997; cimolai n, clin nephrol 1994] Wanneer in verband met het vermoeden op een bijkomende infectie toch antibiotische behandeling noodzakelijk is, wordt geadviseerd een middel te gebruiken waarvoor EHEC gevoelig is. Om deze reden werd tijdens de



uitbraak in Duitsland en Frankrijk met ESBL producerende O104:H4 het gebruik van een carbapenem geadviseerd. Omdat azithromycine bij reizigersdiarree veroorzaakt door EAEC goed werkzaam is en geen HUS lijkt te induceren en tegelijkertijd werd verondersteld dat de EAEC die verantwoordelijk was voor de uitbraak in Duitsland langer werd uitgescheiden in de ontlasting dan de klassieke STEC, werd het effect van azithromycine therapie in de Duitse setting onderzocht. De resultaten van deze studie suggereren dat het gebruik van azithromycine gedurende 3 dagen bij STEC geïnfecteerde patiënten geassocieerd is met een lagere frequentie van langdurig STEC dragerschap. Meer onderzoek zal echter nodig zijn om deze bevindingen te bevestigen.[nitschke m, jama 2012] De behandeling van HUS zelf valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Niveau 1	Antibiotische behandeling lijkt geen gunstig effect te hebben op de duur van de diarree veroorzaakt door STEC/EHEC. Voorts is de relatie tussen antibioticagebruik en het ontstaan van HUS niet overtuigend aangetoond.  A1 Safdar
Niveau 3	Het gebruik van loperamide dient te worden vermeden omdat het de kans op het ontwikkelen van systemische ziekte lijkt te vergroten.  C Bell, Cimolai
Aanbeveling	STEC/EHEC infecties dienen symptomatisch behandeld te worden.  Het gebruik van loperamide moet worden vermeden.

#### V.2.6 Overige *Escherichia coli*'s

Voor de nu volgende *E. coli* varianten geldt dat de reeds wel beschikbare discriminerende moleculaire diagnostiek nog niet routinematig wordt toegepast en dat de klinische verschijnselen die deze varianten kunnen veroorzaken, sterk overeenkomen. Een gedifferentieerd antibiotisch advies is dus niet mogelijk.

Enterotoxische *E. coli* (ETEC) is de belangrijkste verwekker van diarree bij reizigers wereldwijd.[shah n, am j trop med hyg 2009; fisher walker cl, plos negl trop dis 2010] Door productie van enterotoxinen veroorzaakt ETEC acute, frequente, waterige diarree waarbij de persoon in kwestie zich over het algemeen niet ziek voelt. De incubatietijd bedraagt 1-2 dagen en de gemiddelde ziekteduur 3-4 dagen. Transmissie vindt plaats via de feco-orale route, waarbij gecontamineerd water de meest voorkomende infectiebron is. Een kortdurende behandeling van 3-5 dagen met TMP-SMZ of fluorochinolonen leidt tot ziekteduur verkorting, wanneer deze vroeg wordt aangevangen.[dupont hl, n engl j med 1982; ericsson cd, ann intern med 1987; mattila l, cid 1993]

Entero-invasieve *E. coli* (EIEC) veroorzaakt een ziektebeeld dat niet te onderscheiden is van Shigellose. Het komt in westerse landen weinig voor en kan niet door middel van routine feceskweken worden gediagnosticeerd. Voor behandeling geldt hetzelfde als voor ETEC, ofschoon de bewijslast hiervoor zwakker is.[prado d, pediatr infect dis j 1992]

Enteropathogene *E. coli* (EPEC) is de belangrijkste oorzaak van acute waterige diarree bij kinderen in ontwikkelingslanden. In geïndustrialiseerde landen wordt deze ziekteverwekker steeds minder vaak aangetroffen.[nataro jp, clin microbiol rev 1998; murphy gs, ann intern med 1993] Ook hier wordt een behandeling als bij ETEC geadviseerd.[guerrant rl, clin infect dis 2001]

Enteroaggregerend hechtende *E. coli*'s (EAEC) vormen een heterogene groep bacteriën die kunnen worden onderscheiden door hun aggregerend hechtingspatroon aan de HEp-2 cellijn. Deze groep werd vooral in verband gebracht met acute diarree bij zowel kinderen, volwassenen, als mensen met een HIV infectie in ontwikkelingslanden, maar recente data laten zien dat EAEC ook een belangrijke ziekteverwekker is in Europa en in de Verenigde Staten. Tenslotte lijkt EAEC ook een veel voorkomende verwekker van reizigersdiarree bij volwassenen te zijn.[adachi ja, cid 2001; huang db, j med microbiol 2006; flores j, curr opin gastroenterol 2008; paschke c, clin microiol infect 2011] De uitbraak van stx producerende EAEC in Duitsland en Frankrijk in 2011 heeft aangetoond dat ook EAEC ernstigere infecties kunnen veroorzaken, mits de bacterie in staat is bepaalde virulentiefactoren zoals stx, te verwerven.

In de meeste reisgebieden is EAEC gevoelig voor fluorochinolonen, azithromycine en rifaximin. Hoewel op grond van reeds bekende goede behandelresultaten van kweek-negatieve reizigersdiarree al werd verondersteld dat antibiotische behandeling overeenkwam met die van ETEC, hebben 2 klinische studies aangetoond dat behandeling met respectievelijk ciprofloxacine 2dd 500 mg gedurende 3 dagen en rifaximin 3dd 200 mg of 400 mg een gunstig effect heeft op de ziekteduur, waarbij er geen verschil in uitkomst leek te bestaan tussen de 2 gebruikte rifaximin doseringen.[glandt m, cid 1999; infante rm, clin gastroenterol hepatol 2004] In het licht van bekende resistentieontwikkeling bij gebruik van andere rifamycines zoals rifampicine, werd onderzoek gedaan naar de mogelijkheid van het ontstaan van resistentie van coliforme bacteriën in de darm tijdens het gebruik van rifaximin. Hoewel meer onderzoek noodzakelijk is, lijkt selectie van resistente coliforme bacteriën wel voor te komen, maar van korte duur te zijn. Dit zou mogelijk anders liggen voor het ontstaan van resistente *C. difficile* stammen.[hong ks, therap adv gastroenterol 2011]

Niveau 1	<p>ETEC is de belangrijkste verwekker van diarree bij reizigers. Een kortdurende behandeling van 3-5 dagen met TMP-SMZ of fluorochinolonen leidt tot ziekteduur verkorting, wanneer deze vroeg wordt aangevangen.</p> <p>A2 DuPont, Ericsson, Mattila</p>
Niveau 2	<p>EAEC is een belangrijke verwekker van diarree bij verschillende subpopulaties in zowel ontwikkelingslanden als ontwikkelde landen. Daarnaast kan EAEC ook diarree bij reizigers veroorzaken.</p> <p>Antibiotische behandeling met ciprofloxacine of rifaximin leidt tot ziekteduur verkorting.</p> <p>B Glandt, Infante</p>
Niveau 3	<p>De behandeling van EIEC, EPEC komt overeen met die van ETEC.</p> <p>B Prado D Guerrant</p>

### V.2.7 *Vibrio cholerae*

Infectie met deze bacterie vertoont qua pathogenese grote gelijkenis met ETEC. Beide bacteriën hechten door middel van fimbriae aan het darmepitheel. Het cholera-toxine is in structuur en functie gelijk aan het hitte-labiele toxine van ETEC en het zet de dunne darm aan tot vochtsecretie en verminderde absorptie. Cholera gaat gepaard met zeer volumineuze waterige diarree, waarbij in korte tijd ernstige dehydratie ontstaat. De sterfte in ontwikkelingslanden is dan ook hoog. Behalve door kweek kan de diagnose direct met donkerveldmicroscopie worden gesteld op het 'shooting star'-fenomeen. Rehydratie is de hoeksteen van de behandeling van cholera, in combinatie met antibiotische behandeling. Zowel serotype O1 als O139 zijn in principe gevoelig voor doxycycline, TMP-SMZ, erytromycine en fluorochinolonen.[alam an, bmj 1990; gotuzzo e, cid 1995; khan wa, trans roy soc trop med hyg 1995; khan wa, lancet 1996] Deze middelen zijn alle even effectief gebleken. Sommige studies vonden echter een snellere afname van diarree en snellere bacteriologische 'clearance' na behandeling met ciprofloxacine.[khan wa, lancet 1996] Inmiddels is duidelijk dat azitromycine ook uiterst effectief is.[khan wa, lancet 1996; saha d, n engl j med 2006] Het lijkt verstandig om de keuze voor een bepaald antibioticum in belangrijke mate af te laten hangen van lokale resistentie patronen. [harris jb, lancet 2012] Zo is verminderde gevoeligheid voor TMP-SMZ en nalidixine zuur aangetoond tijdens de cholera epidemie in Haïti van 2010 en voor TMP-SMZ, nalidixine zuur en tetracycline in Vietnam.[mmwr 2010, update on the cholera epidemic; tran hd, j med microbiol 2012] Voor

doxycycline, ciprofloxacin en azitromycine geldt dat een eenmalige dosis volstaat.[alam an, bmj 1990; gotuzzo, cid 1995; khan wa, lancet 1996; khan wa, lancet 2002] Uit het oogpunt van resistentie ligt het voornamelijk voor de hand om te kiezen voor doxycycline als voorkeursbehandeling. In geval van zwangerschap wordt het gebruik van azithromycine geadviseerd.

Niveau 1	<p>Doxycycline, TMP-SMZ, erytromycine, azitromycine en fluorochinolonen zijn alle even effectief gebleken bij de behandeling van <i>Vibrio cholerae</i> infecties. Een eenmalige dosis volstaat voor doxycycline (300 mg), ciprofloxacin (1000 mg) en azitromycine (100 mg).</p> <p>A2 Alam, Gotuzzo, Khan, Khan, Saha</p>
Aanbeveling	<p>De keuze van de antibiotische behandeling hangt in belangrijke mate af van lokale resistentie patronen. Uit het oogpunt van resistentie ligt het voor de hand om te kiezen voor een eenmalige dosis van 300 mg doxycycline als voorkeursbehandeling. Azithromycine is een goed alternatief voor zwangere vrouwen.</p>

### V.2.8 *Clostridium difficile*

#### *Epidemiologie*

Toxine-producerende *Clostridium difficile* is in de westerse wereld de belangrijkste verwekker van AID die ontstaat tijdens hospitalisatie.[barbut f, arch intern med 1996] Het is een Gram-positieve, anaëroobe, sporenvormende bacterie die pas sinds de jaren '70 wordt geassocieerd met antibiotica-gerelateerde diarree. Sporen kunnen jarenlang buiten de gastheer overleven waardoor ziekenhuiskamers langdurig gecontamineerd kunnen blijven. Toxigene *C. difficile* is een alomtegenwoordige bacterie en al dan niet voorbijgaand asymptomatisch dragerschap komt voor in de algemene bevolking. Onder bepaalde omstandigheden kan echter symptomatische ziekte door *C. difficile* optreden, hetgeen tegenwoordig vaak wordt aangeduid als *C. difficile*-infectie (CDI). CDI omvat een spectrum van ziekteverschijnselen variërend van lichte diarree tot ernstige colitis met systemische inflammatoire respons, ileus, toxisch megacolon en dood. Stammen die geen toxinen produceren veroorzaken geen CDI. Alle tot nu toe gevonden toxigene stammen produceren het exotoxine TcdB en de meeste ook TcdA. Deze toxinen glycosyleren na endocytose de Rho-GTPasen van een breed scala aan verschillende celtypen, waardoor de cel architectuur verloren gaat en er uiteindelijk apoptose optreedt. Ulceratie en necrose van de darmwand kan dan leiden tot de ontwikkeling van 'pseudomembranen', i.e. lagen bestaande uit leukocyten, necrose en fibrine. In de meeste gevallen reageert CDI op behandeling, hoewel er in zeldzame, zeer ernstige gevallen

progressie optreedt onder therapie. Een groot klinisch probleem is echter dat er vaak recidieven optreden na een aanvankelijke remissie. In een deel van de recidieven gaat het om recrudescenties (*relapses*), maar soms is er sprake van een re-infectie. Bij een eerste episode treedt een recidief in gemiddeld 20% van de gevallen op, terwijl de recidief kans bij patiënten die al een recidief hebben gehad, hoger ligt.

Bijna alle antibiotica, inclusief metronidazol, zijn inmiddels in verband gebracht met het ontstaan van CDI en het risico op CDI is nog tenminste 3 maanden na het gebruik van antibiotica verhoogd.[thomas c, ja antimicrob chemother 2003; mylonakis, 2001; pear sm, ann intern med 1994; hensgens mp, j antimicrob chemother 2012] Aan het begin van dit millennium verscheen een nieuwe stam, PCR-ribotype 027, die epidemieën veroorzaakte in ziekenhuizen in Noord-Amerika, en later in Europa, met een relatief hoge morbiditeit en mortaliteit.[Kuijper ej, clin microbiol infect 2006; mcdonald lc, n engl j med 2005; loo vg, n engl j med 2005; kuijper ej, emerg infect dis 2006; kuijper ej, eurosurveillance 2008] Deze stam bleek ongevoelig te zijn voor fluorochinolonen en deze middelen leken een belangrijke positieve selectiedruk uit te oefenen. Een patiënt die blootgesteld wordt aan een toxine producerende stam loopt vooral risico op CDI wanneer antibiotica zijn toegediend, omdat hierdoor de kolonisatiebarrière van de darm verloren gaat. Soms treedt CDI echter op zonder voorafgaand antibioticagebruik. Daarnaast lijken een tekortschietende humorale immunrespons, hoge leeftijd en ernstige co-morbiditeit een rol te spelen bij het ontstaan van CDI.

De transmissie geschiedt feco-oraal. Er is aangetoond dat er bij heftige diarree zelfs sporen aangetoond kunnen worden in de lucht rondom de patiënt.[roberts k, bmc infect dis 2008; best el, cid 2010] In zorginstellingen, waar zich de populatie bevindt die het meest bevattelijk is voor een symptomatische infectie, komt de bacterie veel voor. Transmissie verloopt in zorginstellingen waarschijnlijk vooral via de handen van gezondheidswerkers, hoewel bij het merendeel van de infecties die niet in het kader van een epidemie optreden de bron niet te herleiden is tot een patiënt met symptomatische CDI.[walker as, plos med 2012] Buiten zorginstellingen komt sporadisch CDI voor bij mensen die geen contact met zorginstellingen hebben gehad. Een deel van hen heeft ook geen antibiotica gebruikt.[bauer mp/veenendaal d, clin microbiol infect 2009] Het is onbekend vanuit welke bron deze patiënten geïnfecteerd worden.

#### *Initiële aanpak bij CDI*

Mede op grond van het feit dat het ontstaan van CDI zeer duidelijk is geassocieerd met antibioticagebruik, wordt het onderbreken van de antibiotische therapie als het belangrijkste onderdeel van de behandeling van CDI gezien. In 15-33% van de gevallen treedt dan spontaan herstel op.[teasly dg, lancet 1983; olson mm, infect control hosp epidemiol 1994; bartlett jg, rev infect dis 1984] Behandelen van asymptomatische dragers is niet zinvol en zou in theorie CDI kunnen uitlokken, doordat de commensale flora wordt aangetast en antibioticaresistente *C. difficile*-sporen aanwezig blijven in de darm.[johnson s, ann intern med 1992] Antibiotische behandeling van CDI moet slechts

worden ingesteld bij patiënten met langdurige of ernstige symptomen. Mensen met een immunodeficiëntie, mensen op hoge leeftijd of met ernstig onderliggend lijden moeten onafhankelijk van de ernst van de symptomen worden behandeld.

Op grond van anekdotisch bewijs en één case-control-studie wordt afgeraden anti-peristaltica toe te dienen aan patiënten met CDI vanwege een mogelijk vergroot risico op een langer ziektebeloop of een toxisch megacolon.[koo hl, cid 2009; kato h, j hosp infect 2008] Verder bestaat er geen bewijs voor het nut van vervangen van het uitlokkende antibioticum door een antibioticum met een smaller werkingsspectrum.

#### *Medicamenteuze behandeling*

Gerandomiseerde studies naar de behandeling van CDI zijn wel voor handen, maar hebben in veel gevallen methodologische tekortkomingen. Daarnaast zijn deze studies onderling lastig vergelijkbaar door verschillen in klinische en microbiologische definities, dosering van de studiemedicatie, ziekte-ernst van de onderzochte populatie, eindpunten en follow-up-duur. Voorts is het onderscheid tussen reïnfectie en recrudescentie in de alledaagse praktijk moeilijk te maken. Voor epidemiologische en praktische doeleinden is een aantal definities opgesteld [kuijper ej, clin microbiol infect 2006; mcdonald lc, infect control hosp epidemiol 2007; bauer mp, clin microbiol infect 2009], die in deze richtlijn zullen worden gehandhaafd om de relevante eindpunten van studies alsmede de doelen van behandeling mee aan te duiden. Veel gebruikte begrippen zijn

- ‘initiële klinische reactie op therapie’, in de literatuur vaak aangeduid als *clinical cure* en in deze richtlijn als ‘remissie’. In werkelijkheid zijn de meeste patiënten na behandeling niet geheel symptomeloos, maar hun klachten verbeteren geleidelijk.
- ‘recidief’ (‘recurrence’): dit is een duidelijke toename van klachten na een aanvankelijke remissie. De epidemiologische definitie wil dat dit recidief binnen acht weken na de laatste episode optreedt, hoewel de duur van deze periode arbitrair is. Voorts moet met fecesonderzoek bevestigd worden dat de klachten toe te schrijven zijn aan een infectie met *C. difficile*.
- ‘blijvende klinische genezing’ (*global clinical cure* of *sustained clinical cure*): remissie zonder recidieven, in deze richtlijn ‘genezing’ genoemd.
- ‘ernstige’ CDI (*severe CDI*): CDI die leidt tot opname op een afdeling intensive care, colectomie of dood
- ‘recidiverende’ CDI (*recurrent CDI*): CDI die verloopt met remissies na behandeling, gevolgd door recidieven.

Voor de klinische praktijk is het belangrijk een ernstig beloop te kunnen voorspellen bij presentatie. Er is slechts één extern gevalideerde predictiescore voor recidieven, gebaseerd op een klein aantal patiënten uit één centrum, [hu my, gastroenterology 2009] en géén gevalideerde predictiescore voor primair therapiefalen en complicaties van CDI. Wel zijn er zijn veel parameters die geassocieerd zijn met een ernstig beloop (zie onderstaande tabel). In afwezigheid van een

gevalideerde predictiescore voor ernstige ziekte zal een behandelend arts op grond van zijn klinische inschatting moeten besluiten of het om ernstige ziekte gaat, en hierbij kan de onderstaande lijst behulpzaam zijn.

<b>Klinische voorspellers</b>	
	koorts [bauer mp, clin microbiol infect 2009]
	koude rillingen [bauer mp, clin microbiol infect 2009]
	hemodynamische instabiliteit [bauer mp, clin microbiol infect 2009]
	peritonitis (afwezige peristaltiek, loslaatpijn, gerefereerde druk- en loslaatpijn, défense musculaire) [bauer mp, clin microbiol infect 2009]
	ileus [bauer mp, clin microbiol infect 2009]
	fecale incontinentie [tal s, scan j infect dis 2002]
<b>Hematologische en biochemische voorspellers</b>	
	leukocytose (leukocytengetal $> 15 \cdot 10^9/l$ ) [huttunen r, int j infect dis 2012; bauer mp, clin infect dis 2012; chakra cna, plos one 2012; henrich tj, emerging infect dis 2009; lungulescu oa, j hosp infect 2011; greenstein aj, surgery 2008; farne ha, eur j gastroenterol hepatol 2012; zar fa, clin infect dis 2007; moshkowitz m, colorectal dis 2007; pépin j, clin infect dis 2005]
	linksverschuiving van neutrofielen ( $> 20\%$ staafkernigen)
	stijging in serum-kreatinine ( $> 50\%$ boven de uitgangswaarde) [welfare mr, j hosp infect 2011; bauer mp, clin infect dis 2012; henrich tj, emerging infect dis 2009; lungulescu oa, j hosp infect 2011; farne ha, eur j gastroenterol hepatol 2013]
	hypalbuminemie (serum-albumine $< 30$ g/l) [chakra cna, plos one 2012; henrich tj, emerging infect dis 2009; lungulescu oa, j hosp infect 2011; crook dw, clin infect dis 2012; ramaswamy r, american j gastroenterol 1996; zar fa, clin infect dis 2007; moshkowitz m, colorectal dis 2007; nair s, am j gastroenterol 1998; fernandez a, j clin gastroenterol 2004]
	verhoogd lactaat [lamontagne f, ann surg 2007]
	sterk verhoogd CRP ( $> 100$ mg/l) [eyre dw, clin infect dis 2012; farne ha, eur j gastroenterol hepatol 2012]
<b>Endoscopische en radiologische voorspellers</b>	
	pseudomembraneuze colitis [zar fa, clin infect dis 2007]
	darmwandverdikking [bauer mp, clin infect dis 2009]
	vetinfiltratie [bauer mp, clin infect dis 2009]
	vrij vocht rondom het colon, niet door andere oorzaken dan CDI verklaard [bauer mp, clin infect dis 2009]

### *Metronidazol versus orale glycopeptiden*

Vancomycine, metronidazol, teicoplanin, fusidinezuur, bacitracine, nitazoxanide, rifaximine en fidaxomicine (alle oraal toegediend) zijn de enige commercieel verkrijgbare middelen die in gerandomiseerde studies zijn onderzocht voor de behandeling van CDI. Voor de meeste studies geldt dat patiënten met bepaalde kenmerken van ernstige CDI werden geëxcludeerd, zodat over de generaliseerbaarheid getwist kan worden. Vancomycine is het enige middel waarvan de werking is aangetoond in vergelijking met placebo, zij het dat er grote methodologische bezwaren kleven aan de betreffende studie.[keighly mr, bmj 1978] De best onderzochte middelen zijn metronidazol, vancomycine, teicoplanin en fidaxomicine. Metronidazol en vancomycine zijn met elkaar vergeleken in drie gepubliceerde RCT's [teasly dg, lancet 1983; wenisch c, cid 1996; zar fa, cid 2007] en twee door de farmaceutische industrie gesponsorde studies, die nooit gepubliceerd zijn.[louie tj, abstract k-425a; bouza e, 2008, abstract O-464] De eerste twee studies hadden elk weinig deelnemers en vonden geen statistisch significante verschillen. De studie door Zar et al. vond een statistisch significant verschil in percentage remissie ten voordele van vancomycine, waarbij dit verschil alleen significant was in een vooraf gedefinieerde subgroep van op grond van een ongevalideerde score als ernstig aangemerkte CDI. In een analyse volgens het *intention-to-treat*-principe zijn deze verschillen niet significant meer. Op grond van dit laatste feit concludeert een recente Cochrane-analyse dat er onvoldoende bewijs is om vancomycine als superieur ten opzichte van metronidazol te beschouwen. [nelson rl, cochrane library 2011] Overigens is er wel een statistisch significant verschil als er volgens het *intention-to-treat*-principe wordt gekeken naar genezing in plaats van remissie en recidieven afzonderlijk. De hierboven vermelde ongepubliceerde studies laten een verschil tussen vancomycine en metronidazol zien, vergelijkbaar met de studie door Zar et al. Als de resultaten van deze studies worden gepoold, blijkt vancomycine significant vaker tot genezing te leiden dan metronidazol (Mantell-Haenszel-gecorrigeerd relatief risico: 1,16; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,15 – 1,17). Bovengenoemde Cochrane-analyse concludeert verder op grond van de gepoolde data van twee studies waarin vancomycine met teicoplanin wordt vergeleken, dat na behandeling met teicoplanin minder recidieven optreden dan met vancomycine. [de lalla f, antimicrob ag chemother 1992; wenisch c, cid 1996] Het lijkt er op dat glycopeptiden iets effectiever zijn dan metronidazol in het bereiken van remissie en vooral ook in het voorkómen van recidieven. Teicoplanin lijkt hier wat effectiever in dan vancomycine. De MIC van teicoplanin ligt iets lager dan die voor vancomycine, maar gezien de zeer hoge spiegels die in het colon bereikt worden, lijkt het onwaarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is. Ook op grond van de spectra van teicoplanin en vancomycine is niet direct een biologisch plausibele verklaring voor een verschil in effectiviteit te bedenken, hoewel een eventueel verschil in effect op het microbioom nooit is onderzocht. Een verschil tussen metronidazol en glycopeptiden is wel biologisch plausibel. Metronidazol wordt geresorbeerd in de dunne darm en ondergaat een enterohepatische kringloop. Verder lekt het uit een ontstoken colonwand naar het lumen. Het zou daarom enkele dagen kunnen duren voordat de concentratie metronidazol hoog genoeg is in het



colonlumen om effectief te zijn, en de concentraties in feces zijn niet erg hoog.[kuijper ej, cid 2008] Er zijn aanwijzingen dat glycopeptiden een sneller effect op diarree hebben en sneller leiden tot een negatieve kweek.[al-nassir wn, cid 2008] Glycopeptiden worden niet geresorbeerd, behalve in uiterst zeldzame gevallen bij een sterk ontstoken colonwand.[pogue jm, transpl infect dis 2009] Daarom worden snel concentraties in het colonlumen bereikt, die vele malen hoger zijn dan de MIC. [gonzales m, bmc infect dis 2010] De belangrijkste nadelen van glycopeptiden zijn de hoge kosten. Bij patiënten die gekoloniseerd zijn met vancomycine-resistente enterokokken (VRE), lijken glycopeptiden en metronidazol een vergelijkbaar effect te hebben op het aantal VRE in de ontlasting. [sethi ak, infect control hosp epidemiol 2009] Wel is een uitbraak van één kloon VRE waargenomen in een Canadees ziekenhuis in een periode nadat was overgestapt van metronidazol op vancomycine als primaire behandeling van CDI.[miller m, infect control hosp epidemiol 2010]

#### *Metronidazol versus rifaximine, fusidinezuur, bacitracine en nitazoxanide*

De werking van rifaximine, een niet-resorbeerbaar rifamycine, werd in slechts één methodologisch zeer beperkte studie onderzocht in vergelijking met vancomycine.[boero m, microbiologia med 1990] Deze studie had te weinig deelnemers om er conclusies aan te kunnen verbinden. Fusidinezuur is in twee studies met metronidazol vergeleken en in een van beide studies ook met vancomycine en teicoplanin.[wenisch c, cid 1996; wullt m, j antimicrob chemother 2004] Over verschillen tussen fusidinezuur en metronidazol is in deze matig gepowerde studies weinig te zeggen, maar het voorkomen van recidieven bleek bij fusidinezuur significant hoger dan bij teicoplanin. Bacitracine is in twee studies vergeleken met vancomycine.[young gp, gastroenterology 1985; dudley mn, arch intern med 1986] Behandeling met bacitracine resulteerde in minder remissie en genezing dan vancomycine. Nitazoxanide is in een studie vergeleken met metronidazol [Musher 2006] en in een andere studie met vancomycine.[musher dm, cid 2006; muscher dm, cid 2009] Geen van beide studies toonde een statistisch significant verschil, maar de power van beide studies was laag.

#### *Fidaxomicine*

Onlangs is fidaxomicine toegelaten tot de Europese markt. Dit antibioticum grijpt aan op het RNA-polymerase van bepaalde grampositieve bacteriën, waaronder *C. difficile*, en heeft een smal werkingsspectrum. Twee studies lieten een remissiepercentage van dit middel zien dat vergelijkbaar was met dat van vancomycine. Wel werd met fidaxomicine vaker genezing bereikt dan met vancomycine.[louie tj, n engl j med 2011; cornely oa, lancet infect dis 2012] De oorzaak van deze superioriteit zou gelegen kunnen zijn in het smalle spectrum, waardoor het intestinaal microbiom meer intact blijft.[louie tj, clin infect dis 2012; 55:S132] Het wordt net als vancomycine niet geresorbeerd en bereikt daardoor hoge concentraties in feces. Hoewel primaire resistentie vooralsnog niet is aangetroffen, is er wel een stam met een verhoogde MIC na behandeling [goldstein ej. clin infect dis 2012;55:S143] gevonden. Een 10-daagse kuur kost ongeveer € 1800. Deze hoge kosten zullen moeten worden afgewogen tegen de klinische voordelen en de mogelijk uitgespaarde kosten

door vermeden recidieven. Een formele kostenbatenanalyse valt echter buiten het doel van deze richtlijn. De standaardbehandelduur is, net als voor metronidazol en de glycopeptiden, 10 dagen.

#### *Andere behandelmodaliteiten*

Andere behandelmodaliteiten voor CDI die onderzocht zijn in gerandomiseerde studies zijn probiotica, passieve immunotherapie en de toxine-bindende hars tolevamer, die uiteindelijk vrijwel niet effectief bleek te zijn en het toedienen van donorfeces aan patiënten met recidiverende CDI met als doel het intestinaal microbioom te herstellen.

De rationale voor probiotica is het opwerpen van een kolonisatiebarrière door middel van het toedienen van laag pathogene gisten (vooral *Saccharomyces boulardii*) of bacteriën (meestal *Lactobacillus* spp.). Deze behandelmodaliteit is alleen onderzocht als adjuvante therapie na behandeling met antibiotica en dan vooral bij recidiverende CDI.[mcfarland lv, jama 1994] Het gebruik van *S. boulardii* was geassocieerd met genezing, hetgeen voornamelijk toe te schrijven was aan de groep met recidiverende CDI. Deze resultaten konden echter niet worden bevestigd in een tweede studie, waarin alleen patiënten met recidiverende CDI werden geïncludeerd.[surawicz cm, cid 2000] In twee zeer kleine gerandomiseerde studies was toediening van *Lactobacillus* spp. in combinatie met het gebruik van metronidazol of vancomycine niet duidelijk geassocieerd met genezing.[wullt m, scand j infect dis 2003; lawrence sj, j med microbiol 2005] Overigens moet vermeld worden dat behandeling met probiotica niet noodzakelijkerwijs veilig is, gezien de oversterfte in de groep patiënten met acute pancreatitis die probiotica toegediend kregen in een recente Nederlandse studie.[besselink mg, lancet 2008] Daarnaast zijn gevallen van invasieve ziekte door probiotica beschreven bij ernstig ziekte patiënten.[bassetti s, am j med 1998; munoz p, cid 2005]

De rationale achter immunotherapie is het idee dat sommige patiënten niet in staat zijn een adequate humorale immuunrespons op te bouwen tegen *C. difficile* en zijn toxinen en dat suppletie van antistoffen tegen *C. difficile* en/of de toxinen de pathogeniciteit van *C. difficile* reduceert. Er zijn twee gerandomiseerde studies naar passieve immunotherapie voor het voorkómen van recrudescenties bij CDI gepubliceerd. De eerste studie betreft een experimenteel oraal toegediend product gemaakt uit colostrum van met gedood *C. difficile* gevaccineerde koeien.[mattila e, scan j infect dis 2008] In deze studie met een zeer lage power trad ongeveer even vaak genezing op bij een groep patiënten met recidiverende CDI als met metronidazol. Helaas is het product niet beschikbaar door faillissement van de fabrikant. De tweede studie betreft twee intraveneus toegediende monoclonale antistoffen tegen de receptorbindende domeinen van TcdA en TcdB in combinatie met metronidazol of vancomycine.[lowy i, n engl j med 2010] Recrudescenties traden significant minder vaak op in de interventie-arm. Deze antistoffen zijn vooralsnog niet commercieel beschikbaar.

Het toedienen van donorfeces is gericht op het herstellen van het intestinaal microbioom, dat bij patiënten met CDI verarmd is, en zo de kolonisatie met *C. difficile* te bestrijden. Een recente gerandomiseerde studie bij patiënten met recidiverende CDI [van nood e, n engl j med 2013 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037] toonde bij een ongeplande interimanalyse een zeer grote superioriteit van 4

dagen oraal vancomycine gevolgd door darmlavage en toediening van donorfeces via duodenumsonde ten opzichte van 14 dagen vancomycine met of zonder darmlavage. Een zwakte van de studie was de afwezigheid van blinding. Het resultaat komt echter overeen met een groot aantal ongecontroleerde patiëntenseries.

### *Samenvatting*

Op grond van bovenstaande gegevens wordt metronidazol als middel van eerste keus aanbevolen bij niet-ernstige CDI vanwege de aangetoonde effectiviteit en de lage prijs. Bij ernstige CDI worden echter een glycopeptide of fidaxomicine aanbevolen. Recidiverende CDI heeft per definitie een hogere kans op recrudescenties na behandeling. De vraag is of een eerste recidief meteen moet worden beschouwd als recidiverende CDI. Er zijn aanwijzingen dat een eerste recidief reageert op dezelfde therapie als waarmee de eerste episode behandeld is.[olson mm, infect conrol hosp epidemiol 1994] De beste *evidence-based* behandelactiek voor recidiverende CDI (d.w.z. tweede en latere recidieven) is toediening van donorfeces. Dit is echter een logistieke uitdaging en brengt het risico op overdracht van feco-oraal overdraagbare infecties waarop de donor niet gescreend is met zich mee. De beste medicamenteuze therapie bij recidiverende CDI is nog niet vastgesteld. Het ligt voor de hand hiervoor middelen te kiezen die geassocieerd zijn met een lagere kans op recrudescenties na een eerste behandeling, d.w.z. glycopeptiden of fidaxomicine. In de praktijk wordt wel eens een ‘pulse’- (intermitterend een dosis toedienen) of afbouwschema met vancomycine na een normale behandeling toegepast met het oogmerk de resterende sporen te laten ontkiemen en de vegetatieve stadia vervolgens met antibiotica te doden. Er zijn nooit gerandomiseerde studies verricht naar deze strategie en het enige bewijs dat voor handen is, is observationeel. [mcfarland lv, am j gastroenterol 2002]

### *Orale toedieningsweg afwezig*

Een tweede klinisch probleem waarvoor de beste behandelstrategie niet bekend is, is CDI waarbij orale inname van antibiotica niet mogelijk is, bijvoorbeeld in het geval van een ileus. Een rationele aanpak is metronidazol intraveneus te geven - het enige gangbare middel tegen *C. difficile* dat intraveneus kan worden toegediend, en tegelijkertijd te proberen vancomycine op enigerlei wijze in het colonlumen te krijgen. Hiervoor kan toediening in hoge dosis via een duodenumsonde of afgeklemde maaghevel, in een clyisma of via een coloscoop een optie zijn. Er is echter geen formeel bewijs dat dit werkt. Een ander middel met activiteit tegen *C. difficile* dat intraveneus kan worden toegediend en redelijk hoge spiegels in het colon bereikt door biliaire excretie is tigecycline. Dit is alleen in case reports als behandeling voor ernstige, niet op conventionele therapie reagerende CDI beschreven.[herpers bl, cid 2009; lu cl, int j antimicrob ag 2010; cheong ey, med j aust 2011; el-herte ri, scand j infect dis 2012]

Tot slot wordt chirurgische interventie (colectomie) in het uiterste geval wel eens toegepast, maar dit gaat gepaard met een hoge mortaliteit.[morris jb, am j surg 1990] Uiteraard is er in geval van toxisch megacolon of perforatie geen andere keus.

Niveau 3	<p>Het onderbreken van de antibiotische therapie wordt als een belangrijke factor in de behandeling van CDI gezien. In 15-33% van de gevallen treedt dan spontaan herstel op.</p> <p>C Teasley, Olson, Bartlett 1984</p>
Niveau 2	<p>Behandelen van asymptomatische dragers wordt vooralsnog als niet zinvol en potentieel schadelijk voor de drager beschouwd.</p> <p>A2 Johnson</p>
Niveau 3	<p>Antiperistaltica moeten vermeden worden bij patiënten met CDI.</p> <p>B Kato C Koo</p>
Niveau 2	<p>Orale glycopeptiden, teicoplanin (2 dd 100 mg) en in mindere mate vancomycine (4 dd 125 mg), zijn geassocieerd met een hogere kans op genezing van CDI na een kuur van 7 – 10 dagen dan oraal metronidazol (3 dd 500 mg), oraal fusidinezuur en oraal bacitracine. Met de laatste 2 middelen is daarnaast ook zeer weinig klinische ervaring opgedaan.</p> <p>A2 Zar B Teasley, Wenisch, Young, Dudley, De Lalla</p>
Niveau 1	<p>Oraal fidaxomicine (2 dd 200 mg) is even effectief als vancomycine m.b.t. verkorten van de ziekteduur en wordt geassocieerd met een lagere kans op recidieven dan oraal vancomycine (4 dd 125 mg) na een kuur van 10 dagen.</p> <p>A2 Louie, Cornely</p>
Niveau 3	<p>Over de effectiviteit van de toepassing van rifaximine en nitazoxanide bij CDI bestaat onzekerheid.</p> <p>B Boero, Musher, Musher</p>
Niveau 2	<p>Voor de effectiviteit van de toevoeging van probiotica aan standaard antibiotische therapie bestaat geen overtuigend bewijs.</p> <p>B McFarland, Surawicz, Wullt, Lawrence</p>
Aanbeveling	<p>Voor niet-ernstige CDI wordt oraal metronidazol (3 dd 500 mg gedurende 10 dagen) als middel van eerste keus aanbevolen vanwege de</p>

	<p>aangetoonde effectiviteit, de uitgebreide ervaring die met dit middel is opgedaan en de lage prijs.</p> <p>Voor ernstige CDI wordt een oraal glycopeptide (teicoplanin 2 dd 100 mg of vancomycine 4 dd 125 mg gedurende 10 dagen) aangeraden.</p> <p>Fidaxomicine kan in deze situatie worden overwogen (2 dd 200 mg oraal gedurende 10 dagen), maar de lagere kans op recidieven moet worden afgewogen tegen de hoge kosten van behandeling.</p>
Niveau 4	<p>In geval van een kritische situatie waarin de orale toedieningsweg niet kan worden gebruikt, -bijvoorbeeld in het geval van een ileus of een toxisch megacolon-, is intraveneuze therapie met metronidazol (3 dd 500 mg), eventueel gecombineerd met intraluminaal toegediend vancomycine (4 dd 500 mg per duodenumsonde of maaghevel danwel 2 – 6 dd 500 mg in 100 ml NaCl 0,9% via clysmas of coloscoop) mogelijk effectief.</p> <p>Expert opinion</p>
Niveau 3	<p>Het gebruik van intraveneus tigecycline in geval van een kritische situatie is alleen in case reports beschreven.</p> <p>C Herpers, Lu, Cheong, El-Herte</p>
Aanbeveling	<p>In geval van een kritische situatie waarin de orale toedieningsweg niet kan worden gebruikt wordt geadviseerd om metronidazol i.v. te geven in een dosering van 3dd 500 mg, eventueel aangevuld met intraluminaal (via maag/duodenumsonde of clysmas) toegediend vancomycine in een dosering van 4dd 500 mg.</p>
Niveau 3	<p>Recidieven lijken vrijwel nooit voort te vloeien uit resistentie en hernieuwde behandeling met het oorspronkelijk verstrekte middel bij een eerste recidief is bijna altijd succesvol.</p> <p>C Olson</p>
Aanbeveling	<p>Bij een niet ernstig 1<sup>e</sup> recidief CDI wordt geadviseerd om de oorspronkelijke antibiotische behandeling te herhalen. Indien dit metronidazol betreft, dient de patient enkele dagen geobserveerd te worden. Wanneer een klinische respons uitblijft of wanneer er sprake is van ernstige ziekte kan worden overgegaan op een oraal glycopeptide of op fidaxomicine.</p> <p>Omdat er bij een 1<sup>e</sup> recidief een grotere kans bestaat op een volgend</p>

	recidief dan bij een 1 <sup>o</sup> episode, kan, laagdrempeliger dan bij een 1 <sup>o</sup> episode, een behandeling met fidaxomicine worden overwogen, in plaats van een oraal glycopeptide.
Niveau 3	<p>Vanaf een 2<sup>o</sup> recidief CDI zou een afbouw- of puls-schema met vancomycine per os mogelijk werkzaam kunnen zijn. Het gebruik van fidaxomicine is een alternatief, hoewel de werking van dit middel voor dit specifieke klinische probleem niet is onderzocht. Toediening van donorfeces is effectiever dan vancomycine per os.</p> <p>A2 Van Nood B McFarland</p>
Aanbeveling	<p>Vanaf een 2<sup>o</sup> recidief CDI wordt geadviseerd om een afbouw- of puls schema met vancomycine per os te gebruiken gedurende 3-4 weken, of een combinatie van beide gedurende 6 weken. Voorbeelden van een afbouwschema resp. een ‘pulse’-schema zijn elke 3-7 dagen de dagdosis met 125 mg verlagen resp. elke 3 dagen een dosis van 125 mg.</p> <p>Het gebruik van fidaxomicine is een alternatief, hoewel de werkzaamheid van dit middel voor dit specifieke klinische probleem niet is onderzocht.</p> <p>Indien beschikbaar is toediening van feces van gezonde donoren een effectiever en veilig alternatief, mits de donor gescreend is op dragerschap van feco-oraal overdraagbare infecties.</p>

### V.3 Parasieten

#### V.3.1 *Giardia lamblia*

*Giardia lamblia* is een wereldwijd verspreid protozoön dat leeft in duodenum en jejunum. De trofozoïet, die flagellen bezit, hecht zich door middel van een zuignap aan het darmepitheel waardoor schade ontstaat aan de ‘brush-border’. Transmissie verloopt feco-oraal via cysten, die zowel bij personen met ziekteverschijnselen als bij asymptomatische dragers in de ontlasting kunnen worden aangetroffen. Epidemiologisch gezien kunnen er een endemische en een epidemische vorm worden onderscheiden. De eerste vorm ontstaat als gevolg van directe overdracht en wordt daarom vooral bij (jonge) kinderen gezien. De tweede vorm zien we voornamelijk bij reizigers naar gebieden met een lage hygiënische standaard. In beide gevallen bestaat de infectiebron veelal uit gecontamineerd water.

Na besmetting ontstaat bij 5-15% van de mensen asymptomatisch dragerschap. Bij 25-50% ontwikkelt zich AID die al of niet een chronische vorm aanneemt. Ziekte gaat veelal gepaard met buikkrampen, boeren en flatulentie. In geval van chroniciteit treedt er vaak gewichtsverlies op.

In een systematische Cochrane review werd effectiviteit van behandelen met de nitroimidazolen metronidazol en tinidazol (afgemeten aan eliminatie van parasieten) bevestigd bij mensen met ernstige ziekte.[zaat fa, cid 2007] De in 2012 gepubliceerde update van deze review laat zien dat er door de veelheid aan zwakke studies met tinidazol, metronidazol en nitazoxanide als single-dose therapie geen betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over eventuele effectiviteit van deze regimes in vergelijking met metronidazol 1dd 2g gedurende 3 dagen.[granados ce, cochrane database syst rev 2012] Ook mebendazol is onvoldoende onderzocht als behandeloptie.

Er is gedurende de laatste jaren melding gemaakt van het voorkomen van metronidazol resistentie met therapiefalen.[solaymani-mohammadi s, plos negl trop dis 2010] Daarnaast is er in studies meer nadruk komen te liggen op therapietrouw en het effect op de normale intestinale flora. Om die reden zijn therapeutische alternatieven onderzocht, waarvan albendazol op voorhand het grootste potentieel leek te hebben, gezien de uitgebreide ervaring die met dit middel reeds bestaat, de lage kosten en het gebruiksgemak. In een recente meta-analyse waarin de effectiviteit van albendazol versus metronidazol in de curatie van giardiasis werd bestudeerd liet men zien dat een dosis van 400 mg albendazol die 1 maal daags wordt gegeven gedurende 5 dagen even effectief was als metronidazol gedurende 5-7 dagen.[solaymani-mohammadi s, plos negl trop dis 2010] Tevens leek albendazol een gunstiger toxiciteitsprofiel te hebben. De Cochrane update van 2012 concludeert dat behandeling met albendazol en metronidazol in deze dosering waarschijnlijk gelijkwaardig zijn qua parasitologische genezing en symptoomreductie, maar dat o.a. vanwege de korte follow-up in de betrokken studies meer onderzoek nodig is om dit te bevestigen, ondanks het goede bijwerkingen profiel. [granados ce, cochrane database syst rev 2012] Om deze reden wordt metronidazol in een dosering van 1dd 2 g gedurende 3 dagen nog steeds aangeraden als het middel van eerste keus.[speelman p, antimicrob ag chemother 1985]

Tinidazol is sinds mei 2005 om economische redenen van de markt gehaald. Paromomycine lijkt in vitro minder effectief te zijn dan andere middelen. Er zijn een beperkt aantal klinische studie die een grote effectiviteitsrange lieten zien, van 50% tot 90%. Het middel wordt in verband met de beperkte absorptie vanuit de darm wel geadviseerd voor de behandeling van zwangere vrouwen.[gardner tb, clin microbiol rev 2001] In Nederland is het overigens niet opgenomen in het vergoedingen systeem.

Niveau 1	<p>Bij de behandeling van <i>G. lamblia</i> infecties is er onvoldoende bewijs voor gelijkwaardigheid m.b.t. parasitologische genezing van ‘single-dose’ therapie en langdurigere behandeling met imidazolen.</p> <p>A1 Granados</p>
Niveau 1	<p>Albendazol 1dd 400 mg gedurende 5 dagen is mogelijk even effectief als metronidazol gedurende 5 dagen.</p> <p>A1 Granados</p> <p>A1 Solymani-Mohammadi</p>
Aanbeveling	<p>Vooralsnog lijkt metronidazol in een dosering van 1dd 2 g gedurende minimaal 3 dagen de beste keus te zijn.</p> <p>Voor zwangere vrouwen wordt aangeraden om paromomycine te gebruiken in een dosering van 3dd 500 mg gedurende 10 dagen.</p>

### V.3.2 *Entamoeba histolytica*

Ziekte als gevolg van infectie met *Entamoeba histolytica* wordt gezien in landen met een lage hygiënische standaard. De mens is, naast enkele andere primaten, de enige gastheer. Infectie begint met ingestie van besmet voedsel of water en kan uiteenlopende intestinale ziektebeelden tot gevolg hebben zoals AID (amoebendysenterie) en chronische diarree, soms gepaard gaande met granuloomvorming. Na invasie van de darmwand kan de parasiet ook extra-intestinale ziekte veroorzaken. Het leverabces is hiervan het meest bekende voorbeeld. Sinds eind jaren tachtig is via DNA-onderzoek komen vast te staan dat *E. histolytica* in feite bestaat uit twee genetisch verschillende species, waarvan de een pathogeen is (*E. histolytica*) en de ander een commensaal (*E. dispar*). [stanley sl, lancet 1983] AID veroorzaakt door *E. histolytica* verdient behandeling vanwege de kans op het ontstaan van invasieve ziekte en de besmettelijkheid. Dit geldt eens te meer voor personen met een immuunstoornis (AIDS), ondervoede mensen, zwangere vrouwen en kinderen.

Van metronidazol, het middel waar de meeste ervaring mee is opgedaan, wordt algemeen aangenomen dat het effectief is, hoewel er geen direct bewijs is afkomstig van placebo gecontroleerde studies, en ditzelfde geldt voor tinidazol. [rubidge cj, arch dis child 1970; scott f, jama 1970] Studies die het effect van metronidazol en tinidazol met elkaar vergeleken zijn er wel, en de resultaten lijken te wijzen op een voordeel voor tinidazol met betrekking tot parasitologische genezing. Daarnaast lijkt tinidazol duidelijk minder bijwerkingen te hebben dan metronidazol wanneer een dosering van 3 dd 750 mg gedurende 5-10 dagen wordt gebruikt. [gonzales, the cochrane library 2008] Nitazoxanide (een nitrothiazolyl-salicylamide derivaat) is een middel waar nog relatief weinig ervaring mee is opgedaan.



De resultaten van 2 gerandomiseerde studies maken aannemelijk dat het middel een klinisch effect heeft bij volwassenen met amoeben dysenterie.[rossignol jf, j infect dis 2001; rossignol jf, j infect dis 2001: *crypto*] Het is echter onduidelijk of behandeling met nitazoxanide een effect heeft op parasitologische genezing. Hoewel het middel veelbelovend lijkt vanwege de goede resultaten bij infecties met vele andere protozoa zijn meer studies nodig om de effectiviteit van dit middel ten opzichte van placebo zowel als ten opzichte van andere middelen aan te tonen.[gonzales, the cochrane library 2008]

Zowel na behandeling van ziekte, als bij asymptomatisch dragerschap van *E. histolytica* wordt doorgaans aangeraden om intraluminaal (cyste-) dragerschap met een contact-amoebicide middel te elimineren ter voorkoming van een relapse. Met zowel diloxanide furoaat als het slecht resorbeerbare aminoglycoside paromomycine is in het verleden veel ervaring opgedaan.[mcauley jb, cid 1992; mcauley jb and juranek dd, cid 1992] Hoewel beide middelen tot voor kort werden aangeraden door de WHO, laat onderzoek, verricht na de identificatie van *E. dispar* als een aparte non-pathogene stam, zien dat paromomycine mogelijk effectiever is in het elimineren van cyste dragerschap dan diloxanide furoaat.[blessmann j, n engl j med 2002] Er zijn echter geen gecontroleerde studies die het effect van intraluminale behandeling bij symptomatische en asymptomatische infecties op de relapse frequentie hebben bestudeerd. In Nederland is diloxanide furoaat niet verkrijgbaar en paromomycine is niet opgenomen in het vergoedingensysteem en over het algemeen wordt gekozen voor clioquinol, een middel waarmee in het verleden ervaring is opgedaan bij de behandeling van amoebendysenterie. Studies die de werkzaamheid van dit middel aantonen bij *E. histolytica* (te onderscheiden van *E. dispar*) zijn echter niet voorhanden.

Niveau 2	Metronidazol, het middel waar de meeste ervaring mee is opgedaan, lijkt effectief te zijn in een dosering van 3dd 750 mg gedurende 5-10 dagen.  B Rubidge, Scott
Niveau 3	Tinidazol 1 dd 2 g gedurende 3 dagen lijkt een betere parasitologische genezing te geven dan metronidazol en heeft minder bijwerkingen. Het middel is echter sinds 31 mei 2005 niet meer verkrijgbaar in Nederland.  B Swami C Apte, Scragg
Niveau 3	Het gebruik van een contact-amoebicide middel verkort de duur van intra-luminaal cyste dragerschap.  B Blessmann
Aanbeveling	Geadviseerd wordt om te behandelen met metronidazol in een dosering van 3dd 750 mg gedurende 5-10 dagen.  Zowel na behandeling van ziekte als bij asymptomatisch dragerschap van <i>E. histolytica</i> wordt geadviseerd intra-luminaal cyste dragerschap te behandelen met clioquinol in een dosering van 3 dd 250 mg gedurende 10 dagen; tijdens zwangerschap geen clioquinol maar paromomycine.

### V.3.3 *Cryptosporidia*

Dit zijn parasieten die behoren tot de Coccidia. Endogene stadia bevinden zich op het epitheel van de dunne darm en ondergaan daar een aseksuele en seksuele ontwikkeling, waarbij uiteindelijk oöcysten worden gevormd die in de faeces worden uitgescheiden. De transmissie verloopt feco-oraal. Cryptosporidiose is een belangrijke oorzaak van AID bij kinderen en volwassenen, vooral in gebieden met een lage hygiënische standaard.[shirley da, curr opin infect dis 2012] Een infectie verloopt in veel gevallen asymptomatisch en in het algemeen heeft de ziekte bij immuun competente personen een mild beloop met een spontaan herstel binnen enkele weken. Persisterende en recidiverende diarree worden overigens wel beschreven. De resultaten van twee door de farmaceutische industrie gesponsorde placebo-gecontroleerde studies uitgevoerd bij immuuncompetente volwassenen in Egypte met diarree en *Cryptosporidium* oöcysten in de ontlasting laten een gunstig effect zien van nitazoxanide (500 mg, 2dd gedurende 3 dagen) op de uitscheiding van oöcysten in de ontlasting en een reductie van symptomen, zowel bij acute als chronische diarree.[rossignol jf, j infect dis 2001; rossignol jf, clin gastroenterol hepatol 2006] De resultaten werden overigens niet gestratificeerd voor

duur van de diarree. In een studie bij hiv-negatieve kinderen met persisterende diarree in Zambia werd een vergelijkbaar effect gezien van nitazoxanide op oocyste dragerschap en op de symptomatologie.[amadi b, lancet 2002]

Bij immunocompromitteerden, en met name bij patiënten met een hiv-infectie met een CD4 getal van  $<150 \times 10^9$ , kan ernstige, levensbedreigende diarree ontstaan met dehydratie en gewichtsverlies. Paromomycine en nitazoxanide zijn getest op hun bruikbaarheid bij de behandeling van deze groep patiënten, maar lijken geen effect te hebben op de duur van diarree en op eradicatie van de parasiet in feces.[cochrane review, abubakar i 2007]

Niveau 2	Behandeling met nitazoxanide (500 mg, 2dd gedurende 3 dagen) had een gunstig effect op de uitscheiding van oöcysten in de ontlasting bij immunocompetente patiënten met persisterende diarree.  B      Rossignol, Rossignol, Amadi
Niveau 1	Er is voornamelijk geen bewijs voor het bestaan van een effectief antibioticum voor de behandeling van cryptosporidiose bij immunocompromitteerden, zoals hiv-geïnficeerden.  A1      Abubakar
Aanbeveling	Cryptosporidiose behoeft bij immunocompetente personen in principe geen antibiotische behandeling.  In afwezigheid van een werkzaam middel wordt bij immunocompromitteerden geadviseerd af te zien van het inzetten van antibiotische behandeling.

#### V.3.4 *Cystoisospora* (voorheen *Isospora*)

Bij gezonde personen varieert het klinisch beeld van infectie met deze parasiet van asymptomatisch tot diarree, soms met heftige buikpijn, gewichtsverlies en geringe temperatuursverhoging. De ziekte heeft bij deze groep overigens een self-limiting karakter. Bij patiënten een ernstige immunestoornis en bij patiënten met AIDS kenmerkt ziekte zich door chronische diarree gepaard gaande met koorts, buikpijn en gewichtsverlies. De behandeling bestaat uit TMP-SMZ 2dd 960 mg gedurende 7-10 dagen, maar de relapse frequentie is hoog zolang het CD4 getal laag is ( $<150 \times 10^6/l$ ). Secundaire profylaxe is in deze situatie derhalve geïndiceerd.[dehovitz ja, n engl j med 1986; pape jw, n engl j med 1989; verdier ri, ann intern med 2000] De frequentie van dit ziektebeeld is overigens dramatisch afgenomen sinds de komst van cART.

Aanbeveling	<p><i>Cystoisospora</i> infecties kunnen bij immuun competente volwassenen op verschillende manieren verlopen, maar herstellen vrijwel altijd spontaan. Aanbevolen wordt om symptomatisch te behandelen..</p> <p>Bij immuungecompromitterden, zoals patiënten met een hiv infectie, wordt een behandeling met TMP- SMZ geadviseerd in een dosering van 2dd 960 mg gedurende 10 dagen. Wanneer het CD4 getal <math>&lt; 150 \times 10^9/l</math> is daarnaast ook secundaire profylaxe nodig met hetzelfde middel.</p>
-------------	---

### V.3.5. *Cyclospora*

*Cyclospora* kunnen bij immuuncompetente personen ziekte veroorzaken en zijn belangrijke verwekkers van diarree bij reizigers. De behandeling bestaat uit TMP-SMZ, 2 dd 960 mg gedurende 7 dagen.[hoge cw, lancet 1995; madico g, cid 1997] Immuungecompromitteerden, zoals AIDS patiënten, moeten 10 dagen worden behandeld en ook bij deze verwekker geldt dat secundaire profylaxe moet worden gegeven zolang het CD4 getal  $< 150 \times 10^6/l$  is.[pape jw, ann intern med 1994; verdier ri, ann int med 2000] Ciprofloxacin zou een alternatief kunnen zijn bij deze groep patiënten wanneer er sprake is van een sulfa allergie.

Niveau 1	<p><i>Cyclospora</i> kunnen ook bij immuuncompetente personen ziekte veroorzaken en zijn belangrijke verwekkers van diarree bij reizigers. Behandeling met TMP-SMZ, 2 dd 960 mg gedurende 7 dagen, is effectief.</p> <p>A2 Hoge, Madico</p>
Aanbeveling	<p>Geadviseerd wordt om te behandelen met TMP-SMZ in een dosering van 2dd 960 mg gedurende 7-10 dagen. Bij immuungecompromitteerden dient eveneens secundaire profylaxe te worden gegeven met hetzelfde middel zolang het CD4 getal <math>&lt; 150 \times 10^9/l</math> is.</p>

### V.3.6. *Dientamoeba fragilis*

*D. fragilis* is een anaerobe intestinale protozoaire parasiet. Het micro-organisme behoort net zoals trichomonas tot de familie van de flagellaten, maar het bestaat in tegenstelling tot andere intestinale protozoaire organismen, voor zover tot nu toe bekend, alleen in trophozoieten stadium. *D. fragilis* kan wereldwijd worden aangetroffen, en de transmissie lijkt te verlopen via de feco-orale route. In de periode van 1992-1995 werd in Nederland een *D. fragilis* prevalentie van 8% gevonden bij

patiënten die zich met diarree van langer dan 1 week meldden voor parasitologisch onderzoek van de ontlasting in een ziekenhuis met een tropencentrum.[van gool t, ntvg 1996]

*D. fragilis* is lange tijd beschouwd als een intestinale commensaal. Hoewel het nog steeds niet precies duidelijk is hoe consequent *D. fragilis* symptomen veroorzaakt, zijn er duidelijke aanwijzingen dat deze parasiet wel degelijk intestinale ziekte veroorzaakt, zowel bij kinderen als volwassenen.[banik gr, parasitology 2011; stark d, am j trop med 2010; barrat jl, gut microbes 2011] Infecties bij volwassenen lijken vaak asymptomatisch te verlopen, maar kunnen ook aanleiding geven tot (langdurige) klachten, waaronder flatulentie en diarree. In verband met de bestaande onzekerheden, wordt in de regel geadviseerd te behandelen met antibiotica wanneer klachten 1 week of langer bestaan en infectie met andere pathogene darmparasieten is uitgesloten.

*D. fragilis* lijkt in vitro goed gevoelig te zijn voor nitroimidazolen zoals metronidazol.[nagata n, antimicrobial ag chemother 2012] De effectiviteit van behandeling met metronidazol ligt rond de 70%. [bosman dk, ntvg 2004] Er is één gerandomiseerde studie die bij een groep met voornamelijk volwassenen met een *D. fragilis* infectie behandeling met metronidazol en ‘single-dose’ ornidazol met elkaar vergeleek, waarbij het latere middel betere resultaten liet zien wat betreft eradicatie en symptoomvermindering.[kurt o, clin microbiol infect 2008] In een retrospectieve studie bij 43 kinderen met een chronische symptomatische infectie verdwenen of verminderden buikklachten na behandeling met clioquinol in een dosering van 15 mg/kg gedurende 5-7 dagen of een nitroimidazol bij 81% van de kinderen, met parasitologische genezing.[bosman dk, ntvg 2004] In een kleine klinische, niet gecontroleerde studie bij kinderen met onder meer acute diarree, leek de behandeling met paromomycine effectief, zowel wat betreft parasitologische eradicatie (80%) als symptoomreductie (87%).[vandenbergh o, pediatr infect dis j 2007] In een studie uit 1967 leek de effectiviteit bij kinderen van behandeling met paromomycine, in een dosering van 25-35 mg/kg per dag gedurende 7 dagen, 93% te zijn 2 weken na het beëindigen van de kuur.[simon m, am j gastroenterol 1967] Bij volwassenen was een kuur van 1.75 gram per dag verdeeld over 4 doses gedurende 5 dagen 100% effectief. Meer studies zijn nodig om een goed gefundeerd behandeladvies te kunnen geven, maar op basis van voor handen zijnde data en expert opinion zou behandeling van *D. fragilis* kunnen plaats vinden met clioquinol of met paromomycine. Omdat paromomycine in Nederland niet geregistreerd is wordt over het algemeen clioquinol suspensie gegeven.

Niveau 3	<i>D. fragilis</i> kan intestinale ziekte veroorzaken, zoals diarree.  C Banik, Stark, Barrat
Niveau 3	Behandeling met metronidazol kan symptoomvermindering en parasitologische genezing geven.

	C     Bosman B     Kurt
Niveau 3	Behandeling met ornidazol leidt bij volwassenen mogelijk vaker tot eradicatie van de parasiet en tot symptoom reductie.  B     Kurt
Niveau 3	Paromomycine lijkt zowel bij kinderen als volwassenen effectief te zijn.  C     Vandenberg, Simon
Niveau 3	Bij de behandeling van kinderen lijken paromomycine en clioquinol effectiever te zijn dan metronidazol.  C     Bosman
Aanbeveling	Geadviseerd wordt om antibiotische behandeling van een <i>D. fragilis</i> infectie slechts te overwegen bij langdurige klachten en bij uitsluiting van andere oorzaken. Behandeling met paromomycine verdient de voorkeur, maar omdat dit middel in Nederland niet geregistreerd is, kan een behandeling met clioquinol suspensie worden gegeven in een dosering 3dd van 250 mg gedurende 10 dagen.

### V.3.7 *Blastocystis species*

*Blastocystis spp.* (voorheen *Blastocystis hominis*) zijn anaerobe protozoaire intestinale parasieten. Ze behoren tot de meest aangetroffen micro-organismen in feces monsters wereldwijd. Bij mensen worden tenminste 9 verschillende subtypes gevonden waarbij 1, 2, 3 en 4 het meest voorkomen. De prevalentie in ontwikkelingsgebieden lijkt hoger te zijn dan in westerse landen. Ook bij reizigers naar tropische landen wordt deze parasiet frequent in de ontlasting aangetroffen. Net als bij *D. fragilis* wordt verondersteld dat de transmissie feco-oraal verloopt.[coyle cm, cid 2012]

Een *blastocystis* infectie wordt wel geassocieerd met buikpijn, flatulentie en met acute zowel als chronische diarree.[coyle cm, cid 2012] Toch lijken veel mensen met een infectie asymptomatisch te zijn. Terughoudendheid met betrekking tot antibiotische behandeling wordt daarom aanbevolen. Bij persisterende klachten waarbij geen andere oorzaak voor de klachten gevonden kan worden, kan therapie zinvol zijn.

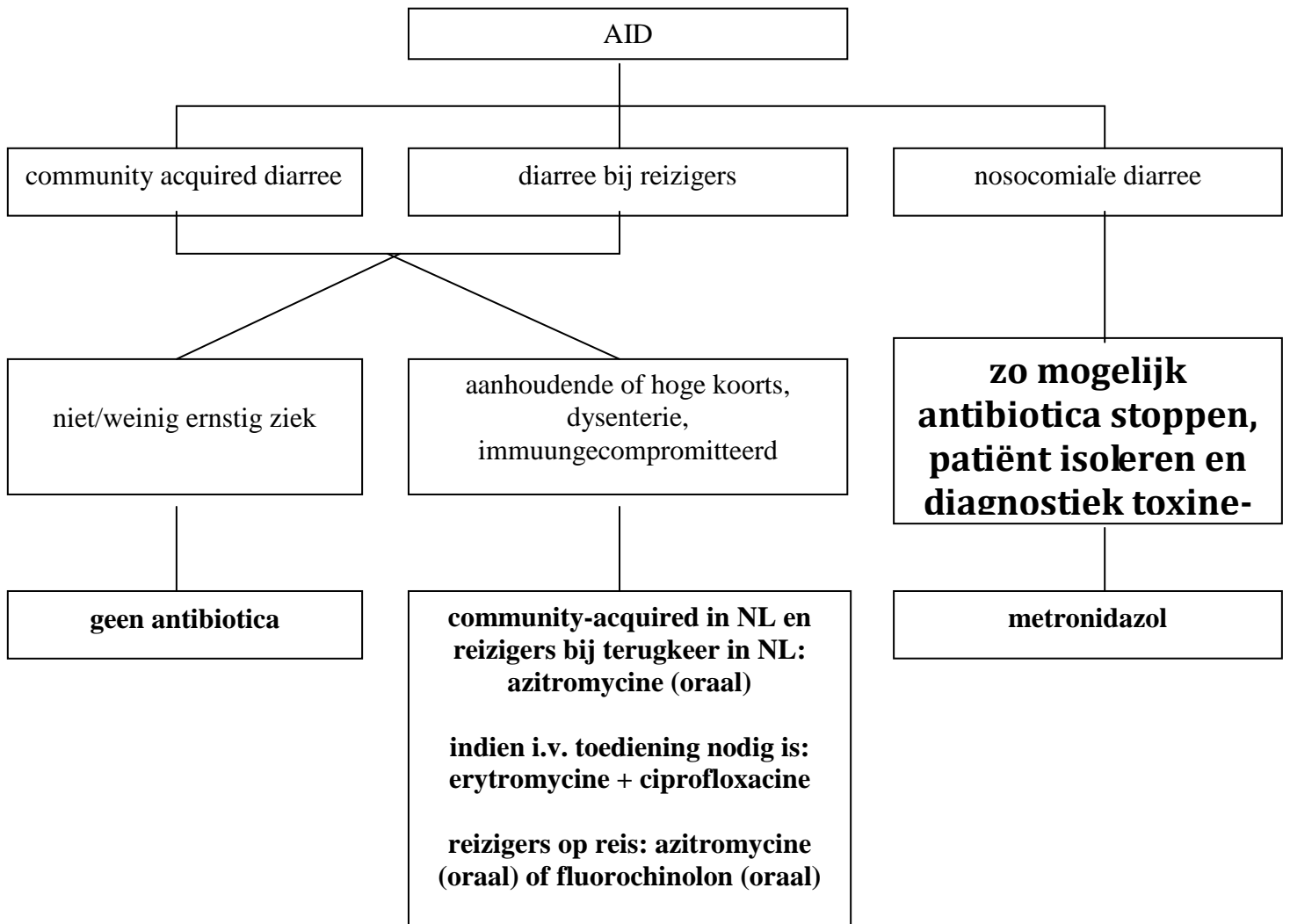
Hoewel metronidazol wordt gezien als de behandeling van 1<sup>e</sup> keuze, lijkt eradicatie met dit middel verre van gegarandeerd te zijn. Er zijn 2 placebo-gecontroleerde studies met metronidazol die concluderen dat symptoom vermindering is geassocieerd met parasitaire genezing, hoewel bij de

studie van Moghaddham eradicatie in de meeste gevallen niet optreedt.[nigro l, j travel med 2003; moghaddam dd, parasitol res 2005] TMP-SMZ lijkt in één studie mogelijk een alternatief te zijn voor metronidazol, maar dit werd nooit bevestigd in andere studies.[ok uz, am j gastroenterol 1999] Een Nederlandse retrospectieve cohort studie vond dat behandeling met paromomycine vaker tot parasitologische genezing leidde dan behandeling met clioquinol of metronidazol, maar meer data zijn nodig om de superioriteit van dit middel te bevestigen en om het effect van behandeling op klinische symptomen te bestuderen.[van hellemond jj, j infect chemother 2012]

In afwezigheid van voldoende bewijslast voor pathogeniciteit bestaat er geen consensus over of, hoe en wie er behandeld zou moeten worden. Het lijkt echter redelijk om een behandeling te overwegen wanneer andere oorzaken van diarree goed zijn onderzocht, de patiënt klachten blijft houden en blastocystis spp. als enige mogelijke verwekker kunnen worden aangemerkt. In afwachting van prospectieve data met paromomycine, wordt metronidazol vooralsnog gezien als het middel van eerste keuze, hoewel bij persisterende klachten en het uitblijven van parasitologische genezing een behandeling met paromomycine kan worden overwogen. Aangeraden wordt om metronidazol voor te schrijven in een dosering van 1dd 1500 mg gedurende 10 dagen.[nigro l, j travel med 2003]

Niveau 2	Metronidazol kan mogelijk symptoomvermindering in combinatie met parasitologische genezing geven.  A2 Nigro B Moghaddam
Aanbeveling	Behandeling van een vermeende blastocystis spp. infectie kan worden overwogen bij langdurige klachten en bij uitsluiting van andere oorzaken. Metronidazol is dan het middel van eerste keuze (1dd 1500 mg gedurende 10 dagen).

## VI. Empirische therapie





### VI.1 Community acquired diarrhea (fig. 1)

Van alle patiënten met community acquired AID in Nederland meldt slechts 5% zich hiervoor bij de huisarts. Bij jonge kinderen is de oorzaak veelal viraal, waarbij rotavirus de belangrijkste verwekker is bij kinderen onder de 5 jaar. Hoewel bij volwassenen in deze setting meer bacteriële infecties (met name *Campylobacter jejuni*) en parasitaire infecties (met name *Giardia lamblia*) worden gezien, wordt in recenter Noord Europees onderzoek naar verwekkers van acute gastro-enteritis bij volwassenen opgenomen in het ziekenhuis in ongeveer 30% van de ziektegevallen waarbij een verwekker wordt aangetoond, een virale verwekker gevonden. In een studie verricht in de Nederlandse ziekenhuis setting werd in respectievelijk 32% en 34% van alle feces monsters een virale of een bacteriële verwekker gevonden. In ongeveer de helft van de gevonden infecties was sprake van een viraal/bacteriële co-infectie. Rotavirus- en norovirus infecties werden het vaakst gezien, gevolgd door infecties met *Clostridium difficile* en *Campylobacter jejuni*. (tabel 3).[de wit ma, cid 2001] In 2010 waren er landelijk naar schatting 8300 laboratorium bevestigde campylobacter gevallen en ongeveer 25% van deze mensen werd opgenomen in een ziekenhuis.[staat der zoonosen 2010] Het aantal (nontyphi) Salmonella infecties in Nederland, met *Salmonella enteridis* en *Salmonella typhimurium* als belangrijkste verwekkers, is de afgelopen decennia gestaag gedaald. Wel hebben zich gedurende de afgelopen jaren zonder uitzondering belangrijke epidemische verheffingen voorgedaan veroorzaakt door besmet voedsel. De gemiddelde incidentie van STEC infecties (STEC O-157 en STEC non-O-157) in Nederland gedurende de afgelopen jaren wordt geschat op 6-7 per miljoen inwoners. In het algemeen worden bij een ziekte duur van een week of korter vooral virale en bacteriële verwekkers gevonden, terwijl bij een langere ziekte duur vaker parasitaire verwekkers worden gezien.

Bij patiënten met een 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 een week na aanvang van de klachten wordt begonnen met een fluorochinolon. Het effect is onafhankelijk van de kweekuitslag.[wistrom j, ann intern med 1992; goodman lj, arch intern med 1990; dryden ms, cid 1996] De meeste studies zijn uitgevoerd met een 5 daags behandelingschema zodat dit als de geadviseerde standaard behandelduur moet worden gezien wanneer diagnostiek niet conclusief is of niet is verricht. Het potentieel gunstige effect van fluorochinolonen moet echter worden afgewogen tegen de (ontwikkeling van) resistentie van *Campylobacter* stammen tegen deze groep middelen.[havelaar ha, rivm 2002; van pelt w, infectieziektenbulletin 2004] Zoals besproken, is het percentage humane endemische *Campylobacter* isolaten dat resistent is tegen fluorochinolonen van ongeveer 30% in 2005 doorgestegen naar ruim 50% in 2010.[maran 2012] In de praktijk kan empirische therapie voor AID met ciprofloxacine dus onvoldoende zijn. Als gevolg van deze ontwikkeling wordt dan ook een empirisch alternatief voorgesteld. Waar erytromycine inadequaat is voor behandeling van andere verwekkers van AID dan *Campylobacter*, lijkt azitromycine wel adequaat te zijn. De MIC<sub>90</sub> van azitromycine voor darm pathogenen is minstens 8 keer lager dan die

van erytromycine.[gordillo me, antimicrob ag chemother 1993; jones k, drugs exp clin res 1988] Het gunstige farmacokinetisch profiel maakt dat dit middel in een 1 maal daags dosering kan worden toegepast. Voorts is in een aantal onderzoeken de werkzaamheid van azitromycine bij AID veroorzaakt door (fluorochinolon resistente) *Campylobacter*, *non-typhi Salmonella* en *Shigella* aangetoond.[kushner ra, cid 1995; khan wa, ann intern med 1997; shanks gd, cid 1999; tribble dr, cid 2007] *Salmonella* spp. 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 c.q. een bactericide respons voor *Salmonella* spp. kan worden bereikt.[butler t, j antimicrob chemother 1993; rakita rm, antimicrob ag chemother 1994; chiu ch, j paediatr child health 1999; gunell m, antimicrob ag chemother 2010] Daarnaast laten ook vergelijkende humane studies met azitromycine bij *Salmonella typhi* infecties een gunstig behandelresultaat zien.[girgis ni, anitmicrob ag chemother 1999; effa ee, cochrane review enteric fever 2010] Één studie bij reizigers liet ook een gunstig effect zien van azithromycine in vergelijking met ciprofloxacin bij non-typhi salmonella infecties, hoewel het hier slechts een klein aantal isolaten betrof.[tribble dr, cid 2007] Er zijn 5 gecontroleerde studies die de behandeling van AID met azithromycine hebben onderzocht, die allen een gunstig effect van dit middel op ziekte duur laten zien. [kushner ra, cid 1995; khan wa ann intern med 1997; shanks gd, cid 1999; tribble dr, cid 2007; adachi ja, cid 2001] Omdat in deze studies geen sprake is van vergelijkbare groepen verwekkers en er 3 verschillende doseringen van azithromycine worden onderzocht, is er wel een uitspraak te doen over de werkzaamheid van azithromycine in het algemeen, maar veel minder over te verkiezen dosering, en met name over het gebruik van een lagere cumulatieve dosis van 1000 mg als eenmalige dosering bij individuele verwekkers. Wij adviseren daarom vooralsnog om een dosering van 1dd 500 mg aan te houden, gedurende 3 dagen.

Omdat AID over het algemeen een ‘self-limiting’ disease is en de winst die geboekt kan worden met het instellen van antibiotische behandeling gering is, is (empirische) antibiotische behandeling alleen geïndiceerd bij aanhoudende of hoge koorts, bij dysenterie, of als de patiënt immuungecompromitteerd is. Wanneer er een noodzaak bestaat om intraveneus te behandelen, lijkt de combinatie van ciprofloxacin en erytromycine in aanmerking te komen, gedurende 5-7 dagen.

Niveau 1	<p>Bij community acquired AID is een gunstig effect waargenomen op duur en ernst van symptomen wanneer binnen een week na aanvang van de klachten gedurende 5 dagen met een fluorochinolon wordt behandeld.</p> <p>A2 Wiström, Goodman, Dryden</p>
Niveau 1	<p>In een Cochrane Review uit 2008 is de werkzaamheid van azitromycine bij buiktyfus aangetoond.</p> <p>A1 Effa</p>
Niveau 3	<p>Azithromycine lijkt ook werkzaam te zijn bij non-typhi salmonella infecties</p> <p>B Tribble</p>
Niveau 2	<p>Azithromycine is even effectief als een fluorochinolon voor de behandeling van AID veroorzaakt door (fluorochinolon resistente) <i>Campylobacter</i>, non-typhi <i>Salmonella</i> en <i>Shigella</i>.</p> <p>B Shanks, Kushner, Adachi, Tribble, Khan</p>
Niveau 2	<p><i>Campylobacter</i> is de meest voorkomende bacteriële verwekker van AID bij volwassenen in Nederland.</p> <p>A2 de Wit B Friesema</p>
Niveau *	<p>De resistentiepercentages van humane endemische <i>Campylobacter</i>-isolaten in Nederland tegen fluorochinolonen in 2010 waren 53.1% voor <i>C. jejuni</i> en 51.1% voor <i>C. coli</i>. De vergelijkbare percentages voor erytromycine waren resp. 2.4% en 8.1%.</p> <p>Maran 2012</p>

Aanbeveling	<p>Empirische antibiotische behandeling is alleen geïndiceerd bij aanhoudende of hoge koorts, bij dysenterie, of als de patiënt immuungecompromitteerd is.</p> <p>Gelet op de grote kans op fluorochinolon resistentie van humane <i>Campylobacter</i>-isolaten kan empirische therapie voor AID in de vorm van ciprofloxacine onvoldoende zijn.</p> <p>Aangeraden wordt om te behandelen met azitromycine per os. Bij de noodzaak tot intraveneuze behandeling komt de combinatie van ciprofloxacine en erytromycine in aanmerking.</p>
-------------	--

### VI.2 Diarree bij reizigers (fig.1)

AID is nog steeds de meest voorkomende ziekte bij reizigers naar gebieden buiten Europa en in Nederland reizen jaarlijks zo'n 2 miljoen mensen naar tropische en sub-tropische bestemmingen. [belderok sm, bmc infect dis 2011] Hoewel er aanwijzingen zijn de incidentie van AID door verbeterde hygiënische omstandigheden op veel reisbestemmingen enigszins is afgenomen, lijkt ongeveer de helft van de Nederlandse reizigers AID te ontwikkelen, waarvan zo'n 4% een ernstige ziekteverschijnselen heeft. [belderok sm, bmc infect dis 2011; ryan et, n engl j med 2000] 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 een verschil in expositie en immuniteit. Hoewel in ongeveer 40% van de gevallen geen verwekker kan worden aangetoond, lijkt ETEC de meest voorkomende verwekker te zijn. Infecties met EAEC spelen daarnaast eveneens een belangrijke rol. [adachi ja, cid 2001; shah n, am j trop med hyg 2009; paschke c, clin microbiol infect 2011] In (Zuidoost) Azië zijn *Campylobacter spp.* verantwoordelijk voor 15-30 % van het totaal aantal gevallen van AID bij reizigers. [black re, rev infect dis 1990; dupont hl, aliment pharmacol ther 2009] Onderzoek naar virale verwekkers bij reizigers is beperkt, maar infecties veroorzaakt door Norovirus lijken een relatief klein maar significant aandeel te hebben.

Dat behandeling met antibiotica ziekteduur verkorting bij reizigers met AID kan bewerkstelligen werd vastgesteld in een Cochrane review. [de bruyn g, cochrane review 2000] TMP-SMZ 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 resistentie problematiek. [gomi h, antimicrob ag chemother 2001] Fluorochinolonen worden sindsdien veel gebruikt. Een 3-5 daagse kuur met een fluorochinolon kan bij volwassenen leiden tot een ziekteduurvermindering van 3-5 dagen naar < 1-2 dagen. [ericsson cd, ann intern med 1987; mattila l, cid 1993; dupont hl, antimicrob ag chemother 1992]. Een eenmalige dosis van een fluorochinolon is

even effectief als een meerdaagse behandeling.[salam i, lancet 1994; petrucelli bp, j infect dis 1992; ericsson cd, j travel med 1997]

Analoog aan de Nederlandse situatie komt ciprofloxacine ongevoeligheid van *Campylobacter* spp. wereldwijd veel voor. In studies uit Thailand werd zelfs een percentage van 50-84% gevonden.[kushner ra, cid 1995; isenbarger dw, emerg infect dis 2002; vlieghe er, j travel med 2008] Een studie uit België naar antibacteriële resistentie van verwekkers van reizigersdiarree bij terugkerende reizigers liet zien dat fluorochinolon resistentie van *Campylobacter* isolaten van reizigers terugkerend uit Afrika was toegenomen tot ruim 30% Ook voor andere verwekkers van AID vormt met name in Zuidoost Azië naast TMP-SMZ fluorochinolonresistentie een toenemend probleem, hoewel er een sterke regionale spreiding lijkt te bestaan.[threlfall ej, fems microbiol rev 2002; gomi h, antimicrob ag chemother 2001; isenbarger dw, emerg infect dis 2002; hoge cw, cid 1998; hakanen a, emerg infect dis 2001] Azitromycine lijkt voor de behandeling van de belangrijkste verwekkers van reizigersdiarree even effectief te zijn als een chinolon.[adachi ja, cid 2003; tribble dr, cid 2007] Een aantal vrij recente reviews over resistentie van *Campylobacter* spp. laat echter wel zien dat in sommige landen zoals Zuid-Afrika en Nigeria het resistentie percentage van humane isolaten kan oplopen tot ruim 70%. [gibreel a, jac 2006; luangtongkum t, future microbiology 2011] Het is tevens verontrustend dat verschillende studies laten zien dat er bij community acquired *Campylobacter* isolaten in Thailand in beperkte mate (6%) gecombineerde resistentie voorkomt tegen ciprofloxacine en azitromycine.[isenbarger dw, emerg infect dis 2002; hoge vw, cid 1998] In Nederland waren de resistentiepercentages van reisgerelateerde *Campylobacter*-isolaten tegen fluorochinolonen tussen 2008 en 2010 63.0% voor *C. jejuni* en 48.3% voor *C.coli*. De vergelijkbare percentages voor erytromycine zijn resp. 4.3% en 10.0%. [maran 2012 obv ISIS-AR data]. Een ander, wat nieuwer probleem voor de reiziger is de toegenomen kans om besmet te raken met ESBL producerende enterobacteriaceae. Het vóórkomen van ESBL producerende *Enterobacteriaceae* is inmiddels een wereldwijde epidemie, maar landen in Azië, Zuid- en Oost Europa en Noord Afrika lijken speciaal met dit probleem behept te zijn. Een Zweedse studie uit 2009 liet zien dat reizigers bij terugkomst in Zweden na een reis in Europa in 3% van de gevallen drager waren van ESBL producerende *E. coli*'s, terwijl dit percentage 36% was bij reizigers die terug keerden na een reis buiten Europa.[tham j, scand j infect dis 2010]

Milde tot matig ernstige AID bij (gezonde) reizigers, niet gepaard gaande met bloederige ontlasting en/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. Afhankelijk van lokale epidemiologie en resistentiepatronen moet een fluorochinolon moeten worden vervangen door azitromycine. Dat geldt momenteel met name voor reizigers naar ZO Azië (inclusief India).[hakanen a, emerg infect dis 2003] Er zijn 2 studies (1 met voornamelijk ETEC en 1 met voornamelijk fluorochinolon resistente campylobacter isolaten) waarvan de resultaten het aannemelijk maken dat azithromycine bij reizigers tijdens het reizen ook als eenmalige dosis van 1000 mg gegeven

kan worden.[tribble dr, cid 2007; adachi ja, cid 2001] Het is inmiddels erg aannemelijk gemaakt dat de combinatie van een beide middelen met loperamide meer effect heeft op ziekte duur dan het antibioticum alleen.[murphy gs, ann intern med 1993; petrucelli bp, j infect dis 1992; ericsson cd, j travel med 1997; ericsson cd, jama 1990; sanders jw, cid 2007] Bij ernstige ziekte en dysenterie wordt verondersteld dat het gebruik van loperamide gecontra-indiceerd is.

Gedurende de afgelopen jaren zijn er in verband met de wereldwijde resistentie problematiek vrij veel studies gedaan met rifaximin, een breedspectrum rifamycine dat slecht wordt geabsorbeerd uit de darm en daardoor een meer selectief gastro-intestinaal effect lijkt te hebben. Hoewel dit middel goed lijkt te kunnen worden toegepast bij infecties met niet invasieve darm pathogenen zoals ETEC, moet het gebruik ervan bij verdenking op een infectie met invasieve pathogenen zoals *Campylobacter*, *Salmonella* en *Shigella* worden vermeden. Het middel is in Nederland overigens niet geregistreerd.

Bij reizigers die in Nederland terugkeren met diarree en daarvoor medische hulp zoeken moet rekening worden gehouden met een mogelijkheid van een andere verdeling van verwekkers dan die aan de orde is bij diarree tijdens het reizen omdat bepaalde (bacteriële) verwekkers ernstigere klachten kunnen geven en klachten van langere duur. Daarnaast is er onvoldoende bekend over de effectiviteit van behandelen van reizigersdiarree wanneer deze behandeling niet in een zo vroeg mogelijk stadium wordt ingezet. Precieze getallen van in Nederland met diarree teruggekeerde reizigers zijn niet bekend, maar het lijkt zinvol om bij de behandeling rekening te houden met een hogere waarschijnlijkheid van een *Campylobacter* infectie.

Om deze reden, en gezien de al eerder gemelde hoge resistentiepercentages van reisgerelateerde *Campylobacter*-isolaten tegen fluorochinolonen [maran 2012; hakanen a, emerg infect dis 2003], lijkt het reëel om bij een in Nederland teruggekeerde ernstig zieke patiënt, die zich presenteert vanwege AID na een buitenlandse reis, dezelfde adviezen te geven zoals opgesteld voor 'community acquired' diarree (te weten azitromycine per os gedurende 3 dagen respectievelijk erytromycine/ciprofloxacine bij i.v. toediening). Voor de microbiologische diagnostiek is het daarbij belangrijk om, afhankelijk van het reisgebied, specifiek microbiologisch onderzoek aan te vragen naar verwekkers als *Vibrio* spp, *Plesiomonas shigelloides* en *Aeromonas* spp.

Niveau 1	Antibiotica geven een ziekte duur verkorting bij reizigers met AID A1 De Bruyn
Niveau 1	Een eenmalige dosis van een fluorochinolon is even effectief als een meerdaagse behandeling A2 Salam, Petruccelli B Ericsson, Ericsson
Niveau 2	Een eenmalige gift van 1000 mg azitromycine lijkt even effectief als een fluorochinolon wanneer de reiziger tijdens de reis wordt behandeld B Adachi, Tribble
Niveau 1	De combinatie van loperamide met een antibioticum heeft meer effect op de ziekte duur dan een antibioticum alleen. Bij ernstige ziekte en dysenterie wordt verondersteld dat het gebruik van loperamide gecontraïndiceerd is. A2 Murphy, Petruccelli, Ericsson, Taylor, Sanders B Ericsson

Aanbeveling	<p>Milde tot matig ernstige AID bij gezonde reizigers, niet gepaard gaande met bloederige ontlasting en/of koorts, behoeft geen antibiotische behandeling. Matig ernstige AID of AID bij reizigers met een immuunstoornis kan worden behandeld met een fluorochinolon, eventueel gecombineerd met loperamide.</p> <p>Afhankelijk van lokale epidemiologie en resistentiepatronen zou het fluorochinolon moeten worden vervangen door azitromycine. Dat geldt momenteel m.n. voor reizigers naar ZO Azië (inclusief India).</p> <p>Bij een patiënt die zich in Nederland presenteert vanwege AID na een buitenlandse reis, wordt dezelfde behandelindicatie aangeraden als bij een in Nederland verworven 'community acquired' diarree, en ook dezelfde empirische behandeling, te weten azitromycine per os gedurende 3 dagen respectievelijk erytromycine/ciprofloxacine bij i.v. toediening.</p>
-------------	--

**Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies**

Classificatie	Definitie
A1	Systematische review obv tenminste twee onafhankelijke A2 studies
A2	Randomised Controlled Trial (RCT) van voldoende methodologische kwaliteit en power <i>of</i> Prospectieve cohort studie met voldoende power en adequate correctie voor confounders
B	Vergelijkende studie zonder de methodologische kwaliteit zoals genoemd bij A2 (inclusief patient gecontroleerde studies en cohort studies) <i>of</i> Prospectieve cohort studie zonder de methodologische kwaliteit zoals genoemd bij A2, retrospectieve cohort studie of patient gecontroleerde studie
C	Niet vergelijkende studie
D	Bewijs obv de mening van leden van de richtlijn commissie

\* NethMap/ISIS surveillance data zijn niet goed te graderen omdat geen gebruik gemaakt kan worden van *levels of evidence* zoals gebruikt in deze richtlijn. Er wordt echter wel veel gewicht aan de methodologische kwaliteit van deze data toegekend, omdat ze betrekking hebben op zo'n 30% van de Nederlandse bevolking. Ditzelfde geldt voor de MARAN data.

**Tabel 2. Bewijsniveaus**

Bewijsniveaus	Definitie
Niveau 1	Één A1 studie of tenminste twee onafhankelijke A2 studies
Niveau 2	Één A2 studie of tenminste twee onafhankelijke B studie
Niveau 3	Één B of C studie
Niveau 4	Expert opinion



Tabel 3. Geadviseerde antibiotische behandeling van acute infectieuze diarree bij bekende ziekteverwekker.

Verwekker	Behandeling	Aanvullende adviezen
<b>Bacterieel</b>		
<i>Campylobacter spp</i>	1. azitromycine 1dd 500 mg ged. 3 dgn. (po). 2. erytromycine 2dd 500 mg ged. 5 dgn (iv).	Geen behandeling tenzij ernstige infectie en/of immuun gecompromitteerd; dan zo vroeg mogelijk.
<i>Salmonella</i> (non-typhi spp.)	1. ciprofloxacin 2dd 400 mg (iv) / 500 mg (po) ged. 7 dgn. 2. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged. 7 dgn.	Geen behandeling tenzij ernstige infectie en/of kunstmateriaal in situ en/of immuun gecompromitteerd. In de laatste twee omstandigheden behandelen gedurende 14 dgn. NB: langdurig fecesdragerschap is mogelijk.
<i>Shigella spp.</i>	1. ciprofloxacin eenmalig 1000 mg (po) 2. azitromycine 1dd 500 mg ged. 3 dgn. 3. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged. 3 dgn.	Geen behandeling tenzij ernstige infectie. Immuungecompromitteerden: ciprofloxacin 2dd 500 mg.
<i>Yersinia spp.</i>	1. ciprofloxacin 2dd 400mg (iv) / 500 mg (po) ged. 5 dgn. 2. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged. 5 dgn.	Geen behandeling tenzij systemische verschijnselen en/of immuungecompromitteerd.
<i>Escherichia coli spp.</i>		
EHEC/STEC	Geen	Vermijd gebruik antiperistaltica.
ETEC	1. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged. 5 dgn. 2. ciprofloxacin 2dd	Geen behandeling, tenzij ernstige infectie.

	400 mg (iv) / 500 mg (po) ged. 3 dgn of eenmalig 1000 mg (po).	
EAEC, EPEC, EIEC,	Als ETEC	Klinisch onderscheid met ETEC niet mogelijk.
<i>Vibrio cholerae O1 of O139</i>	doxycycline eenmalig 300 mg (po) òf ciprofloxacine eenmalig 1000 mg (po) of azithromycine eenmalig (100 mg).	Rehydratie vormt samen met antibiotische behandeling de hoeksteen van behandeling. Bij de keuze van het antibioticum dient rekening te worden gehouden met lokale resistentie patronen.  Voor zwangere vrouwen wordt azithromycine aangeraden.
Toxine producerende <i>Clostridium difficile</i>		Stop zo mogelijk verantwoordelijk antibioticum. Isoleer patiënt.
1. niet ernstig	1. metronidazol 3dd 500mg po ged. 10 dgn. 2. vancomycine 4dd 125 mg po ged. 10 dgn.	Bij 1 <sup>e</sup> relapse/recidief: herhaal behandeling. Bij ernstige ziekte: overweeg fidaxomicine 2dd 200 mg po ged. 10 dgn.
2. ernstig	1. vancomycine 4dd 125 mg po ged. 10 dgn. 2. teicoplanin 2dd 100 mg po ged. 10 dgn. 3. fidaxomicine 2dd 200 mg po ged. 10 dgn.	Vanaf 2 <sup>e</sup> recidief: òf afbouwschema vancomycine met 1e week na therapie 4dd 125 mg, 2e week 2dd 125 mg, derde week 1dd 125mg, en vervolgens nog 1-2 weken tweemaal per week vancomycine 250-500 mg po, òf fidaxomicine 2dd 200 mg po ged. 10 dgn, òf, indien uitvoerbaar, fecestransplantatie.
3. kritisch	metronidazol i.v. 3dd 500 mg, evt. met intraluminaal vancomycine 4dd 500 mg.	

<b>parasitair</b>		
<i>Giardia lamblia</i>	metronidazol 1dd 2 g ged. 3 dgn.	NB: symptoomloos dragerschap komt veel voor en behoeft geen behandeling.
<i>Entamoeba histolytica</i>	metronidazol 3dd 750 mg ged. 5-10 dgn.	
<i>Entamoeba histolytica dragerschap</i>	1. clioquinol suspensie 3 dd 250 mg ged. 10 dagen 2. paromomycine 3dd 500 mg ged. 10 dgn.	1. Tijdens zwangerschap geen clioquinol maar paromomycine. Dit is een niet geregistreerd geneesmiddel. 2. In overleg met medisch microbioloog/parasitoloog
<i>Entamoeba dispar</i>	Geen	Apathogeen
<i>Cryptosporidium spp.</i>	Geen	Bij immuun competente patiënten kan bij persisterende diarree behandeling met nitazoxanide 2dd 500 mg ged. 3 dgn worden overwogen.
<i>Cyclospora spp.</i>	TMP-SMZ 2dd 960 mg ged. 7 dgn.	Immuungecompromitteerden (HIV+) 2dd 960 mg ged. 10 dgn, gevolgd door secundaire profylaxe met het zelfde middel.
<i>Cystoisospora</i> (voorheen <i>Isospora spp.</i> )	Geen	Zie <i>Cyclospora spp.</i>
<i>Dientamoeba fragilis</i>	clioquinol suspensie 3dd 250 mg ged. 10 dgn.	Slechts behandelen wanneer sprake is van diarree langer sinds 1 week of langer veroorzaakt door mono-infectie met <i>D. fragilis</i>
<i>Blastocystis spp.</i>	metronidazol 1dd 1500 mg ged. 10 dgn.	Behandeling van een vermeende blastocystis spp. Infectie kan worden overwogen bij langdurige klachten en bij uitsluiting van andere oorzaken.

Gebruikte afkortingen: ETEC: Enterotoxische *Escherichia coli*; EHEC: Enterohemorragische *Escherichia coli*; EAEC: Enteroaggregatieve *Escherichia coli*; EPEC: Enteropathogene *Escherichia coli*; EIEC: Enteroinvasieve *Escherichia coli*; HAART: Highly active anti-retroviral therapy; TMP-SMZ: Trimethoprim-sulfamethoxazol (co-trimoxazol).

Tabel 4. Epidemiologie van verwekkers van AID in de Nederlandse huisartspraktijk. Percentage patiënten / controles met een aangetoonde verwekker. (Aangepast overgenomen uit [de wit ma, cid 2001])

Campylobacter	10.4 / 0.5
Salmonella	3.9 / 0.2
Shigella	0.1 / 0.0
Yersinia	0.7 / 1.1
STEC O157	0.5 / 0.6
Virale verwekkers	16.5 / 4.8
Parasitaire verwekkers	8.6 / 4.4

#### **Financiering en Potentiële belangenconflicten**

De totstandkoming van deze richtlijn werd gefinancierd door subsidie van het Ministerie van VWS aan de SWAB. De leden van de voorbereidingscommissie hebben de volgende potentiële belangenconflicten gemeld: De auteurs hebben gemeld geen belangenconflicten te hebben.

#### **Toepasbaarheid**

De richtlijn is opgesteld en goedgekeurd door vertegenwoordigers van de in de inleiding en methoden genoemde beroepsverenigingen, en verwoordt de geldende professionele standaard in september 2005. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

## Referenties

Aalten M., de Jong A., Stenvers O. et al. Staat van Zoonosen 2010. Bilthoven, Nederland: RIVM, 2011.

Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L. Prediction tools for unfavorable outcomes in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One* 2012;7(1):e30258.

Abubakar II, Aliyu SH, Arumugam C, Hunter PR, Usman NK. Prevention and Treatment of Cryptosporidiosis in Immunocompromised Patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1: CD004932. Edited with no change to conclusions in 2012;5.

Achterberg WP, van Kessel RP. An outbreak of vomiting and diarrhea in a nursing home caused by the Norwalk-like virus: implications of the Dutch law on infectious diseases and new diagnostic options. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2436-39.

Adachi JA, Jiang ZD, Mathewson JJ et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a major etiologic agent in traveler's diarrhea in 3 regions of the world. *Clin Infect Dis* 2001;32:1706-09.

Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD, DuPont MW, Pallegar SR, Dupont HL. Natural history of enteroaggregative and enterotoxigenic *Escherichia coli* infection among US travelers to Guadalajara, Mexico. *J Infect Dis* 2002;185:1681-83.

Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD 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.

Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Jump RL, Donskey CJ. Comparison of clinical and microbiological response to treatment of *Clostridium difficile*-associated disease with metronidazole and vancomycin. *Clin Infect Dis* 2008;47:56-62.

Alam AN, Alam NH, Ahmed T, Sack DA. Randomised double blind trial of single dose doxycycline for treating cholera in adults. *BMJ* 1990;300:1619-21.

Amadi B, Mwiya M, Musuku J et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1375-80.

Anders BJ, Lauer BA, Paisley JW, Reller LB. Double-blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of *Campylobacter* enteritis. *Lancet* 1982;1:131-32.

Ansdell VE, Ericsson CD. Prevention and empiric treatment of traveler's diarrhea. *Med Clin North Am* 1999;83:945-73.

Apte VV, Packard RS. Tinidazole in the treatment of trichomoniasis, giardiasis and amoebiasis. Report of a multicentre study. *Drugs* 1978;15 Suppl 1:43-48.

Baaten GG, Sonder GJ, Van Der Loeff MF, Coutinho RA, van den Hoek A. Fecal-orally transmitted diseases among travelers are decreasing due to better hygienic standards at travel destination. *J Travel Med* 2010;17:322-28.

Bakshi JS, Ghiara JM, Nanivadekar AS. How does tinidazole compare with metronidazole? A summary report of Indian trials in amoebiasis and giardiasis. *Drugs* 1978;15 Suppl 1:33-42.

Banik GR, Barratt JL, Marriott D, Harkness J, Ellis JT, Stark D. A case-controlled study of *Dientamoeba fragilis* infections in children. *Parasitology* 2011; Apr 27:1-5.

Barbut F, Corthier G, Charpak Y et al. Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients. A French multicenter study. *Arch Intern Med* 1996;156:1449-54.

Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000;38:2386-88.

Bardhan P, Faruque AS, Naheed A, Sack DA. Decrease in shigellosis-related deaths without *Shigella* spp.-specific interventions, Asia. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1718-23.

Barratt JL, Harkness J, Marriott D, Ellis JT, Stark D. A review of *Dientamoeba fragilis* carriage in humans: several reasons why this organism should be considered in the diagnosis of gastrointestinal illness. *Gut Microbes* 2011;2:3-12.

Bartlett JG. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis* 1984;6 Suppl 1:S235-S241.

Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-39.

Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* after treatment with *Saccharomyces boulardii*. *Am J Med* 1998;105:71-2.

Bassily S, Hyams KC, El-Masry NA et al. Short-course norfloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of shigellosis and salmonellosis in Egypt. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51:219-23.

Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1067-79.

Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1087-92.

Bauer TM, Lalvani A, Fehrenbach J et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. *JAMA* 2001;285:313-19.

Belderok SM, van den Hoek A, Kint JA, Schim van der Loeff MF, Sonder GJ. Incidence, risk factors and treatment of diarrhoea among Dutch travellers: reasons not to routinely prescribe antibiotics. *BMC Infect Dis* 2011;11:295.

Bell BP, Goldoft M, Griffin PM et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA* 1994;272:1349-53.

Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI. Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *Pediatrics* 1997;100:E12.

Bennish ML, Salam MA, Haider R, Barza M. Therapy for shigellosis. II. Randomized, double-blind comparison of ciprofloxacin and ampicillin. *J Infect Dis* 1990;162:711-16.

Bennish ML, Salam MA, Khan WA, Khan AM. Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy. A randomized, blinded trial. *Ann Intern Med* 1992;117:727-34.

Bennish ML, Khan WA, Begum M et al. Low risk of hemolytic uremic syndrome after early effective antimicrobial therapy for *Shigella dysenteriae* type 1 infection in Bangladesh. *Clin Infect Dis* 2006;42:356-62.

Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-59.

Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MH. The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. *Clin Infect Dis* 2010;50:1450-57.

Bhattacharya SK, Bhattacharya MK, Dutta P et al. Randomized clinical trial of norfloxacin for shigellosis. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:683-87.

Black RE. Epidemiology of travelers' diarrhea and relative importance of various pathogens. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 1:S73-S79.

Blessmann J, Tannich E. Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1384.

Boero M, Berit E, Morgando A. Terapia della colite da *Clostridium difficile*: Risultati di uno studio randomizzato aperto rifamixina vs. vancomicina. *Mircrobiologia Medica* 1990;5:74-7.

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.

Bosman DK, Benninga MA, van de Berg P, Kooijman GC, van GT. [*Dientamoeba fragilis*: possibly an important cause of persistent abdominal pain in children]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:575-79.

Boumghar-Bourtchai L, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E et al. Macrolide-resistant *Shigella sonnei*. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1297-99.

Bouza E., Dryden M, Mohammed R. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with *clostridium difficile*-associated diarrhoea. Program and abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 19 April 2008, Barcelona, Spain. Abstract O464. 2008.

Buggy BP, Fekety R, Silva J, Jr. Therapy of relapsing *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis with the combination of vancomycin and rifampin. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:155-59.

Butler T, Girard AE. Comparative efficacies of azithromycin and ciprofloxacin against experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:313-19.

Capilla S, Goni P, Rubio MC et al. Epidemiological study of resistance to nalidixic acid and other antibiotics in clinical *Yersinia enterocolitica* O:3 isolates. *J Clin Microbiol* 2003;41(10):4876-78.

CBO: Evidence-based richtlijn ontwikkeling, handleiding voor werkgroepleden. Utrecht: CBO, 2007.

Cedillo-Rivera R, Chavez B, Gonzalez-Robles A, Tapia A, Yopez-Mulia L. In vitro effect of nitazoxanide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J Eukaryot Microbiol* 2002;49:201-08.

Cheong EY, Gottlieb T. Intravenous tigecycline in the treatment of severe recurrent *Clostridium difficile* colitis. *Med J Aust* 2011;194:374-75.



Chinh NT, Parry CM, Ly NT 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;44:1855-59.

Chiu CH, Lin TY, Ou JT. A clinical trial comparing oral azithromycin, cefixime and no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated *Salmonella* enteritis in children. *J Paediatr Child Health* 1999;35:372-74.

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.

Christopher PR, David KV, John SM. Antibiotic Therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8.:CD006784.

Cimolai N, Basalyga S, Mah DG, Morrison BJ, Carter JE. A continuing assessment of risk factors for the development of *Escherichia coli* O157:H7-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1994;42:85-9.

Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281-89.

Couturier MR, Lee B, Zelyas N, Chui L. Shiga-toxigenic *Escherichia coli* detection in stool samples screened for viral gastroenteritis in Alberta, Canada. *J Clin Microbiol* 2011;49:574-78.

Cover TL, Aber RC. *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 1989;321:16-24.

Coyle CM, Varughese J, Weiss LM, Tanowitz HB. Blastocystis: to treat or not to treat. *Clin Infect Dis* 2012;54:105-10.

Crook DW, Walker AS, Kean Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S93-103.

Crowe M, Ashford K, Ispahani P. Clinical features and antibiotic treatment of septic arthritis and osteomyelitis due to *Yersinia enterocolitica*. *J Med Microbiol* 1996;45:302-09.

Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes Infect* 2002;4:733-39.

De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol* 2001;154:666-74.

De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Vinje J, van Duynhoven YT. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2001;33:280-88.

De Bruyn G, Hahn S, Borwick A. Antibiotic treatment for travellers' diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD002242.

De Lalla F, Nicolini R, Rinaldi E et al. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(10):2192-2196.

DeHovitz JA, Pape JW, Boney M, Johnson WD, Jr. Clinical manifestations and therapy of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986;315:87-90.

Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1996;22:1019-25.

Dudley MN, McLaughlin JC, Carrington G, Frick J, Nightingale CH, Quintiliani R. Oral bacitracin vs vancomycin therapy for *Clostridium difficile*-induced diarrhea. A randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 1986;146:1101-04.

Dupont HL, Reves RR, Galindo E, Sullivan PS, Wood LV, Mendiola JG. Treatment of travelers' diarrhea with trimethoprim/sulfamethoxazole and with trimethoprim alone. *N Engl J Med* 1982;307:841-44.

Dupont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, DuPont MW. Five versus three days of ofloxacin therapy for traveler's diarrhea: a placebo-controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:87-91.

Dupont HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. *N Engl J Med* 2009;361:1560-69.

Dupont HL. Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:187-96.

Easmon CS, Crane JP, Blowers A. Effect of ciprofloxacin on intracellular organisms: in-vitro and in-vivo studies. *J Antimicrob Chemother* 1986;18 Suppl D:43-8.

Echeverria P, Jackson LR, Hoge CW, Arness MK, Dunnivant GR, Larsen RR. Diarrhea in U.S. troops deployed to Thailand. *J Clin Microbiol* 1993;31:3351-52.

Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004530.

El-Herte RI, Baban TA, Kanj SS. Recurrent refractory *Clostridium difficile* colitis treated successfully with rifaximin and tigecycline: a case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2012;44:228-30.

Ericsson CD, Johnson PC, Dupont HL, Morgan DR, Bitsura JA, de la Cabada FJ. Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for travelers' diarrhea. A placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;106:216-20.

Ericsson CD, Dupont HL, Mathewson JJ, West MS, Johnson PC, Bitsura JA. Treatment of traveler's diarrhea with sulfamethoxazole and trimethoprim and loperamide. *JAMA* 1990;263:257-61.

Ericsson CD, Nicholls-Vasquez I, Dupont HL, Mathewson JJ. Optimal dosing of trimethoprim-sulfamethoxazole when used with loperamide to treat traveler's diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2821-24.

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.

Ericsson CD. Travelers' diarrhea. Epidemiology, prevention, and self-treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:285-303.

Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Een leidraad voor de praktijk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2004.

Eyre DW, Walker AS, Wyllie D et al. Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications for initial management. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S77-S87.

Farne HA, Martin NK, Main J, Orchard T, Tyrrell-Price J. C-reactive protein is a useful predictor of metronidazole treatment failure in mild-to-moderate *Clostridium difficile* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:33-36.

Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med* 1989;86:15-19.

Fernandez A, Anand G, Friedenber F. Factors associated with failure of metronidazole in *Clostridium difficile*-associated disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(5):414-418.

Fischer Walker CL, Sack D, Black RE. Etiology of diarrhea in older children, adolescents and adults: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e768.

Flores J, Okhuysen PC. Enteroaggregative *Escherichia coli* Infection. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008;25:8-11.

Friesema IH, DE Boer RF, Duizer E et al. Aetiology of acute gastroenteritis in adults requiring hospitalization in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2012;140:1780-86.

Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:114-28.

Gayraud M, Scavizzi MR, Mollaret HH, Guillevin L, Hornstein MJ. Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia: a retrospective review of 43 cases. *Clin Infect Dis* 1993;17:405-10.

Gazder AJ, Banerjee M. Single dose treatment of giardiasis in children--a comparison of tinidazole and metronidazole. *Indian Pediatr* 1977;14:715-17.

Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:243-55.

Girgis NI, Butler T, Frenck RW 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;43:1441-44.

Glandt M, Adachi JA, Mathewson JJ et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a cause of traveler's diarrhea: clinical response to ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1999;29:335-38.

Gomi H, Jiang ZD, Adachi JA et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:212-16.

Gommer AM, van Pelt W. Neemt het aantal mensen met infectieziekten van het maagdarmkanaal toe of af? *Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven, Nederland: RIVM 31 maart 2011.

Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD006085.

Gonzales M, Pepin J, Frost EH et al. Faecal pharmacokinetics of orally administered vancomycin in patients with suspected *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis* 2010;10:363.

Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL et al. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. *Arch Intern Med* 1990;150:541-46.

Gootz TD, Martin BA. Characterization of high-level quinolone resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:840-45.

Gordillo ME, Singh KV, Murray BE. In vitro activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1203-05.

Gordon MA. Invasive nontyphoidal *Salmonella* disease: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:484-89.

Gotuzzo E, Oberhelman RA, Maguina C et al. Comparison of single-dose treatment with norfloxacin and standard 5-day treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole for acute shigellosis in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1101-04.

Gotuzzo E, Seas C, Echevarria J, Carrillo C, Mostorino R, Ruiz R. Ciprofloxacin for the treatment of cholera: a randomized, double-blind, controlled clinical trial of a single daily dose in Peruvian adults. *Clin Infect Dis* 1995;20:1485-90.

Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, Criollo CP. Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD007787.

Greenland K, de JC, Heuvelink A et al. Nationwide outbreak of STEC O157 infection in the Netherlands, December 2008-January 2009: continuous risk of consuming raw beef products. *Euro Surveill* 2009;14(8).

Greenstein AJ, Byrn JC, Zhang LP, Swedish KA, Jahn AE, Divino CM. Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgery* 2008;143:623-29.

Gu B, Cao Y, Pan S et al. Comparison of the prevalence and changing resistance to nalidixic acid and ciprofloxacin of *Shigella* between Europe-America and Asia-Africa from 1998 to 2009. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:9-17.

Guerrant RL, Van GT, Steiner TS et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-51.

Guerrant RL, Kosek M, Moore S, Lorntz B, Brantley R, Lima AA. Magnitude and impact of diarrheal diseases. *Arch Med Res* 2002;33:351-55.

Gunell M, Kotilainen P, Jalava J, Huovinen P, Siitonen A, Hakanen AJ. In vitro activity of azithromycin against nontyphoidal *Salmonella enterica*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3498-3501.

Hakanen A, Kotilainen P, Huovinen P, Helenius H, Siitonen A. Reduced fluoroquinolone susceptibility in *Salmonella enterica* serotypes in travelers returning from Southeast Asia. *Emerg Infect Dis* 2001;7:996-1003.

Hakanen A, Jousimies-Somer H, Siitonen A, Huovinen P, Kotilainen P. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* isolates in travelers returning to Finland: association of ciprofloxacin resistance to travel destination. *Emerg Infect Dis* 2003;9:267-70.

Harris JB, Larocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. *Lancet* 2012;379:2466-76.

Havelaar HA (red). *Campylobacteriose in Nederland. Risico's en interventiemogelijkheden*. Bilthoven, Nederland: RIVM 2002: 250911001.

Havelaar AH, de Wit MA, van KR, van KE. Health burden in the Netherlands due to infection with thermophilic *Campylobacter* spp. *Epidemiol Infect* 2000;125:505-22.

Havelaar AH, van Duynhoven YT, Nauta MJ et al. Disease burden in The Netherlands due to infections with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157. *Epidemiol Infect* 2004;132:467-84.

Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis* 2009;15:415-22.

Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:742-48.

Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:1732-35.

Heuvelink AE, te Loo DM, Monnens LA. [Hemolytic uremic syndrome in children]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:620-25.

Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES et al. Paromomycin: no more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1084-92.

Hines J, Nachamkin I. Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases. *Clin Infect Dis* 1996;23:1292-1301.

Hoge CW, Shlim DR, Ghimire M et al. Placebo-controlled trial of co-trimoxazole for *Cyclospora* infections among travellers and foreign residents in Nepal. *Lancet* 1995;345:691-93.

Hoge CW, Gambel JM, Srijan A, Pitarangsi C, Echeverria P. Trends in antibiotic resistance among diarrheal pathogens isolated in Thailand over 15 years. *Clin Infect Dis* 1998;26:341-45.

Hong KS, Kim JS. Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:227-35.

Hopkins RS, Juranek DD. Acute giardiasis: an improved clinical case definition for epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1991;133(4):402-407.

Huang DB, Mohanty A, Dupont HL, Okhuysen PC, Chiang T. A review of an emerging enteric pathogen: enteroaggregative *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 2006;55:1303-11.

Huang DB, Nataro JP, Dupont HL et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* is a cause of acute diarrheal illness: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;43:556-63.

Huttunen R, Vuento R, Syrjanen J, Tissari P, Aittoniemi J. Case fatality associated with a hypervirulent strain in patients with culture-positive *Clostridium difficile* infection: a retrospective population-based study. *Int J Infect Dis* 2012;16:e532-e535.

Iizuka M, Konno S, Itou H et al. Novel evidence suggesting *Clostridium difficile* is present in human gut microbiota more frequently than previously suspected. *Microbiol Immunol* 2004;48:889-92.

Infante RM, Ericsson CD, Jiang ZD et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* diarrhea in travelers: response to rifaximin therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:135-38.

Isenbarger DW, Hoge CW, Srijan A et al. Comparative antibiotic resistance of diarrheal pathogens from Vietnam and Thailand, 1996-1999. *Emerg Infect Dis* 2002;8:175-180.

ISIS-AR: Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie. Bilthoven, Nederland: RIVM, 2012.

Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *Lancet* 1990;336:97-100.

Johnson S, Homann SR, Bettin KM et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;117:297-302.

Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;26:1027-34.

Johnson S, Sanchez JL, Gerding DN. Metronidazole resistance in *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2000;31:625-26.

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;14:613-15.

Karch H, Bielaszewska M. Sorbitol-fermenting Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H(-) strains: epidemiology, phenotypic and molecular characteristics, and microbiological diagnosis. *J Clin Microbiol* 2001;39:2043-49.

Kato H, Kato H, Iwashima Y, Nakamura M, Nakamura A, Ueda R. Inappropriate use of loperamide worsens *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2008;70:194-95.

Keighley MR, Burdon DW, Arabi Y et al. Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. *Br Med J* 1978;2:1667-69.

Khan WA, Begum M, Salam MA, Bardhan PK, Islam MR, Mahalanabis D. Comparative trial of five antimicrobial compounds in the treatment of cholera in adults. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:103-06.

Khan WA, Bennis ML, Seas C et al. Randomised controlled comparison of single-dose ciprofloxacin and doxycycline for cholera caused by *Vibrio cholerae* 01 or 0139. *Lancet* 1996;348:296-300.

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.

Khan WA, Saha D, Rahman A, Salam MA, Bogaerts J, Bennis ML. Comparison of single-dose azithromycin and 12-dose, 3-day erythromycin for childhood cholera: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2002;360:1722-27.

Khatun F, Faruque AS, Koeck JL et al. Changing species distribution and antimicrobial susceptibility pattern of *Shigella* over a 29-year period (1980-2008). *Epidemiol Infect* 2011;139:446-52.

Klein EJ, Stapp JR, Neill MA, Besser JM, Osterholm MT, Tarr PI. Shiga toxin antigen detection should not replace sorbitol MacConkey agar screening of stool specimens. *J Clin Microbiol* 2004;42:4416-17.

Koo HL, Koo DC, Musher DM, Dupont HL. Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Clin Infect Dis* 2009;48:598-605.

Krausz S, Bessems M, Boermeester MA, Kuijper EJ, Visser CE, Speelman P. [Life-threatening infections with a new strain of *Clostridium difficile*]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2081-86.



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.

Kuijper EJ, van den Berg RJ, Debast S et al. Clostridium difficile ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. Emerg Infect Dis 2006;12:827-30.

Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS et al. Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. Euro Surveill 2008;13:art 5.

Kuijper EJ, Wilcox MH. Decreased effectiveness of metronidazole for the treatment of Clostridium difficile infection? Clin Infect Dis 2008;47:63-65.

Kuijper EJ, Timen A, Franz E, Wessels E, van Dissel JT. Outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli and haemolytic uraemic syndrome. Ned Tijdschr Geneesk 2011;155:A3743.

Kurt O, Girginkardesler N, Balcioglu IC, Ozbilgin A, Ok UZ. A comparison of metronidazole and single-dose ornidazole for the treatment of dientamoebiasis. Clin Microbiol Infect 2008;14:601-04.

Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ 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.

Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 2000;342:390-97.

Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhoea. Lancet 2001;357:189-193.

Kyronseppa H, Pettersson T. Treatment of giardiasis: relative efficacy of metronidazole as compared with tinidazole. Scand J Infect Dis 1981;13:311-12.

Lachance N, Gaudreau C, Lamothe F, Turgeon F. Susceptibilities of beta-lactamase-positive and -negative strains of Campylobacter coli to beta-lactam agents. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1174-76.

Lawrence SJ, Korzenik JR, Mundy LM. Probiotics for recurrent Clostridium difficile disease. J Med Microbiol 2005;54:905-906.

Lawrence SJ, Korzenik JR, Mundy LM. Probiotics for recurrent Clostridium difficile disease. J Med Microbiol 2005;54:905-06.

Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M, Pothoulakis C, LaMont JT, Flores A. Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. *J Pediatr* 1991;118:633-37.

Loo VG, Poirier L, Miller MA et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-49.

Louie TJ, Gerson M., Grimard D. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDAD). Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17 September 2007, Chicago, USA Abstract K-425. 2007.

Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.

Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010;362:197-205.

Lu CL, Liu CY, Liao CH, Huang YT, Wang HP, Hsueh PR. Severe and refractory *Clostridium difficile* infection successfully treated with tigecycline and metronidazole. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:311-12.

Luangtongkum T, Shen Z, Seng VW et al. Impaired fitness and transmission of macrolide-resistant *Campylobacter jejuni* in its natural host. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1300-08.

Lungulescu OA, Cao W, Gatskevich E, Tlhabano L, Stratidis JG. CSI: a severity index for *Clostridium difficile* infection at the time of admission. *J Hosp Infect* 2011;79:151-54.

Madico G, McDonald J, Gilman RH, Cabrera L, Sterling CR. Epidemiology and treatment of *Cyclospora cayentanensis* infection in Peruvian children. *Clin Infect Dis* 1997;24:977-81.

Mandal BK, Ellis ME, Dunbar EM, Whale K. Double-blind placebo-controlled trial of erythromycin in the treatment of clinical campylobacter infection. *J Antimicrob Chemother* 1984;13:619-23.

MARAN 2012: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2010/2011. Central Veterinary Institute (CVI)-Lelystad 2011.

Mattila E, Anttila VJ, Broas M et al. A randomized, double-blind study comparing *Clostridium difficile* immune whey and metronidazole for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: efficacy and safety data of a prematurely interrupted trial. *Scand J Infect Dis* 2008;40:702-08.

Mattila L, Peltola H, Siitonen A, Kyronseppa H, Simula I, Kataja M. Short-term treatment of traveler's diarrhea with norfloxacin: a double-blind, placebo-controlled study during two seasons. *Clin Infect Dis* 1993;17:779-82.

McAuley JB, Herwaldt BL, Stokes SL et al. Diloxanide furoate for treating asymptomatic *Entamoeba histolytica* cyst passers: 14 years' experience in the United States. *Clin Infect Dis* 1992;15:464-68.

McAuley JB, Juranek DD. Luminal agents in the treatment of amebiasis. *Clin Infect Dis* 1992;14:1161-62.

McDonald LC, Killgore GE, Thompson A et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-41.

McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kuty PK. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:140-45.

McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913-18.

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.

Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:218-25.

Miller M, Bernard L, Thompson M, Grima D, Pepin J. Lack of increased colonization with vancomycin-resistant enterococci during preferential use of vancomycin for treatment during an outbreak of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:710-15.

Misra NP, Gupta RC. A comparison of a short course of single daily dosage therapy of tinidazole with metronidazole in intestinal amoebiasis. *J Int Med Res* 1977;5:434-37.

Moghaddam DD, Ghadirian E, Azami M. Blastocystis hominis and the evaluation of efficacy of metronidazole and trimethoprim/sulfamethoxazole. *Parasitol Res* 2005;96:273-75.

Morb Mortal Wkly Rep, MMWR. Outbreaks of gastroenteritis associated with noroviruses on cruise ships in the United States, 2002. *MMWR* 2002;13 December:1112-15.

Morb Mortal Wkly Rep, MMWR. Recommendations for Diagnosis of Shiga-toxin-Producing *Escherichia coli* Infections by Clinical Laboratories. MMWR 2009; 16 October: 1-14.

Morb Mortal Wkly Rep, MMWR. Cholera Outbreak Haiti, October 2010. MMWR 2010;5 November: 1411.

Morris AJ, Wilson ML, Reller LB. Application of rejection criteria for stool ovum and parasite examinations. J Clin Microbiol 1992;30:3213-16.

Morris JB, Zollinger RM, Jr., Stellato TA. Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis. Am J Surg 1990;160:535-39.

Moshkowitz M, Ben-Baruch E, Kline Z, Shimoni Z, Niven M, Konikoff F. Risk factors for severity and relapse of pseudomembranous colitis in an elderly population. Colorectal Dis 2007;9:173-77.

Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. Clin Infect Dis 2005;40:1625-34.

Murphy GS, Bodhidatta L, Echeverria P et al. Ciprofloxacin and loperamide in the treatment of bacillary dysentery. Ann Intern Med 1993;118:582-86.

Musher DM, Rubenstein AD. Permanent carriers of nontyphosa salmonellae. Arch Intern Med 1973;132:869-72.

Musher DM, Logan N, Hamill RJ et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. Clin Infect Dis 2006;43:421-27.

Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. Clin Infect Dis 2009;48:e41-e46.

Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*--Associated diarrhea: A review. Arch Intern Med 2001;161:525-33.

Nagata N, Marriott D, Harkness J, Ellis JT, Stark D. In vitro susceptibility testing of *Dientamoeba fragilis*. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:487-94.

Nair S, Yadav D, Corpuz M, Pitchumoni CS. *Clostridium difficile* colitis: factors influencing treatment failure and relapse--a prospective evaluation. Am J Gastroenterol 1998;93:1873-76.

Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev 1998;11:142-201.

Nataro JP, Steiner T, Guerrant RL. Enteroaggregative Escherichia coli. *Emerg Infect Dis* 1998;4:251-61.

Neill MA, Opal SM, Heelan J et al. Failure of ciprofloxacin to eradicate convalescent fecal excretion after acute salmonellosis: experience during an outbreak in health care workers. *Ann Intern Med* 1991;114:195-99.

Nelson JD, Kusmiesz H, Jackson LH, Woodman E. Treatment of Salmonella gastroenteritis with ampicillin, amoxicillin, or placebo. *Pediatrics* 1980;65:1125-30.

Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD004610.

Nieuwdorp M, van NE, Speelman P et al. [Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea with a suspension of donor faeces]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:1927-32.

Nigam P, Kapoor KK, Kumar A, Sarkari NB, Gupta AK. Clinical profile of giardiasis and comparison of its therapeutic response to metronidazole and tinidazole. *J Assoc Physicians India* 1991;39:613-15.

Nigro L, Larocca L, Massarelli L et al. A placebo-controlled treatment trial of Blastocystis hominis infection with metronidazole. *J Travel Med* 2003;10:128-130.

Nitschke M, Sayk F, Hartel C et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative Escherichia coli O104:H4. *JAMA* 2012;307:1046-52.

Ok UZ, Girginkardesler N, Balcioglu C, Ertan P, Pirildar T, Kilimcioglu AA. Effect of trimethoprim-sulfamethaxazole in Blastocystis hominis infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3245-47.

Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT, Jr., 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.

Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal Salmonella infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD001167.

Operario DJ, Houpt E. Defining the causes of diarrhea: novel approaches. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:464-71.

Ostroff SM, Kapperud G, Lassen J, Aasen S, Tauxe RV. Clinical features of sporadic Yersinia enterocolitica infections in Norway. *J Infect Dis* 1992;166:812-17.

Pai CH, Gillis F, Tuomanen E, Marks MI. Erythromycin in treatment of *Campylobacter* enteritis in children. *Am J Dis Child* 1983;137:286-88.

Pai CH, Gillis F, Tuomanen E, Marks MI. Placebo-controlled double-blind evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis. *J Pediatr* 1984;104:308-11.

Pape JW, Verdier RI, Johnson WD, Jr. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:1044-47.

Pape JW, Verdier RI, Boncy M, Boncy J, Johnson WD, Jr. *Cyclospora* infection in adults infected with HIV. Clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. *Ann Intern Med* 1994;121:654-57.

Paschke C, Apelt N, Fleischmann E et al. Controlled study on enteropathogens in travellers returning from the tropics with and without diarrhoea. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1194-1200.

Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Galgiani JN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med* 1994;120:272-77.

Pepin J, Saheb N, Coulombe MA et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41:1254-60.

Petrucelli BP, Murphy GS, Sanchez JL et al. Treatment of traveler's diarrhea with ciprofloxacin and loperamide. *J Infect Dis* 1992;165:557-60.

Platts-Mills JA, Operario DJ, Houpt ER. Molecular diagnosis of diarrhea: current status and future potential. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:41-46.

Pogue JM, DePestel DD, Kaul DR, Khaled Y, Frame DG. Systemic absorption of oral vancomycin in a peripheral blood stem cell transplant patient with severe graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Transpl Infect Dis* 2009;11:467-70.

Prado D, Lopez E, Liu H et al. Ceftributen and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:644-47.

Prins JM, Speelman P. *Salmonella* carriers. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2160-64.

Rahman M, Shoma S, Rashid H et al. Increasing spectrum in antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh: resistance to azithromycin and ceftriaxone and decreased susceptibility to ciprofloxacin. *J Health Popul Nutr* 2007;25:158-167.

Rakita RM, Jacques-Palaz K, Murray BE. Intracellular activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1915-21.

Ramaswamy R, Grover H, Corpuz M, Daniels P, Pitchumoni CS. Prognostic criteria in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:460-64.

Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004;351:1089-96.

Riley LW, Remis RS, Helgerson SD et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983;308:681-85.

Roberts K, Smith CF, Snelling AM et al. Aerial dissemination of *Clostridium difficile* spores. *BMC Infect Dis* 2008;8:7.

Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001;184:381-84.

Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of Nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001;184:103-06.

Rossignol JF, Kabil SM, El-Gohary Y, Younis AM. Effect of nitazoxanide in diarrhea and enteritis caused by *Cryptosporidium* species. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:320-24.

Rubidge CJ, Scragg JN, Powell SJ. Treatment of children with acute amoebic dysentery. Comparative trial of metronidazole against a combination of dehydroemetine, tetracycline, and diloxanide furoate. *Arch Dis Child* 1970;45:196-97.

Ryan ET, Kain KC. Health advice and immunizations for travelers. *N Engl J Med* 2000;342:1716-25.

Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:996-1001.

Saha D, Karim MM, Khan WA, Ahmed S, Salam MA, Bennish ML. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N Engl J Med* 2006;354:2452-62.

Salam I, Katelaris P, Leigh-Smith S, Farthing MJ. Randomised trial of single-dose ciprofloxacin for travellers' diarrhoea. *Lancet* 1994;344:1537-39.

Salazar-Lindo E, Sack RB, Chea-Woo E et al. Early treatment with erythromycin of *Campylobacter jejuni*-associated dysentery in children. *J Pediatr* 1986;109:355-60.

Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut* 1997;41:366-70.

Sanders JW, Isenbarger DW, Walz SE 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;67:533-38.

Sanders JW, Frenck RW, Putnam SD et al. Azithromycin and loperamide are comparable to levofloxacin and loperamide for the treatment of traveler's diarrhea in United States military personnel in Turkey. *Clin Infect Dis* 2007;45:294-301.

Scavizzi M. *Yersinia enterocolitica*. In: Yu VL MTBS, editor. *Antimicrobial therapy and vaccines*. Baltimore: Williams & Wilkins; 2011:481-88.

Scott F, Miller MJ. Trials with metronidazole in amebic dysentery. *JAMA* 1970;211:118-20.

Scragg JN, Proctor EM. Tinidazole treatment of acute amebic dysentery in children. *Am J Trop Med Hyg* 1977;26:824-25.

Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Donskey CJ. Skin and environmental contamination with vancomycin-resistant *Enterococci* in patients receiving oral metronidazole or oral vancomycin treatment for *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:13-17.

Shah N, Dupont HL, Ramsey DJ. Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from 1973 to the present. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:609-14.

Shanks GD, Smoak BL, Aleman GM et al. Single dose of azithromycin or three-day course of ciprofloxacin as therapy for epidemic dysentery in Kenya. Acute Dysentery Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;29:942-43.

Shirley DA, Moonah SN, Kotloff KL. Burden of disease from cryptosporidiosis. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:555-63.

Simon M, Shookhoff HB, Turner H, Weingarten B, Parker JG. Paromomycin in the treatment of intestinal amebiasis; a short course of therapy. *Am J Gastroenterol* 1967;48:504-11.

Singh G, Kumar S. Short course of single daily dosage treatment with tinidazole and metronidazole in intestinal amoebiasis: a comparative study. *Curr Med Res Opin* 1977;5:157-160.



Solaymani-Mohammadi S, Genkinger JM, Loffredo CA, Singer SM. A meta-analysis of the effectiveness of albendazole compared with metronidazole as treatments for infections with *Giardia duodenalis*. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e682.

Speelman P. Single-dose tinidazole for the treatment of giardiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:227-29.

Sperber SJ, Schleupner CJ. Salmonellosis during infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1987;9:925-34.

Stanley SL, Jr. Amoebiasis. *Lancet* 2003;361:1025-34.

Stark D, Barratt J, Roberts T, Marriott D, Harkness J, Ellis J. A review of the clinical presentation of dientamoebiasis. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:614-19.

Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012-17.

Swami B, Lavakusulu D, Devi CS. Tinidazole and metronidazole in the treatment of intestinal amoebiasis. *Curr Med Res Opin* 1977;5:152-56.

Tal S, Gurevich A, Guller V, Gurevich I, Berger D, Levi S. Risk factors for recurrence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the elderly. *Scand J Infect Dis* 2002;34:594-97.

Taneja N, Mewara A, Kumar A, Verma G, Sharma M. Cephalosporin-resistant *Shigella flexneri* over 9 years (2001-09) in India. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1347-53.

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(9):731-734.

Teasley DG, Gerding DN, Olson MM et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-46.

Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985;80:867-68.

Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010;42:275-80.

Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1339-50.

Threlfall EJ. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella*: problems and perspectives in food- and water-borne infections. *FEMS Microbiol Rev* 2002;26:141-48.

Tran HD, Alam M, Trung NV et al. Multi-drug resistant *Vibrio cholerae* O1 variant El Tor isolated in northern Vietnam between 2007 and 2010. *J Med Microbiol* 2012;61:431-37.

Tribble DR, Sanders JW, Pang LW et al. Traveler's diarrhea in Thailand: randomized, double-blind trial comparing single-dose and 3-day azithromycin-based regimens with a 3-day levofloxacin regimen. *Clin Infect Dis* 2007;44:338-46.

Van Dissel JT, de GN, Hensgens CM et al. Bovine antibody-enriched whey to aid in the prevention of a relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: preclinical and preliminary clinical data. *J Med Microbiol* 2005;54:197-205.

Van Duynhoven YT, Friesema IH, Schuurman T et al. Prevalence, characterisation and clinical profiles of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in The Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:437-45.

Van Hellemond JJ, Molhoek N, Koelewijn R, Wismans PJ, van Genderen PJ. Is paromomycin the drug of choice for eradication of *Blastocystis* in adults? *J Infect Chemother* 2012.

Van Duijkeren E, Wannet WJ, Houwers DJ, van Pelt W. Antimicrobial susceptibilities of salmonella strains isolated from humans, cattle, pigs, and chickens in the Netherlands from 1984 to 2001. *J Clin Microbiol* 2003;41:3574-78.

Van Gool T, Dankert J. 3 emerging protozoal infections in The Netherlands: *Cyclospora*, *Dientamoeba*, and *Microspora* infections. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:155-60.

Van Gool T, 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.

Vandenberg O, Souayah H, Mouchet F, Dediste A, van GT. Treatment of *Dientamoeba fragilis* infection with paromomycin. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:88-90.

Vanhoof R, Gordts B, Dierickx R, Coignau H, Butzler JP. Bacteriostatic and bactericidal activities of 24 antimicrobial agents against *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:118-21.

Veldman K, Dierikx C, van Essen-Zandbergen A, van PW, Mevius D. Characterization of multidrug-resistant, qnrB2-positive and extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Salmonella* Concord and *Salmonella* Senftenberg isolates. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:872-75.

Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD, Jr., Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:885-88.

Vlieghe ER, Jacobs JA, Van EM, Koole O, Van GA. Trends of norfloxacin and erythromycin resistance of *Campylobacter jejuni*/*Campylobacter coli* isolates recovered from international travelers, 1994 to 2006. *J Travel Med* 2008;15(6):419-425.

Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH et al. Characterisation of *Clostridium difficile* hospital ward-based transmission using extensive epidemiological data and molecular typing. *PLoS Med* 2012;9:e1001172.

Walterspiel JN, Ashkenazi S, Morrow AL, Cleary TG. Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on extracellular Shiga-like toxin I. *Infection* 1992;20:25-29.

Welfare MR, Lalayiannis LC, Martin KE, Corbett S, Marshall B, Sarma JB. Co-morbidities as predictors of mortality in *Clostridium difficile* infection and derivation of the ARC predictive score. *J Hosp Infect* 2011;79:359-63.

Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813-18.

Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:882-84.

Williams JD. Spectrum of activity of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:813-20.

Wistrom J, Jertborn M, Ekwall E et al. Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin. A randomized, placebo-controlled study. Swedish Study Group. *Ann Intern Med* 1992;117:202-08.

Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930-36.

World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2001.

Wullt M, Hagslatt ML, Odenholt I. Lactobacillus plantarum 299v for the treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. Scand J Infect Dis 2003;35:365-67.

Wullt M, Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of Clostridium difficile-associated diarrhoea. J Antimicrob Chemother 2004;54:211-16.

Young GP, Ward PB, Bayley N et al. Antibiotic-associated colitis due to Clostridium difficile: double-blind comparison of vancomycin with bacitracin. Gastroenterology 1985;89:1038-45.

Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007;45:302-07.

## APPENDIX 1: ZOEKSTRATEGIE MEDLINE (PUBMED)

Algemene opmerking: de zoektermen werden beperkt tot ‘human’ en tot ‘publication date from 2006 to 2013’, tenzij anders vermeld.

### acute diarree

- #1 diarrhea [mesh]
- #2 acute disease [mesh] OR acute [tiab]
- #3 #1 AND #2
- #4 diarr\* [tiab]
- #5 #2 AND #4
- #6 infectious [tiab]
- #7 #4 AND #6
- #8 dysentery [mesh] OR dysentery [tiab]
- #9 #3 OR #5 OR #7 OR #8

### campylobacter

- #1 campylobacter [mesh] OR campylobacter\* [tiab]
- #2 campylobacter infections [mesh]
- #3 #1 OR #2
- #4 anti-bacterial agents [mesh] OR antibiotic\* [tiab]
- #5 #3 AND #4
- #6 randomized controlled trial [pt] OR controlled trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh] OR randomly [tiab] OR trial [ti]
- #7 #6 AND #7

### salmonella

- #1 diarrhea [mesh] OR diarr\* [tiab]
- #2 dysentery [mesh] OR dysentery [tiab]
- #3 #1 OR #2
- #4 salmonella [mesh] OR salmonella infections [mesh]
- #5 salmonella food poisoning [mesh]
- #6 salmonellosis [tiab]
- #7 #4 OR #5 OR #6
- #8 #3 AND #7
- #9 antibacterial agents [mesh] OR antibiotic\* [tiab]
- #12 #7 AND #9

### **shigella**

- #1 shigella [mesh] OR shigell\* [tiab]
- #2 dysentery, bacillary [mesh] OR dysentery [tiab]
- #3 #1 OR #2
- #4 antibacterial agents [mesh] OR antibiotic\* [tiab]
- #5 #3 AND #4
- #6 systematic [sb]
- #7 randomized controlled trial [pt] OR controlled trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh] OR randomly [tiab] OR trial [ti]
- #8 #5 AND #6
- #9 #5 AND #7
- #10 #8 OR #9

### **yersinia**

- #1 yersinia infections [mesh] OR yersinia [mesh] OR yersinia\* [tiab]
- #2 randomized controlled trial [pt] OR controlled trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh] OR randomly [tiab] OR trial [ti]
- #3 #1 AND #2

### **e. coli**

- #1 escherichia coli [mesh] OR e coli [tiab] OR escherichia coli [tiab]
- #2 ehec [tiab] OR stec [tiab]
- #3 etec [tiab] OR eaec [tiab] OR epec [tiab] OR eiec [tiab]
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 diarrhea [mesh] OR diarr\* [tiab] OR dysentery [mesh] OR dysentery [tiab]
- #6 #3 AND #5
- #7 antibacterial agents [mesh] OR antibiotic\* [tiab]
- #8 #6 AND #7

### **cholera**

- #1 vibrio cholerae [mesh] OR cholera [mesh] OR cholera [tiab]
- #2 antibacterial agents [mesh] OR antibiotic\* [tiab]
- #3 #1 AND #2
- #4 systematic [sb]
- #5 randomized controlled trial [pt] OR controlled trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh] OR randomly [tiab] OR trial [ti]

- #6 #3 AND #4
- #7 #3 AND #5
- #8 #6 OR #7

### **giardia**

- #1 giardia lamblia [mesh] OR giardia lamblia [tiab]
- #2 giardia intestinalis [tiab] OR giardia duodenalis [tiab]
- #3 giardiasis [mesh] OR giardiasis [tiab]
- #4 #1 OR #2 OR #3
- #5 antibacterial agents [mesh] OR antibiotic\* [tiab]
- #6 #4 AND #5

### **entamoeba**

- #1 entamoeba histolytica [mesh] OR entamoeba histolytica [tiab] OR entamoebiasis [tiab]
- #2 entamoeba dispar [tiab]
- #3 #1 OR #2
- #4 diarrhea [mesh] OR diarr\* [tiab] OR dysentery [mesh] OR dysentery [tiab]
- #5 #3 AND #4
- #6 systematic [sb]
- #7 randomized controlled trial [pt] OR controlled trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh] OR randomly [tiab] OR trial [ti]
- #8 #5 AND #6
- #9 #5 AND #7
- #10 #8 OR #9

### **entamoeba carrierstate**

- #1 entamoeba histolytica [mesh] OR entamoeba histolytica [tiab]
- #2 carrier state [mesh] OR carrier state\* [tiab]
- #3 #1 AND #2

### **cryptosporidium**

- #1 cryptosporidium [mesh] OR cryptosporidiosis [mesh] OR cryptospor\* [tiab]
- #2 diarrhea [mesh] OR diarr\* [tiab]
- #3 #1 AND #2
- #4 antibacterial agents [mesh] OR antibiotic\* [tiab]
- #5 #3 AND #4

### **isospora**

- #1 isospora [mesh] OR isospora\* [tiab] OR isosporiasis [mesh]
- #2 cystoisospora\* [tiab]
- #3 #1 AND #2
- #4 diarrhea [mesh] OR diarr\* [tiab]
- #5 #3 AND #4

### **cyclospora**

- #1 cyclospora [mesh] OR cyclospora\* [tiab]
- #2 diarrhea [mesh] OR diarr\* [tiab]
- #3 #1 AND #2

### **Dientamoeba** (publicatie datum niet gelimiteerd)

- #1 dientamoeba fragilis [tiab] OR dientamoebiasis [tiab]
- #2 (*dientamoebafragilis*)

### **blastocystis** (publicatie datum niet gelimiteerd)

- #1 blastocystis hominis [mesh] OR blastocystis hominis [tiab]
- #2 antibacterial agents [mesh] OR antibiotic\* [tiab]
- #3 #1 AND #2

### **travellers**

- #1 travel [mesh] OR travel [tiab]
- #2 diarrhea [mesh] OR diarr\* [tiab]
- #3 dysentery [mesh] OR dysentery [tiab]
- #4 #2 OR #3
- #5 #1 AND #4
- #6 anti-bacterial agents [mesh] OR antibiotic\* [tiab]
- #7 #5 AND #6
- #8 systematic [sb]
- #9 randomized controlled trial [pt] OR controlled trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh] OR randomly [tiab] OR trial [ti]
- #10 #7 AND #8
- #11 #7 AND #9
- #12 #10 OR #11