

SWAB richtlijn antimicrobiële therapie voor acute infectieuze diarree

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), xxx 2023

Vorbereidingscommissie: mw. dr. J.C. Bos (internist-infectioloog, NVII, coördinator), mw. dr. E. van Nood (internist-infectioloog, NVII), dhr. dr. J. van Prehn (arts-microbioloog, NVMM), mw. drs. A. Witterland (ziekenhuisapotheker, NVZA), dhr. dr. J.J. Keller (gastro-enteroloog, NVMDL), mw. dr. M. Huson (internist-infectioloog), mw. drs. M.A. de Jong (AIOS gastro-enterologie), prof. dr. J.M. Prins (internist-infectioloog, NVII & SWAB).

NVMM: Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; NVII: Vereniging voor Infectieziekten; NVZA: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers; NVMDL: Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

© 2023 SWAB
www.swab.nl
Secretariaat SWAB p/a
Afdeling Infectieziekten, C5-P t.a.v. SWAB
Leids Universitair Medisch Centrum
Postbus 9600
2300 RC Leiden

29 Inhoudsopgave

30

	Veranderingen t.o.v. vorige richtlijn en overzicht empirische therapie	4
	Empirische therapie in één oogopslag	5
I	Introductie, plaatsbepaling en methodologie huidige richtlijn	6
I-1	Introductie format richtlijnontwikkeling	6
I-2	Epidemiologie van enterale infecties	6
I-3	Positionering	7
I-4	Samenvatting werkwijze	8
I-5	Overige zaken	11
II	Empirische therapie	13
II-1	Verwekkers AID in Nederland	13
II-2A	Empirische therapie community-acquired AID	16
II-2B	Empirische therapie AID bij reizigers	20
II-3	Alternatief ceftriaxon/cefotaxim bij penicilline/cefalosporine allergie	23
II-4	Optimale behandelduur AID met onbekende verwekker bij immuungecompromitteerde patiënten	23
III	Antibiotische therapie per verwekker	25
III-1	<i>Campylobacter</i>	25
III-2	Non-tyfeuze <i>Salmonella</i>	27
III-3	<i>Shigella</i>	29
III-4	<i>Yersinia</i>	31
III-5	<i>Shiga-toxine producerende Escherichia coli</i> (STEC)	33
III-6	Overige <i>Escherichia coli</i> spp.	34
III-7	<i>Vibrio cholerae</i>	35
III-8	<i>Giardia lamblia</i>	37
III-9	<i>Entamoeba histolytica</i>	39
III-10	<i>Cryptosporidia</i>	41
III-11	<i>Cystoisospora</i> (voorheen <i>isospora</i>)	43
III-12	<i>Cyclospora</i>	44
III-13	<i>Dientamoeba fragilis</i>	46

III-14	<i>Blastocystis</i> spp.	48
IV	<i>Clostridioides difficile</i> infectie (CDI)	51
IV-1	Gehanteerde definities en kosten	51
IV-2	Moet het uitlokkende antibioticum worden gestopt?	53
IV-3	Behandeling eerste ongecompliceerde CDI	54
IV-4	Behandeling ernstige of therapie-refractaire CDI	57
IV-5	Behandeling recidief CDI	60
	Appendix	64
	Zoekstrategie en dankbetuigingen	64
	Referenties	70
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		

49 **Belangrijkste veranderingen ten opzichte van vorige richtlijn**

50

Onderwerp	Oude aanbeveling	Reden aanpassing	Nieuwe aanbeveling
Empirische therapie AID als i.v. behandeling nodig is Blz. 16 en 20	erytromycine + ciprofloxacin	toegenomen ntS resistentie voor ciprofloxacin in NL	erytromycine + 3GCS
Shiga-toxine producerende <i>E. coli</i> (STEC) en risico op HUS bij gebruik antibiotica Blz. 33	geen noodzaak om af te zien van antibiotische behandeling	inmiddels aangetoonde associatie tussen antibiotica en ontstaan HUS bij STEC	geef geen antibiotica bij verdenking STEC infectie
<i>Giardia lamblia</i> 1^e keus behandeling Blz. 39	metronidazol 1dd 2 gram gedurende drie dagen	tinidazol presteert beter dan metronidazol m.b.t. doeltreffendheid, bijwerkingenprofiel en behandelduur, echter in NL slecht verkrijgbaar	tinidazol éénmalig 1500 mg p.o.; alternatief: metronidazol 3dd 500 mg gedurende vijf dagen
<i>Clostridioides difficile</i> infectie (CDI): 1^e episode, niet ernstig NB: gebaseerd op data-search ESCMID Blz. 54	metronidazol p.o.	metronidazol: kleinere kans op remissie vergeleken met vancomycine fidaxomicine: kleinere kans op recidief vergeleken met vancomycine	vancomycine p.o. of: fidaxomicine p.o. wanneer kwetsbaar

51

52 3GCS: 3^e generatie cefalosporine

53

54

55

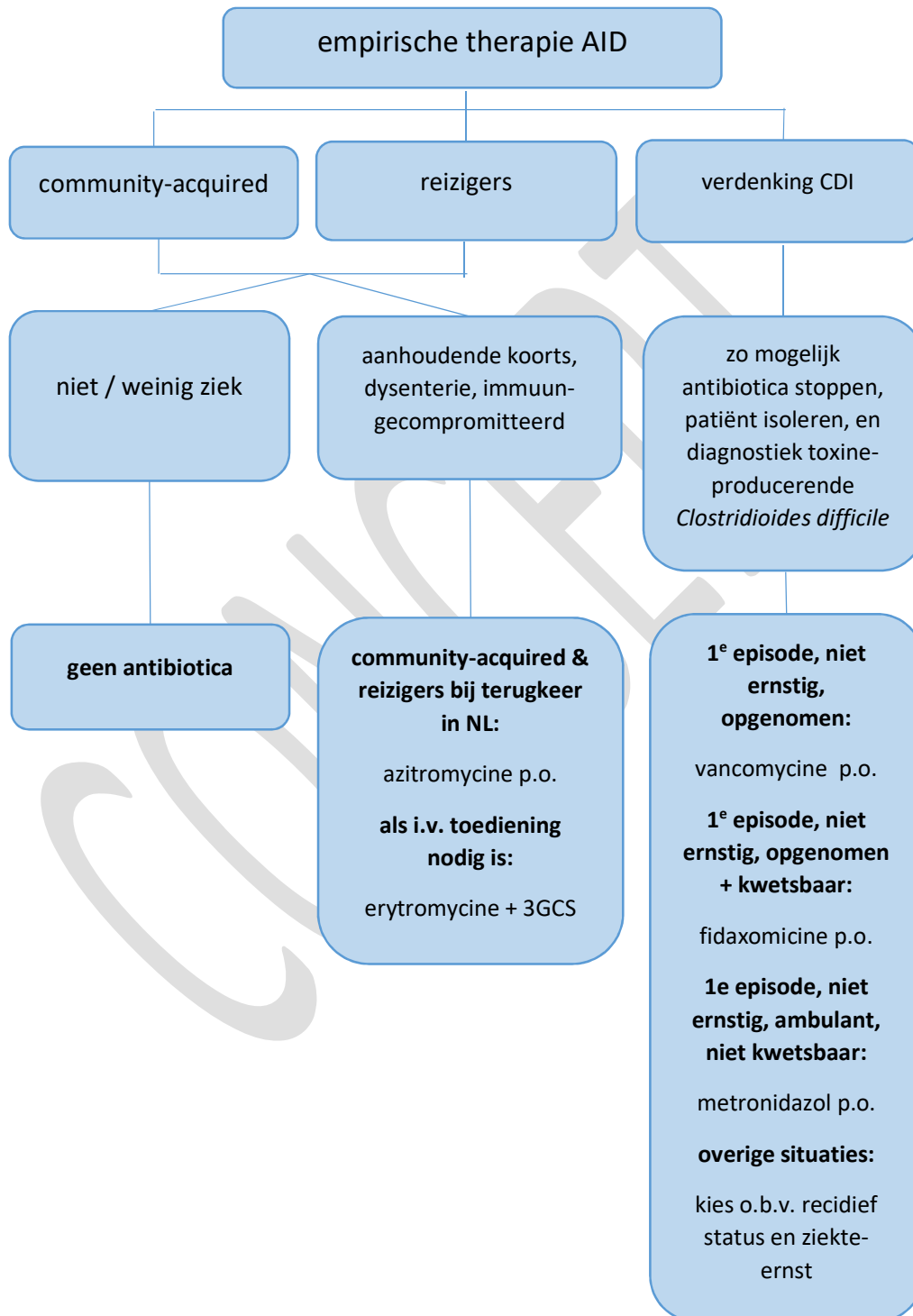
56

57

58

59 **Empirische therapie in één oogopslag**

60



61

62 CDI: *Clostridioides difficile* infectie; 3GCS: 3^e generatie cefalosporine

63 I Introductie, plaatsbepaling en methodologie

64

65 I-1 Introductie en format richtlijnontwikkeling van de SWAB-richtlijnen

66 De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) ontwikkelt richtlijnen voor intramuraal
67 antibioticagebruik in Nederland met als doel het antibioticabeleid te optimaliseren, een bijdrage te
68 leveren aan de beheersing van antimicrobiële resistentieontwikkeling, en kosten te besparen. SWAB-
69 richtlijnen dienen als raamwerk voor antibioticacommissies van ziekenhuizen die met hulp van de
70 richtlijnen lokale protocollen en antibioticaboekjes kunnen opstellen.

71

72 De opstelling van de richtlijnen komt tot stand volgens het 'evidence-based principe', en tot 2018
73 werden aanbevelingen in een richtlijn voorzien van een 'graad van bewijskracht' zoals die in de
74 handleiding van de Centraal Begeleidingsorgaan/Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (CBO)
75 werd gehanteerd. Bij de nieuwe richtlijnen wordt het *Appraisal for Guidelines for Research &*
76 *Evaluation* (AGREE) instrument gebruikt en volgen de samenstellers daarnaast een
77 richtlijnontwikkelproces dat vergelijkbaar is met dat van de *Infectious Diseases Society of America*
78 (IDSA). De IDSA hanteert een systematische methode om de kwaliteit van bewijs (*very low, low,*
79 *moderate, high*) en de sterkte van de aanbevelingen (*weak, strong*) te graderen. De kwaliteit van het
80 bewijs wordt gegradeerd volgens het *Grading of Recommendations Assessment, Development and*
81 *Evaluation* (GRADE) systeem. Voor meer informatie verwijzen wij naar de pagina 'Format
82 richtlijnontwikkeling voor SWAB richtlijnen' op <https://swab.nl>.

83

84 I-2 Epidemiologie van enterale infecties.

85 In de periode van 2000-2019 is volgens de *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) de
86 mortaliteit van enterale infecties wereldwijd met ongeveer 50% gedaald, en daarmee is deze
87 ziektegroep van de 6^e naar de 10^e plaats verschoven op de lijst van belangrijkste doodsoorzaken (te
88 vinden via: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>). Deze daling is in belangrijke mate het gevolg
89 van het gedaalde aantal infecties en doden bij kinderen <5 jaar in een groep lage-inkomenslanden in
90 Afrika en Zuid-Azië. In 2019 bedroeg de gemiddelde mortaliteit van enterale infecties in lage-
91 inkomenslanden nog ongeveer 68 per 100.000 persoonsjaren. In hoge-inkomenslanden was en is de
92 mortaliteit relatief laag met een incidentiecijfer van ongeveer 2 per 100.000 persoonsjaren in 2019, en
93 ook in deze landen zijn volwassenen het minder aangedaan dan kinderen.

94

95 In Nederland werd op grond van populatieonderzoek het aantal gevallen van gastro-enteritis in de
96 populatie rond de millenniumwisseling geschat op 4,5 miljoen per jaar. [1] Hetzelfde

populatieonderzoek liet zien dat kinderen jonger dan vijf jaar het vaakst ziek werden en dat er in 1 op de 20 gevallen een huisarts werd geconsulteerd. In minder dan 1% van de gevallen (n=20.000) was opname in een ziekenhuis noodzakelijk.

100

Hoewel dergelijk populatieonderzoek sindsdien niet werd herhaald, wordt er door het RIVM wel jaarlijks een schatting gemaakt van de ziektelast die wordt veroorzaakt door voedsel-gerelateerde infecties (die zich veelal uiten in diarree). Het aantal gevallen van voedsel gerelateerde gastro-enteritis in de algemene bevolking in 2019 werd geschat op 4.860.000, hoewel de onzekerheid van deze schatting uitgedrukt in het 95% CI interval groot was. [2] Verder werd berekend dat dit in ongeveer 5% van de gevallen leidde tot huisartsbezoek en in 0,5% tot opname in het ziekenhuis. Norovirus, rotavirus, *Campylobacter* en *Salmonella*-infecties zijn in ziekenhuispopulaties de meest voorkomende infecties. In 2019 werden ruim 6.000 humane *Campylobacter* infecties gemeld via de meldingen van vijftien streeklaboratoria. Geschat wordt echter dat het werkelijke aantal veel hoger is, namelijk zo'n 73.000. [2,3] We weten uit eerder onderzoek dat gecombineerde virale/bacteriële infecties regelmatig voorkomen. Of dergelijke co-infecties ook van klinisch belang zijn, is niet aangetoond. [4]

112

113 I-3 Positionering huidige richtlijn

Een internationaal geaccepteerde definitie van een acute infectieuze ontsteking van het maag-darmkanaal is niet voorhanden en het ziektebeeld wordt dus het best gekarakteriseerd door zijn belangrijkste symptomen: 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 veertien 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.

126

De huidige richtlijn gaat over de antibiotische behandeling van volwassenen met een acute infectieuze ontsteking van het maag-darmkanaal die zich primair uit in diarree, en in dit document zal hiervoor de term 'acute infectieuze diarree' (AID) worden gebruikt. *Helicobacter pylori* infecties worden derhalve, net als in vorige edities, buiten beschouwing gelaten. Daarnaast vallen acute diarree veroorzaakt door ingestie van microbiële toxinen ('voedselvergiftiging'), virale gastro-enteritis en diarree als

begeleidend verschijnsel van systemische infecties zoals legionellose, listeriose, virale hepatitis en andere virale infecties buiten het bestek van deze richtlijn omdat deze vormen van diarree geen (selectieve) antibiotische behandeling behoeven.

De antimicrobiële behandeling van parasitaire infecties valt binnen het bestek van de huidige richtlijn, en werd dit keer samengesteld na overleg met de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie (NVP). Er zal dus een overlap ontstaan tussen de huidige SWAB richtlijn en de 'Therapierichtlijn Parasitaire infecties 2020' van de NVP.

Anders dan in voorafgaande versies van deze richtlijn zal niet apart aandacht worden besteed aan diagnostiek van AID, tenzij dit directe consequenties heeft voor de behandelstrategie. De begeleidende tekst is daar waar mogelijk ingekort en beperkt zich nu tot uitleg over de rationale van de geadviseerde behandeling.

I-4 Samenvatting werkwijze samenstelling huidige richtlijn

Sleutelvragen

De voorbereidingscommissie stelde een lijst met door de richtlijn te beantwoorden vragen vast. De samenstelling van deze lijst was gebaseerd op vragen die ook in vorige versies van deze richtlijn werden gesteld, in combinatie met vragen die door de commissie klinisch relevant werden geacht (Tabel I.4.1). Sleutelvragen werden na de literatuur search beantwoord met behulp van de beschikbare literatuur.

Zoekstrategie algemeen

Voor de beantwoording van vragen over antimicrobiële behandeling van infecties die niet door *Clostridioides difficile* worden veroorzaakt, werd literatuuronderzoek gedaan door drie leden van de voorbereidingscommissie, te weten twee AIOS en de coördinator, in samenwerking met een informatiespecialist van Cochrane Nederland. Deze search begon bij het zoeken naar systematische reviews. Gezocht werd in PubMed, de Cochrane library en Embase waar nodig (immuun-gecompromitteerde patiënten). Alle zoekopdrachten, behalve die met betrekking tot immuun-gecompromitteerde status werden uitgevoerd met beginjaar 2013, omdat in de vorige richtlijn de zoekopdracht in dat jaar was geëindigd. De zoekstrategie omvatte het zoeken met behulp van verschillende benamingen van AID en andere passende componenten. Studies werden geselecteerd op basis van studieopzet (systematische review, RCT, CT, case series), populatie en gebruikte antibiotica.

Zoekstrategie *Clostridioides difficile* infecties

Tijdens de voorbereiding van de zoekstrategie bleek dat de ESCMID Study Group *Clostridioides difficile* (ESGCD), parallel aan de huidige SWAB-richtlijn, haar richtlijn voor de behandeling van *Clostridioides difficile* infecties aan het herzien was en dat deze herziening plaats zou vinden op basis van vergelijkbare *evidence-based* principes. Eén van de commissieleden speelde in de totstandkoming van die richtlijn een belangrijke rol, en er werd om die reden besloten af te zien van een eigen parallelle search ten behoeve van de SWAB-richtlijn, en om het literatuuronderzoek van ESCMID over te nemen. Wel werden de daaruit volgende aanbevelingen in overleg met de voorbereidingscommissie vertaald naar de Nederlandse situatie.

Resistentiegegevens en COVID-19

Zoals ook in eerdere versies van deze richtlijn, zijn de Nederlandse resistentiegegevens hoofdzakelijk afkomstig uit de jaarlijkse NethMap/MARAN rapportages, waarin diverse organisaties gezamenlijk de gegevens over antibioticagebruik en –resistentie voor mensen en dieren in Nederland presenteren. Omdat er vragen zijn over de representativiteit van de beperkte gegevens die konden worden verzameld tijdens de COVID-19 pandemie, is besloten om voor de duiding van resistentieontwikkeling in de huidige richtlijn gebruik te maken van de NethMap/MARAN data die betrekking hebben op data van het laatste jaar vóór de COVID-19 pandemie, 2019. De precieze gevolgen van de tijdens de COVID-19 genomen maatregelen (*lock-downs*, reisbeperkingen, en het opheffen ervan) op de huidige resistentieontwikkeling zijn nog niet helemaal duidelijk.

Beoordeling kwaliteit van gevonden literatuur en formuleren van adviezen

De richtlijn werd voorbereid door een multidisciplinaire werkgroep met gemandateerde afgevaardigden van de Nederlandse Vereniging van Internist-infectiologen (NVII), Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) en de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL).

Gedetailleerde informatie over de literatuursearch en de bewijskracht kunt u vinden in de appendix. De richtlijn is tot stand gekomen met gebruikmaking van het *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE) instrument, waarna de kwaliteit van bewijs werd geëvalueerd met behulp van het *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) systeem. De commissie heeft ervoor gekozen om de GRADE *quality-of-evidence* term ‘moderate’ te vertalen in ‘redelijk’, en niet in ‘matig’, omdat dit meer recht doet aan de betekenis. (Figuur I.4.1) Adviezen behorend bij de verschillende sleutelvragen werden met de gehele voorbereidingscommissie

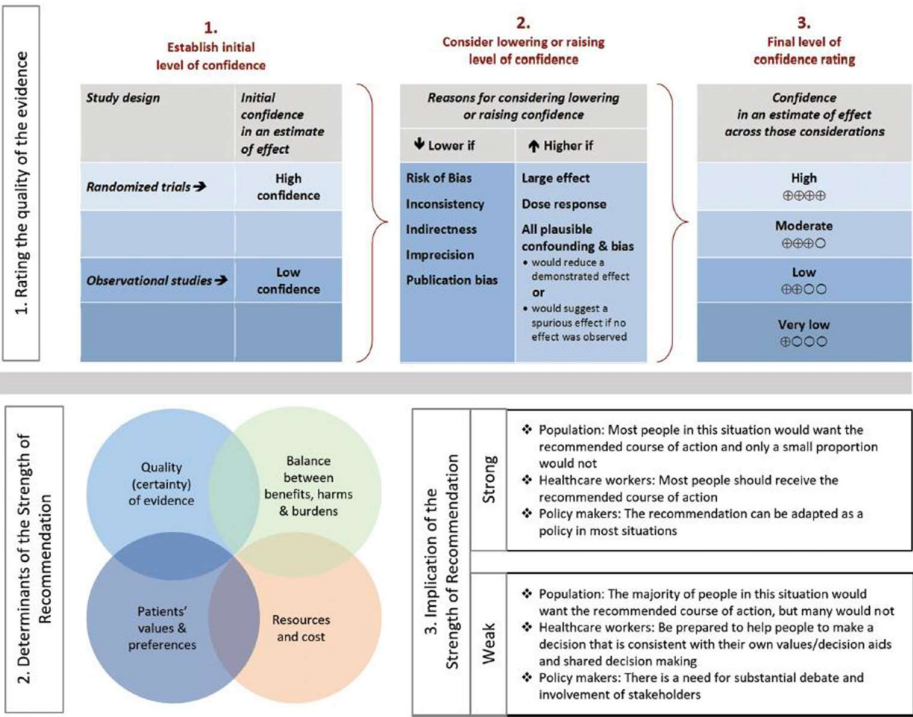
besproken en consensus werd bereikt door discussie, zo nodig gevolgd door stemmen. In een aantal gevallen werd aanvullend overleg gepleegd met andere beroepsverenigingen (Chirurgie).

Na consultering van de leden van deze verenigingen werd de definitieve richtlijn vastgesteld door het SWAB-bestuur op xxx.

Tabel I.4.1. Sleutelvragen SWAB richtlijn AID

	Verwekkers AID in Nederland
1.	Welke bacteriële verwekkers behoren tot de groep van meest frequent geïsoleerde humane pathogenen in Nederland?
2.	Welke bacteriële verwekkers behoren tot de groep van meest frequent geïsoleerde humane pathogenen bij reizigers, en bij reizigers na terugkomst in Nederland?
3.	Welke zijn de gevoeligheidspatronen van de meest voorkomende verwekkers van AID in NL?
	Empirische therapie voor community-acquired AID (A) en AID bij reizigers (B)
1.	Wat is het nut van adequate antimicrobiële therapie bij AID, en voor welke groepen bestaat er een behandelindicatie?
2.	Welke antimicrobiële therapie kan het best worden gebruikt als empirische behandeling van AID bij NL patiënten, en wat is beste timing en duur van behandelen?
3.	Wat is het beste alternatief voor patiënten met een penicilline/cefalosporine allergie?
4.	Wat is de optimale duur van behandelen voor immuungecompromitteerde patiënten met AID?
	Antibiotische therapie per verwekker, exclusief <i>Clostridioides difficile</i>
1.	Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?
	<i>Clostridioides difficile</i> infectie (CDI)
1.	Moet het uitlokkende antibioticum worden gestopt?
2.	Wat is het beste beleid t.a.v. het uitlokkende antibioticum?
3.	Wat is de beste behandeling voor een eerste, ongecompliceerde CDI?
4.	Wat is de beste behandeling voor een ernstige of therapie-refractaire CDI?
5.	Wat is de beste behandeling voor een recidief CDI?

Figuur I.4.1 Overzicht GRADE methodologie.



Overgenomen van: <https://swab.nl/nl/format-richtlijnontwikkeling-voor-swab-richtlijnen>

I-5 Overige zaken

Verspreiding en implementatie

De definitieve SWAB-richtlijn met de onderliggende systematische review wordt kosteloos beschikbaar gemaakt op de SWAB-website (<https://swab.nl/nl/richtlijnen-swab>). De SWAB houdt contact met de antibioticacommissies en zendt de richtlijnen rechtstreeks toe aan de commissies. De adviezen van de richtlijnen worden verwerkt in het Nationale Antibioticaboekje van de SWAB: SWAB-ID (www.swabid.nl). Elk ziekenhuis in Nederland kan tegen een geringe vergoeding een licentie krijgen voor een lokale versie van het Nationale Antibioticaboekje. Updates in het Nationale Boekje worden automatisch gedistribueerd naar de lokale versies, wat bevordert dat de lokale boekjes de meest recente richtlijnen volgen.

Rol van de sponsor

De inkomsten van de SWAB bestaan uitsluitend uit subsidies van het RIVM/Cib. Deze heeft geen invloed op de inhoud van de richtlijnen.

Conflicterende belangen commissieleden

JJK: Lid adviesraad Microviable Therapeutics; oprichter en lid managementteam Nederlandse Donor Feces Bank.

JvP: Lid Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*; plaatsvervangend coördinator Nederlandse Donor Feces Bank; Research grant MSD, betaald aan LUMC, voor investigator-initiated onderzoek vergelijking bezlotoxumab versus FMT.

Overige commissieleden: geen conflicterende belangen.

Toepasbaarheid en Geldigheidsduur

Deze richtlijn bevat aanbevelingen voor de antimicrobiële behandeling van acute infectieuze diarree bij volwassenen die zich presenteren in het ziekenhuis. De toepassing van deze aanbevelingen in het individuele geval is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. In individuele gevallen kan daarom afwijken van de richtlijn noodzakelijk zijn.

De SWAB streeft ernaar richtlijnen in principe elke 5 jaar te herzien. Tot een eerdere herziening kan door de Commissie Richtlijnen en/of het SWAB bestuur worden besloten op grond van ontwikkelingen in de wetenschap. In dat geval wordt de richtlijncommissie opnieuw bijeengeroepen. In voorkomende gevallen kan ook een Addendum gemaakt worden bij een nog geldige richtlijn.

De geldigheid van deze richtlijn is 5 jaar, derhalve zal in 2028, of zoveel eerder als nodig, de richtlijn gereëvalueerd worden.

II Empirische therapie

II-1: VERWEKKERS VAN AID IN NEDERLAND

II-1.1 Welke verwekkers behoren tot de groep van meest frequent geïsoleerde humane pathogenen in Nederland?

Samenvatting literatuur: Volgens de jaarlijkse schatting van het RIVM van de ziektelast veroorzaakt door voedsel-gerelateerde infecties meldde in 2019 ongeveer 5% van de mensen met ‘gastroenteritis’ zich hiervoor bij de huisarts. [2] Zo’n 10% van deze mensen werd vervolgens opgenomen in een ziekenhuis: in 2019 waren dit naar schatting 22.000 personen, waarbij de meest voorkomende verwekkers norovirus, rotavirus, *Campylobacter jejuni/coli* (1100 gevallen) en non-typhoïde *Salmonella* spp. (ntS: *S. enteritidis* en *S. typhimurium*: 1100 gevallen) waren. (Tabel II.1.1). *Giardia* spp. en cryptosporidium spp. behoorden ook tot de groep van pathogenen die ziekte veroorzaakten waarvoor opname noodzakelijk was, hoewel in mindere mate. Uit Nederlands prevalentieonderzoek blijkt dat in de huisartspraktijk het voorkomen van *C. difficile* in feces ingestuurd voor microbiologisch onderzoek 1,5% bedraagt. [5,6]

Tabel II.1.1: Gemiddelde aantal gevallen (95% CI) gastroenteritis per verwekker in Nederland in 2019*.

Verwekker	Aantal gevallen [#]			Gevalen met fatale afloop
	Algemene bevolking (x 1000)	Huisarts (x1000)	Opgenomen (x1000)	
Alle verwekkers	4860 (4040-5780)	223 (1-225)	22 -	-
<i>Campylobacter</i> spp.	73.0 (9.5-198)	18 (8.6-33)	1.1 (0.4-2.1)	53 (35-37)
<i>Salmonella</i> spp.	26.0 (2.4-81)	4 (2-6.5)	1.1 (0.1-0.5)	24 (0-0)
STEC O157	2.1	0	0.0	4
Norovirus	585.0	13	1.9	66
Rotavirus	211.0	12	5.5	36
Cryptosporidium spp.	72.0	4	0.6	4
<i>Giardia</i> spp.	83.0	8	0.4	2

*Aangepast overgenomen uit *Disease burden of food-related pathogens in the Netherlands, 2019, RIVM 2020*. [2] [#]Aantallen zijn schattingen gebaseerd op jaarlijkse surveillance data die gecorrigeerd zijn voor dekingsgraad surveillance, onderdiagnose, onderrapportage, en ondervaststelling. Sinds 2015 is het aantal ziekenhuisopnames een indirecte schatting op basis van RIVM laboratorium surveillance data.

Andere overwegingen: De schattingen van de ziektelast door het RIVM zijn gebaseerd op surveillance data waarvoor een correctie voor dekkinggraad van de surveillance is toegepast, naast berekeningen op basis van aannames over onderrapportage, incorrecte rapportage, en hulpzoekend gedrag. De betrouwbaarheidsintervallen van de schattingen zijn om deze redenen dan ook groot. De aantallen en de mate van voorkomen zijn door de jaren heen wel consistent.

II-1.2: Welke bacteriële verwekkers behoren tot de groep van meest frequent geïsoleerde humane pathogenen bij reizigers, en bij reizigers na terugkomst in Nederland?

Samenvatting van de literatuur: Op grond van observationele data uit verschillende delen van de wereld, lijken enterotoxische *E. coli* (ETEC) en enterohemorragische *E. coli* (EAEC) veruit de meest voorkomende verwekkers van reizigersdiarree te zijn. [7-10] In Zuidoost Azië lijken *Campylobacter* spp. verantwoordelijk te zijn voor 15-30% van het totaal aantal gevallen van diarree bij reizigers. Bij reizigers lijken virale infecties met norovirus ook een rol van betekenis te spelen. [11]. In Nederland loopt de *Campylobacter* surveillance vanaf 2019 via ISIS-AR (65% dekkinggraad) en in deze surveillance methode worden geen structurele data meer verzameld over de reisachtergrond van patiënten. Het is daarmee dus niet mogelijk om op grond van de Nederlandse surveillance data een lijst te maken met de meest voorkomende verwekkers van diarree bij reizigers, maar op grond van oudere reisdata uit 2010-2019, toen bij ± 50% van de patiënten informatie over transmissie route was verzameld, lijkt het zeer aannemelijk dat het aandeel van reis-gerelateerde infecties met *Campylobacter* en ntS in Nederland aanzienlijk is, waarbij het aandeel waarschijnlijk ongeveer 10-15% is van het totale aantal *Campylobacter* en ntS infecties. [Ongepubliceerde gegevens RIVM] Onduidelijk is welk effect van de terugval in reisgedrag tijdens de COVID-19 pandemie heeft gehad op de recentere resistentieontwikkeling.

II-1.3: Welke zijn de gevoeligheidspatronen van de meest voorkomende verwekkers van AID in NL?

Samenvatting literatuur: In Nederland neemt het percentage infecties met primair fluoroquinolon-ongevoelige *Campylobacter* spp. bij mensen nog steeds toe. Met een gemiddeld percentage van 68.9% in 2019 is dit percentage gestegen ten opzichte van de 60.6% in 2014. [12,13] Deze toename zien we gebeuren tegen een achtergrond van stijgende trends van resistentie bij vleeskuikens en kippenvlees, ondanks een halvering sinds 2007 van de zogenaamde 'animal-defined daily dosages' van antibiotica toegediend aan vleeskuikens, vleeskalveren en melkkoeien. *C. coli* laat door de jaren heen altijd een hoger fluoroquinolon-resistentie percentage zien dan *C. jejuni*, met in de periode van 2014-2019

gemiddelde percentages van respectievelijk 69.1% en 60.9%. De erytromycine resistentie van humane *Campylobacter* isolaten is eveneens gestegen sinds de eeuwwisseling, maar het gaat hier om een geringe stijging: 4.7% in 2019, terwijl dat in 2014 nog 3.2% was. [12] Bij reizigersisolaten waren de resistentiepercentages voor fluorochinolonen en erytromycine in de periode van 2014-2018 hoger dan bij isolaten van in Nederland opgelopen infecties, voor *C. jejuni* en *C. coli* respectievelijk 77/81% voor chinolonen en 3.2/33% voor macroliden. [13]

Met betrekking tot ntS, inclusief *S. typhimurium* en *S. enteritidis*, moet eveneens rekening worden gehouden met substantiële ongevoeligheid. [12] Humane *S. typhimurium* isolaten laten al sinds de eeuwwisseling toenemende (multi-)resistentie zien tegen amoxicilline, doxycycline, TMP-SMZ en chlooramfenicol. [14,15] Hoewel er sinds 2010 weer een afnemende trend leek te zijn, worden er vanaf 2013 weer meer wisselende percentages waargenomen. In 2019 was 16% van de *S. typhimurium* monsters resistent tegen vier of meer middelen, terwijl dit bij het serovar *S. enteritidis* bijna niet voorkomt. [12] Helaas is in de afgelopen jaren resistentie tegen ciprofloxacin bij humane ntS isolaten in het algemeen verder toegenomen, tot 22% in 2019 voor *S. enteritidis* en 16.8% voor *S. typhimurium*. [12,16]

Opvallend is dat dit hoge percentage in belangrijke mate lijkt te worden bepaald door resistentie van isolaten van reizigers. Afgaande op de kiemsurveillance gegevens van het RIVM over het afgelopen decennium lijken reizigers zelfs een twee keer zo grote kans te hebben op ciprofloxacin resistentie, met een percentage van ongeveer 25% bij *S. enteritidis* en 17% bij *S. typhimurium*. [Ongepubliceerde gegevens RIVM] Deze getallen moeten wel met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat ze zijn gebaseerd op het deel van de monsters dat vergezeld werd van klinische informatie over al of niet reizen (ruim 50% van alle monsters). Cefotaxim ongevoeligheid werd bij humane *S. enteritidis* isolaten niet aangetroffen, maar steeg bij *S. typhimurium* licht, van 0.6% in 2010 tot 3.5% in 2019. Ook voor cefotaxim werd die resistentie in 2019 vaker gezien bij reizigers dan bij niet-reizigers (2 van 21 monsters bij reizigers, versus 4 van 209 monsters bij niet-reizigers). Azitromycine ongevoeligheid komt bij ntS weinig voor, met in 2019 een percentage van 0.5%. In 2019 werd bij reizigers 1/21 isolaten ongevoelig voor meropenem bevonden. [Ongepubliceerde gegevens RIVM]

Grade conclusies:

Conclusie gevoeligheidspatronen meest voorkomende verwekkers AID in NL	Kwaliteit van bewijs
Het resistentiepercentage van humane <i>Campylobacter</i> isolaten in Nederland tegen fluorochinolonen steeg na 2010 verder en bedroeg 60% in 2019.	Redelijk [12,13]

Hoewel het hoge resistentiepercentage van humane ntS isolaten tegen ciprofloxacin (22% voor <i>S. enteritidis</i>) in Nederland sterk lijkt te worden beïnvloed door het hoge resistentiepercentage van ntS isolaten van reizigers (25% bij <i>S. enteritidis</i>), is het resistentiepercentage van ntS isolaten van niet-reizigers ook hoog: 10-12%.	Zwak [12, ongepubliceerde data RIVM]
---	---

339

340 **Andere overwegingen:** Op basis van internationale literatuur valt nog iets meer te zeggen over
341 resistentie van pathogenen die AID veroorzaken bij reizigers waarmee rekening moet worden
342 gehouden bij de empirische behandeling. Analooq aan de Nederlandse surveillancedata komt
343 ciprofloxacin ongevoeligheid van *Enterobacteriales*, waaronder *E. coli*, *Salmonella* en *Shigella* spp., en
344 van *Campylobacter* wereldwijd veel voor, maar er zijn wel aanzienlijke geografische verschillen. [17,18]
345 Studies over resistentie van verwekkers van AID bij teruggekeerde reizigers laten zien dat
346 fluorochinolon resistentiepercentages van *Campylobacter* met name hoog zijn bij reizigers naar Azië,
347 India en Zuid-Amerika en gemiddeld variëren van 60-80%, terwijl dat bij reizigers naar Afrika zo'n 30%
348 is.[17] In Peru werd in het afgelopen decennium in 15% van de *Campylobacter* isolaten macrolide
349 resistentie gevonden. [18] In bepaalde landen in Afrika komt 3GCS resistentie van ntS voor, maar in
350 een systematische review uit 2020 werd nog een gemiddeld laag percentage van ongeveer 1%
351 genoemd. [19] Het vóórkomen van ESBL producerende *Enterobacteriales* is inmiddels wel een
352 probleem in landen in Azië, Zuid- en Oost-Europa en Noord Afrika. Verontrustend is ook dat
353 verschillende studies laten zien dat er bij community-acquired *Campylobacter* isolaten in Thailand in
354 6% gecombineerde resistentie voorkomt tegen ciprofloxacin en azitromycine. [20,21]

355

356 II-2A EMPIRISCHE THERAPIE COMMUNITY-ACQUIRED AID

357 II-2A.1: Wat is het nut van antimicrobiële therapie, en voor welke groepen bestaat er een 358 behandelindicatie?

359 **Samenvatting literatuur:** Hoewel AID over het algemeen een *self-limiting disease* is, is bij
360 immuuncompetente patiënten met community-acquired AID die zich bij een huisarts of een polikliniek
361 presenteren een gunstig effect waargenomen op duur en ernst van symptomen wanneer binnen een
362 week na aanvang van klachten wordt begonnen met een fluorochinolon. [22-24] Ook lieten vijf
363 gecontroleerde studies met (drie verschillende doseringen van) azitromycine ziekte duurverkortung
364 zien. [25-29] Er zijn geen data voorhanden die direct aantonen dat er een behandelindicatie bestaat
365 voor niet-ernstige infecties bij immuungecompromitteerde personen, -bijvoorbeeld omdat hierdoor
366 minder complicaties optreden-, maar er zijn wel gegevens die aantonen dat

immuungecompromitteerde personen, zoals personen met een HIV-infectie met matige afweer, en personen met endovasculair kunstmateriaal een hoger risico hebben op het ontwikkelen van complicaties als het gaat om ntS infecties. [30]

Grade conclusies:

Conclusie nut en behandelindicatie antibiotische therapie	Kwaliteit van bewijs
Bij immuuncompetente personen is AID in de meeste gevallen een <i>self-limiting disease</i> .	-
Immuungecompromitteerde personen, zoals personen met een HIV infectie en een matige afweer, hebben een hoger risico op het ontwikkelen van complicaties als gevolg van ntS infecties.	Zwak [30]
Er zijn geen vergelijkende studies die direct aantonen dat antibiotische behandeling van milde AID bij immuungecompromitteerde personen complicaties van met name ntS infecties kan voorkomen.	-

Andere overwegingen: Community-acquired AID is over het algemeen een *self-limiting disease* en de winst die geboekt kan worden met het instellen van antibiotische behandeling is gering. AID kan ook een virale oorzaak hebben, en, bij negatieve diagnostiek voor banale bacteriële verwekkers, moet ook gedacht worden aan AID veroorzaakt door *C. difficile*. Een (empirische) antibiotische behandeling lijkt alleen geïndiceerd te zijn bij ernstige ziekte, i.e. bij aanhoudende of hoge koorts en bij dysenterie, en wanneer er sprake is van een verhoogd risico op complicaties, bijvoorbeeld bij personen met endovasculair kunstmateriaal en bij personen die immuungecompromitteerd zijn. Behandeling met een bactericide middel met intracellulaire activiteit lijkt dan raadzaam. [31]

Aanbevelingen:

	Aanbeveling nut en behandelindicatie antibiotische therapie AID	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Bij patiënten met AID en een verhoogd risico op complicaties (vooral door eventuele ntS), zoals personen met endovasculair kunstmateriaal, en immuungecompromitteerde personen, adviseren wij om een antibiotische behandeling in te stellen, ook bij milde infecties.	<i>Good practice statement</i>	-

II-2A.2: Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt voor de empirische behandeling van community-acquired AID in Nederland?

Samenvatting literatuur: Een fluorochinolon kan bij community-acquired AID tot ziekte-duurverkorting leiden (zie hierboven) wanneer vroeg wordt behandeld. De meeste studies zijn uitgevoerd met een vijfdaags behandelingschema. [22-24] De meest voorkomende verwekker, *Campylobacter*, is echter meestal resistent tegen fluorochinolonen. Erytromycine is niet geschikt voor de behandeling van andere verwekkers van AID dan *Campylobacter*, maar azitromycine is dat wel. De MIC₉₀ van azitromycine voor darm pathogenen is minstens acht keer lager dan die van erytromycine. [32,33] Het gunstige farmacokinetische profiel maakt dat dit middel in een éénmaaldaags dosering kan worden toegepast. De werkzaamheid van azitromycine bij AID veroorzaakt door (fluorochinolon resistente-) *Campylobacter*, nTS en *Shigella* infecties werd in een aantal studies aangetoond. [25-28] *Salmonella* spp. hebben het vermogen om te overleven in macrofagen. Des te belangrijker is het dus dat in vitro- en proefdier onderzoek heeft laten zien dat met azitromycine hoge intracellulaire concentraties c.q. een bactericide respons voor *Salmonella* spp. kan worden bereikt. [34-36]. Daarnaast is er ook in vergelijkend onderzoek met azitromycine bij mensen met buiktyfus een gunstig behandelresultaat waargenomen. [37,38] Eén studie bij reizigers liet ook een gunstig effect zien van azitromycine ten opzichte van ciprofloxacin op ziekte-duur bij nTS infecties, hoewel het hier slechts een klein aantal isolaten betrof. [26] Vier andere gecontroleerde studies over de behandeling van AID met azitromycine lieten eveneens een effect van dit middel op ziekte-duur zien. [25, 27-29] Omdat in deze studies geen sprake is van vergelijkbare groepen verwekkers en er drie verschillende doseringen azitromycine werden onderzocht, is er wel een uitspraak te doen over de werkzaamheid van azitromycine in het algemeen, maar veel minder over de te verkiezen dosering, en met name niet over het gebruik van een éénmalige dosering van 1000 mg. Derde generatie cefalosporinen zoals ceftriaxon en cefotaxim lijken effectief te zijn tegen *Salmonella* spp. [39]

Grade conclusies:

Conclusie empirische antibiotische therapie community-acquired AID (in NL)	Kwaliteit van bewijs
Bij community-acquired AID is een gunstig effect waargenomen op duur en ernst van symptomen wanneer binnen een week na aanvang van deze symptomen wordt aangevangen met vijf-daagse kuur met een fluorochinolon.	Redelijk [22-24]
Azitromycine is niet alleen werkzaam bij buiktyfus, maar ook bij nTS infecties.	Redelijk [26,37,38]

Azitromycine is even effectief als een fluorochinolon bij de behandeling van AID veroorzaakt door <i>Campylobacter</i> , ntS, en <i>Shigella</i> infecties.	Redelijk [26, 27-29]
<i>Campylobacter</i> spp zijn in Nederland de meest voorkomende bacteriële verwekkers van AID bij volwassenen, naast ntS.	Redelijk [2]

407

408 **Andere overwegingen:** Wanneer er sprake is van een behandelindicatie lijkt het op grond van
409 Nederlandse surveillance data zoals besproken in II-1 rationeel om een behandeling in te stellen die
410 primair gericht is op het dekken van *Campylobacter* en ntS, terwijl rekening wordt gehouden met de
411 toegenomen en hoge resistentie van zowel *Campylobacter* als *Salmonella* spp. voor ciprofloxacin. Om
412 die reden lijkt azitromycine het middel van keuze. De commissie is van mening dat er geen uitspraak
413 gedaan kan worden over de gelijkwaardigheid van een éénmalige dosering van 1000 mg, en kiest er
414 daarom voor om de in studies meest gehanteerde dosering van 1dd 500 mg gedurende 3 dagen te
415 adviseren. Azitromycine is in Nederland niet verkrijgbaar als preparaat voor intraveneuze toediening.

416 Wanneer er een noodzaak bestaat om intraveneus te behandelen, lijkt de voorheen geadviseerde
417 combinatie van erytromycine (gericht op *Campylobacter*) en ciprofloxacin (gericht op ntS) echter niet
418 langer een verstandige keus te zijn vanwege het boven de 20% gestegen resistentiepercentage van ntS
419 voor ciprofloxacin. Hoewel dit percentage vooral zo hoog lijkt te zijn door de hoge ciprofloxacin
420 resistentie bij reizigers (zie II-1.3), is de commissie van mening dat het advies voor empirische therapie
421 zowel voor reizigers als voor niet-reizigers aangepast moet worden, omdat 1. óók het verondersteld
422 veel lagere resistentiepercentage bij niet-reizigers voor ntS van 10-12% hoog is, 2. de kwaliteit van de
423 data over het aandeel van reizigersisolaten zwak is: slechts 50% van alle ingestuurde isolaten ging
424 vergezeld van klinische informatie, en informatie over reisgebied bleef bij allen onbekend, en 3. de
425 commissie van mening is dat de eventuele negatieve gevolgen m.b.t. eventuele bijwerkingen van het
426 gebruik van ceftriaxon in vergelijking met ciprofloxacin beperkt zijn. De commissie adviseert daarom
427 om in Nederland opgelopen AID met een noodzaak voor intraveneuze behandeling te behandelen met
428 erytromycine 2dd 500 mg EN een 3^e generatie cefalosporine (ceftriaxon 1dd 2 gram of cefotaxim 3dd
429 1 gram). Er is geen aanleiding om de geadviseerde duur van behandelen te wijzigen en deze blijft dus
430 vijf dagen.

431 **Aanbevelingen:**

	Aanbeveling empirische antibiotische therapie community-acquired AID (in NL)	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Wanneer bij patiënten met community-acquired AID een behandeling noodzakelijk wordt geacht (zie II-2A.1),	Sterk	Redelijk

	adviseren wij om een orale behandeling in te stellen met azitromycine in een dosering van 1dd 500 mg gedurende 3 dagen.		
2.	Als er een klinische indicatie bestaat voor intraveneuze behandeling is het advies om te behandelen met een combinatie van erytromycine 2dd 500 mg EN een 3 ^e generatie cefalosporine (ceftriaxon 1dd 2 gram of cefotaxim 3dd 1 gram) gedurende 5 dagen.	Sterk	Zwak tot redelijk
3.	In het geval dat een intraveneuze behandeling binnen de behandeltermijn van 5 dagen wordt omgezet naar een orale behandeling, raden we aan om aanvullend een volledige orale behandeling te geven met azitromycine.	<i>Good practice Statement</i>	-

432

433 II-2B EMPIRISCHE THERAPIE AID BIJ REIZIGERS

434 II-2B.1: Wat is het nut van antimicrobiële therapie, en voor welke groepen bestaat er een 435 behandelindicatie?

436 Zie II-2A.1

437 II-2B.2: Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt voor de empirische 438 behandeling van reis-gerelateerde diarree in Nederland?

439 **Samenvatting literatuur:** De meeste literatuur heeft betrekking op behandeling van diarree tijdens de
440 reis. Dat de behandeling met antibiotica ziekte duur verkorting kan bewerkstelligen bij reizigers met
441 AID werd aannemelijk gemaakt in een Cochrane review uit 2000: hoewel het vanwege de verschillen
442 in rapportage tussen de geselecteerde studies niet mogelijk was om een meta-analyse te doen gericht
443 op verschillen in duur van diarree ('time to last unformed stool') na aanvang van antibiotische therapie,
444 kon wél worden vastgesteld dat het percentage mensen zonder diarree na 72 uur in de groep die
445 antibiotica had gebruikt significant lager was. [40] Ook was er een verschil in ernst van ziekte in het
446 voordeel van antibioticagebruik. TMP-SMZ was jarenlang het middel van eerste empirische keus, maar
447 het gebruik ervan wordt al geruime tijd ernstig beperkt door de wereldwijde resistentieproblematiek.
448 [41] Fluorochinolonen werden sindsdien veel gebruikt en voor de behandeling van gevoelige
449 pathogenen kan een 3-5 daagse kuur leiden tot een ziekte duurvermindering van 3-5 dagen naar 1-2
450 dagen. [42-44]. Een eenmalige dosering was in een aantal klinische trials even effectief als een
451 meerdaagse behandeling. [45-47] Afhankelijk van lokale epidemiologie en resistentiepatronen moet
452 een fluorochinolon worden vervangen door azitromycine. Er zijn drie studies (twee met voornamelijk

ETEC/EAEC en één met voornamelijk fluorochinolon resistente *Campylobacter* isolaten) waarvan de resultaten het aannemelijk maken dat azitromycine bij reizigers tijdens het reizen ook als éénmalige dosis van 1000 mg gegeven kan worden. [26,29] Een RCT uit 2017 onder militair personeel met AID gestationeerd in Afghanistan, Djibouti, Kenya en Honduras, liet zien dat een behandeling met een éénmalige dosis van azitromycine, ciprofloxacin of rifaximine, gecombineerd met loperamide, dat de drie middelen allemaal tot snelle klinische verbetering aanleiding gaven, zonder dat er recidieven optraden. [10] Het ging in deze studie wel vrijwel alleen om infecties met ETEC/EAEC. Vier gecontroleerde studies bij niet-reizigers populaties met azitromycine laten wel een effect op ziekte duur zien, maar er kan op grond van de verschillen in setup van deze studies geen uitspraak worden gedaan over de beste dosering. [25,27-29] Er zijn in verband met de wereldwijde resistentieproblematiek ook behandel- en (vooral) preventie-clinical trials gedaan met rifaximine, een breed spectrum rifamycine dat slecht wordt geabsorbeerd uit de darm en daardoor een meer selectief gastro-intestinaal effect lijkt te hebben. [10, 48-50] Hoewel rifaximine een goed alternatief lijkt te zijn voor de behandeling van reizigersdiarree, lijkt het slechts te kunnen worden toegepast bij infecties met niet-invasieve darmpathogenen zoals ETEC. Rifaximine wordt voor deze indicatie in Nederland overigens niet vergoed.

Het is inmiddels op basis van een aantal klinische trials erg aannemelijk gemaakt dat bij reizigers de combinatie van een antibioticum met loperamide meer effect heeft op ziekte duur dan het antibioticum alleen. [46, 51-53] Bij ernstige ziekte en dysenterie wordt verondersteld dat het gebruik van loperamide gecontra-indiceerd is.

Grade conclusies:

Conclusie empirische antibiotische therapie reis-gerelateerde AID in NL	Kwaliteit van bewijs
Een antibiotische behandeling kan bij reizigers met AID tot ziekte duurvverkorting leiden.	Redelijk [40]
Een éénmalige dosering van een fluorochinolon is even effectief als een meerdaagse behandeling met betrekking tot vermindering van ziekte duur en ernst.	Sterk [45-47]
Azitromycine lijkt even effectief te zijn als ciprofloxacin wanneer tijdens de reis wordt behandeld.	Redelijk [26,29]
De combinatie van een éénmalige dosis azitromycine of ciprofloxacin met loperamide heeft meer effect op ziekte duur dan een antibioticum alleen.	Redelijk [51,46,47,52,53,10]

Andere overwegingen: Bij reizigers die in Nederland terugkeren met diarree en daarvoor medische hulp zoeken moet rekening worden gehouden met een mogelijke andere verdeling van verwekkers dan die aan de orde is bij diarree tijdens het reizen, omdat de veel voorkomende ETEC infecties over het algemeen maar kortdurend klachten geven. Wanneer er sprake is van een behandelindicatie, lijkt er op grond van Nederlandse surveillance data zoals besproken in II-1, en analoog aan de overwegingen zoals genoemd bij de empirische behandeling van community-acquired AID, rationeel om een behandeling in te stellen die primair gericht is op het dekken van *Campylobacter* en ntS, terwijl rekening wordt gehouden met de toegenomen en hoge resistentie van zowel *Campylobacter* als ntS voor ciprofloxacin als het gaat om reizigers (17-25%). [12, ongepubliceerde gegevens RIVM] Het advies luidt dus: azitromycine als orale behandeling mogelijk is en bij intraveneuze behandeling erytromycine + 3GCS. Het lijkt overigens wel van belang te zijn om bij patiënten met een behandelindicatie altijd actuele resistentiegegevens over de betreffende reisbestemming mee te nemen in de beslisvorming, met name als het gaat om personen die (ZO) Azië en Afrika hebben bezocht. Het gaat hierbij vooral om de mate van voorkomen van macroliden en 3GCS resistentie van respectievelijk *Campylobacter* en ntS.

Aanbevelingen:

	Aanbeveling empirische antibiotische therapie reis-gerelateerde AID in NL	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Een milde tot matig ernstige infectie kan bij reizigers tijdens het reizen zo nodig, en afhankelijk van de veronderstelde achtergrond prevalentie van antimicrobiële resistentie, worden behandeld met een éénmalige orale dosis van 500 mg ciprofloxacin of 500 mg azitromycine, in combinatie met loperamide.	Sterk	Redelijk
2.	Wanneer een reiziger bij terugkomst in Nederland AID heeft waarvoor een behandelindicatie bestaat, is het advies om empirisch te behandelen met een meerdaags schema azitromycine van 1dd 500 mg gedurende 3 dagen.	<i>Good practice statement</i>	-
3.	Wanneer er bij reizigers met AID een indicatie bestaat voor een intraveneuze behandeling adviseren wij om empirisch een behandeling in te stellen met erytromycine 2dd 500 mg EN een 3 ^e generatie	Sterk	Redelijk

	cefalosporine (ceftriaxon 1dd 2 gram of cefotaxim 3dd 1 gram) gedurende 5 dagen.		
4.	In het geval dat de behandeling binnen de behandeltermijn van 5 dagen wordt omgezet naar een orale behandeling, raden wij aan om aanvullend een volledige orale behandeling te geven met azitromycine.	<i>Good practice statement</i>	-

491

492 **II-3 WAT IS HET BESTE ALTERNATIEF VOOR CEFTRIAXON/CEFOTAXIM BIJ PATIENTEN MET EEN**
493 **PENICILLINE/CEFALOSPORINE ALLERGIE?**

494 **Methode:** commissie deed geen eigen search voor het beantwoorden van deze vraag, en er werd
495 gebruikt gemaakt van de conclusies en adviezen van de SWAB richtlijn uit 2022, genaamd 'Approach
496 to suspected antibiotic allergy'.

497 **Grade conclusie en aanbeveling:** Als er voor behandeling met een cefalosporine een alternatief middel
498 nodig is, dan lijkt een carbapenem vrijwel altijd een veilig alternatief te zijn, met uitzondering van
499 ernstige, delayed-type reacties.

500 **Andere overwegingen:** In 2019, net als in de jaren daarvoor, werden in Nederland geen voor
501 meropenem ongevoelige humane *S. typhimurium* en *S. enteritidis* stammen gevonden. [12]

502

503 **II-4 WAT IS DE OPTIMALE DUUR VAN BEHANDELEN VAN AID MET ONBEKENDE VERWEKKER BIJ**
504 **IMMUUNGECompromitteerde patiënten**

505 **Methode:**

506 **Samenvatting literatuur:** (Zie ook II-2A.1 en II-2B.1) Er zijn geen studies die zich specifiek richten op
507 behandelduur van AID bij immuungecompromitteerde patiënten. Er zijn wel gegevens die aantonen
508 dat personen met een HIV-infectie met matige afweer, en personen met endovasculair kunstmateriaal
509 een hoger risico hebben op het ontwikkelen van complicaties als het gaat om ntS infecties. [30]
510 Vergelijkende studies over behandelduur van ntS infecties bij deze groep zijn overigens ook niet
511 voorhanden.

512 **Grade conclusie:**

Conclusie duur behandelen AID met onbekende verwekker bij immuungecompromitteerde patiënten	Kwaliteit van bewijs
--	-----------------------------

Personen met een HIV-infectie met matige afweer en personen met endovasculair kunstmateriaal hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van complicaties in geval van een ntS infectie.	Zwak [30]
--	--------------

513

514 **Andere overwegingen:** Hoewel er vanwege het ontbreken van studies dus geen *evidence-based*
515 aanbeveling gegeven kan worden over duur van behandelen van AID bij personen met een verhoogd
516 risico op complicaties, waaronder immuungecompromitteerden, lijkt het op grond van de kans op
517 complicaties bij infecties met vooral ntS wel rationeel om deze groep laagdrempelig te behandelen, en
518 dus ook wanneer de verschijnselen niet ernstig zijn. Als er na het instellen van empirische therapie
519 geen verwekker wordt gevonden, adviseert de commissie pragmatisch om de standaardbehandelduur
520 aan te houden. Voor de behandeling van ntS infecties verwijzen wij naar hoofdstuk III-2.1.

521 **Aanbevelingen:**

	Aanbeveling	duur	behandeling	bij	Kracht	Kwaliteit van bewijs
	immuungecompromitteerde patiënten					
1.	Wij raden aan om bij immuungecompromitteerde patiënten met AID laagdrempelig een empirische antibiotische behandeling in te stellen met een standaard behandelduur.				<i>Good practice statement</i>	-

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

III Antibiotische therapie per verwekker

III-1 CAMPYLOBACTER

III-1.1: Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

Samenvatting literatuur: Uit twee placebo-gecontroleerde studies met opgenomen patiënten met AID door *C. jejuni*, één met jonge kinderen en één met volwassenen, is gebleken dat een vroege, orale behandeling met erytromycine (< vijf dagen na begin symptomen) gedurende vijf dagen kan leiden tot vermindering van buikpijn, en tot verkorting van ziekte- en uitscheidingsduur. [54,55] Dezelfde studies lieten ook zien dat onbehandelde *Campylobacter* infecties over het algemeen kort duren en een *self-limiting* karakter hebben. Wanneer een behandeling wordt uitgesteld tot langer dan vijf dagen na het begin van symptomen, werd in twee andere placebo-gecontroleerde studies bij opgenomen kinderen en volwassenen alleen een kortere uitscheidingsduur gevonden bij de behandelde groep. [55,56] Ook het spectrum van azitromycine omvat *Campylobacter* spp. [57] Er zijn twee gerandomiseerde studies gedaan onder volwassen reizigers in Thailand met AID die hebben gekeken naar de effectiviteit van azitromycine in vergelijking met fluoroquinolonen. [25,26] Deze studies lieten zien dat een behandeling met azitromycine 1dd 500 mg gedurende drie dagen en levofloxacin of ciprofloxacin 1dd 500 mg gedurende drie dagen gelijkwaardig presteerden als het ging om vermindering van klachten in het geval van een fluoroquinolon-gevoelige *Campylobacter* infectie, maar dat azitromycine beter was in het geval van fluoroquinolonresistentie. Omdat er sprake was van een hoge achtergrondprevalentie van fluoroquinolon resistentie, waren deze vergelijkingen overigens wel gebaseerd op kleine aantallen. De feces-eradicatie die in deze studies 48-72 uur na de laatste behandeldag werd gemeten, en die niet met symptoomreductie was geassocieerd, was met azitromycine overigens wel beter. Een eenmalige dosis van 1000 mg azitromycine leek iets beter te werken met betrekking tot symptoomreductie dan een driedaagse behandeling (1 dd 500 mg) met hetzelfde middel. [26]

Nederlandse surveillance data laten zien dat *Campylobacter* spp. vaak ongevoelig zijn voor ciprofloxacin (gemiddeld 69% van de isolaten). Het percentage erytromycine ongevoelige isolaten was 4.7% in 2019, terwijl dat in 2013 bijna 3% was. (zie ook II-1.3)

Grade conclusies:

Conclusie behandeling <i>Campylobacter</i> infectie	Kwaliteit van bewijs
<i>Campylobacter</i> infecties hebben meestal een mild beloop en zijn over het algemeen <i>self-limiting</i> van karakter.	Zwak [54,55]

Vroegtijdige behandeling van AID door <i>Campylobacter</i> met erytromycine gedurende vijf dagen kan verkorting van ziekte-en uitscheidingsduur opleveren.	Redelijk [54-55]
Wanneer een behandeling pas na vijf of meer dagen wordt aangevangen treedt alleen verkorting op van de uitscheidingsduur in feces.	Redelijk [55,56]
Bij reizigers met een <i>Campylobacter</i> infectie in Thailand was een drie-daagse behandeling met azitromycine, bij aangetoonde gevoeligheid, even effectief m.b.t. ziekteduurverkorting als een drie-daagse behandeling met ciprofloxacin, en beter wanneer er sprake was van fluorochinolon resistentie.	Redelijk [25,26]
Een eenmalige dosis van 1 g azitromycine leek bij deze reizigers in Thailand beter te presteren m.b.t. ziekteduurverkorting dan een driedaagse behandeling met hetzelfde middel.	Zwak [26]
<i>Campylobacter</i> isolaten zijn in Nederland meestal ongevoelig voor ciprofloxacin.	Redelijk [12]

559

560 **Andere overwegingen:** Macroliden kunnen het QTc interval verlengen en erytromycine lijkt significant
561 meer dan andere macroliden geassocieerd te zijn met het ontstaan van 'torsades de pointes'. [58] In
562 een grote cohortstudie gaf het gebruik van erytromycine in orale vorm een tweemaal verhoogd risico
563 op 'sudden cardiac death' in vergelijking met het gebruik van nitroimidazolen en amoxicilline. Het risico
564 kon nog verder worden verhoogd wanneer tegelijkertijd andere CYP3a remmers werden gebruikt. [59]

565 **cAanbevelingen:**

	Aanbeveling antibiotische behandeling AID door <i>Campylobacter</i>	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Een milde <i>Campylobacter</i> infectie heeft geen antibiotische behandeling.	Sterk	Zwak
2.	Indien op klinische gronden behandeling noodzakelijk wordt geacht adviseren wij om die behandeling zo vroeg mogelijk in te stellen, en het liefst binnen vijf dagen na het begin van de symptomen.	Sterk	Redelijk
3.	Op grond van de resistentiecijfers kan in Nederland een <i>Campylobacter</i> infectie worden behandeld met • azitromycine 1dd 500 mg (po) gedurende drie dagen, of	Sterk	Redelijk

	erytromycine (iv) gedurende 5 dagen als intraveneuze behandeling noodzakelijk is		
4.	Ciprofloxacin iv kan worden gebruikt bij gebleken gevoeligheid, in een dosering van 2dd 400 mg.	<i>Good practice statement</i>	-
5.	Wij raden aan om infecties waarvoor intraveneuze behandeling noodzakelijk is in totaal vijf dagen te behandelen.	<i>Good practice statement</i>	-

566

567 III-2 NON-TYFUEZE SALMONELLA

568 III-2.1: Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

569 **Samenvatting literatuur:** Een Cochrane review uit 2012 over antibiotische behandeling van ntS
570 infecties laat zien dat er onvoldoende aanwijzingen zijn voor een gunstig effect van antibiotica op de
571 duur en ernst van de ziekteverschijnselen bij overigens gezonde kinderen en volwassenen met milde
572 diarree.[60] Ook fecesdragerschap wordt hierdoor niet geëlimineerd. De kans op
573 resistentieontwikkeling en de relapse frequentie nemen mogelijk toe als gevolg van antibiotische
574 therapie, inclusief die met chinolonen, maar de gerapporteerde aantallen waren erg laag. [60] De
575 meeste studies in deze review werden uitgevoerd met een behandelduur van 5 dagen.

576 Er zijn geen vergelijkende studies die specifiek naar een behandelings-effect bij
577 immuungecompromitteerde personen en personen met endovasculair kunstmateriaal hebben
578 gekeken, maar deskundigen adviseren om deze groepen in verband met een bekend verhoogd risico
579 op complicaties altijd te behandelen, en wel met een behandelduur van veertien dagen. [61,30,31] Er
580 zijn ook geen vergelijkende studies naar de behandeling van ernstige AID door ntS.

581 Ciprofloxacin is een bactericide middel met goede intracellulaire activiteit en wordt aangeraden bij
582 gebleken gevoeligheid. Ook TMP-SMZ, 3GCS en carbapenems zijn bactericide en werkzaam, ondanks
583 dat zij verondersteld minder intracellulair actief zijn dan fluorochinolonen. [62]

584 In de afgelopen jaren is het percentage ciprofloxacin resistentie stammen in Nederland toegenomen
585 en bedroeg 22% voor *S. enteritidis* en 16.8% voor *S. typhimurium*. [12,16] Dit percentage lijkt overigens
586 sterk te worden beïnvloed door het hoge percentage ciprofloxacin resistentie bij stammen van
587 reizigers (ongeveer 25%), dat ongeveer twee keer zo hoog lijkt te zijn als bij niet-reizigers.
588 [ongepubliceerde data RIVM] Hierbij moet worden aangetekend dat deze conclusies berusten op de
589 groep isolaten die vergezeld gingen van klinische informatie over reizigersstatus (zo'n 50% van alle
590 isolaten). Cefotaxim ongevoeligheid werd bij humane *S. enteritidis* isolaten niet aangetroffen, maar

steeg bij *S. typhimurium* licht van 0.6% in 2010 tot 3.5% in 2019. Azitromycine ongevoeligheid komt bij ntS infecties weinig voor, met in 2019 een percentage van 0.5%.

Grade conclusies:

Conclusie antibiotische behandeling AID door ntS	Kwaliteit van bewijs
Op basis van de beschikbare literatuur kan geen behandelvoordeel worden vastgesteld van antibiotica bij de behandeling van ntS infecties bij overigens gezonde personen met milde diarree.	Redelijk [60]
Antibiotische behandeling van milde infecties kan de relapse-frequentie doen toenemen.	Zwak [60]
Er zijn geen vergelijkende studies over de behandeling van ernstige AID door ntS, en ook niet over de behandeling van immuungecompromitteerde personen met (ernstige) AID.	-
Het resistentiepercentage van humane ntS isolaten in Nederland tegen fluorochinolonen is hoog, en betreft ongeveer 25% onder isolaten van reizigers en 10-12% onder niet-reizigers.	Zwak [12, ongepubliceerde RIVM data]

Aanbevelingen:

	Aanbeveling antibiotische behandeling AID door ntS	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Milde ntS infecties bij personen zonder verhoogd risico op complicaties hoeven niet antibiotisch te worden behandeld.	Sterk	Matig
2.	Wanneer er sprake is van een ernstige ntS infectie zonder bekend resistentiepatroon, is de behandeling van eerste keus • azitromycine 1dd 500 mg (po) gedurende drie dagen als een orale behandeling mogelijk is, en • ceftriaxon/cefotaxim (iv) gedurende vijf dagen wanneer er een indicatie is voor een intraveneuze behandeling	<i>Good practice statement</i>	-

3.	Voor ntS infecties bij personen met een verhoogd risico op complicaties (immuungecompromitteerd en/of endovasculair kunstmateriaal in situ) raden wij aan om altijd antibiotisch te behandelen, ook als deze mild van aard is, en dan met een behandelduur van 14 dagen.	<i>Good practice statement</i>	-
4.	Ciprofloxacin kan worden gebruikt voor de behandeling van ciprofloxacin gevoelige ntS stammen, in een dosering van 2dd 500 mg (po) gedurende 5 dagen, of, in geval van de situatie zoals beschreven bij aanbeveling 3, gedurende 14 dagen.	<i>Good practice statement</i>	-

596

597 III-3 SHIGELLA

598 III-3.1: Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

599 **Samenvatting literatuur:** Een Cochrane review uit 2010 over de behandeling van *Shigella* dysenterie
600 concludeerde dat er wel aanwijzingen zijn dat een antibiotische behandeling een behandelvoordeel
601 oplevert, maar dat er op basis van de verzamelde data geen uitspraak gedaan kon worden over
602 superioriteit van een bepaald antibioticum. [63] Hierbij moet worden aangetekend dat 6/16 trials die
603 werden geïncludeerd in de analyse geen gegevens hadden verzameld over de gevoeligheid van de
604 stammen voor de gebruikte antibiotica, terwijl de behandeluitkomsten van de trials die dat wel hadden
605 gedaan een correlatie vertoonden met de onderliggende gevoeligheid. De meeste trials met
606 ciprofloxacin zijn uitgevoerd met een behandelduur van vijf dagen. [63]

607 *Shigella* resistentie neemt wereldwijd toe, ook in Nederland. Ciprofloxacin resistentie komt vaak voor
608 met 26%, bij cefotaxim veel minder met 7%. Er werd tot nu toe geen carbapenem resistentie gevonden.
609 [Ongepubliceerde data RIVM] Isolaten van mannen die seks hebben met mannen (MSM) zijn vaak
610 (internationaal) geclusterd en laten steeds vaker multiresistentie zien, of, in enkele gevallen (1% bij
611 n=275) bijzondere multi-resistentie met gecombineerde resistentie tegen ciprofloxacin, azitromycine
612 en 3GCS. [3, 64].

613 **Grade conclusies:**

Conclusie antibiotische behandeling AID door <i>Shigella</i>	Kwaliteit van bewijs
Mild verlopende <i>Shigella</i> infecties behoeven geen antibiotische behandeling, maar de antibiotische behandeling van personen met matig ernstige tot ernstige <i>Shigella</i>	Zeer zwak [63]

dysenterie levert waarschijnlijk gezondheidswinst op, met name op de duur van de diarree.	
Er is op grond van beschikbare data geen goede uitspraak te doen over de superioriteit van een bepaalde antibiotische behandeling, maar β -lactams, TMP-SMZ, ciprofloxacin en azitromycine zijn waarschijnlijk alle werkzaam.	Zeer zwak [63]
<i>Shigella</i> resistentie neemt wereldwijd toe, en in Nederland laten vooral isolaten die circuleren bij MSM multi-resistentie zien, met ongevoeligheid voor ciprofloxacin, azitromycine en 3GCS.	Redelijk [3]

614

615 **Andere overwegingen:** Er zijn geen data die aantonen dat het gebruik van antibiotica bij shigellosis op
616 basis van een infectie met *S. dysenteriae* type 1 het risico op HUS vergroot, hoewel die associatie voor
617 STEC wel aannemelijk is gemaakt in een systematische review. [65] In een kleine studie met kinderen
618 in Bangladesh met dysenterie door *S. dysenteriae* type 1 werd geen HUS geconstateerd wanneer vroeg
619 in het ziektebeloop werd behandeld. [66]

620 Hoewel er geen vergelijkende data voorhanden zijn over dosering en behandelduur bij
621 immuungecompromiteerde personen, zoals bijvoorbeeld personen met een HIV infectie, zijn er wel
622 duidelijke aanwijzingen dat *Shigella* infecties vaker voorkomen en vaker ernstig verlopen bij deze
623 groep. [67] In de Amerikaanse richtlijn voor de behandeling van AID uit 2001 werd om deze reden
624 geadviseerd om 7-10 dagen te behandelen met ciprofloxacin in een dosering van 2dd 500 mg. [68] In
625 de laatste versie van deze richtlijn uit 2017 wordt ten aanzien hiervan overigens geen specifiek advies
626 meer gegeven. [69] De commissie is van mening dat er in afwezigheid van goede data gekozen kan
627 worden voor een behandelduur van 7 dagen, hetgeen dus een . Hoewel er geen volledige duidelijkheid
628 is over de rol van antibiotica bij het ontstaan van HUS, lijkt er, in tegenstelling tot de situatie bij STEC
629 infecties, bij immuungecompromiteerde patiënten en patiënten met een ernstige infectie een goede
630 reden te bestaan om (vroeg) antibiotisch te behandelen.

631 **Aanbevelingen:**

	Aanbeveling antibiotische behandeling AID door <i>Shigella</i>	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Mild verlopende shigellosis bij immunocompetente personen behoeft geen behandeling.	Zwak	Zeer zwak

2.	Wanneer op klinische gronden wordt besloten om een <i>Shigella</i> infectie met onbekende gevoeligheid te behandelen, adviseren wij om te behandelen met • azitromycine 1dd 500 mg (po) gedurende 3 dagen, of • ceftriaxon (iv) 1dd 2 g gedurende 5 dagen, wanneer intraveneuze therapie geïndiceerd is	Sterk	Zeer zwak
3.	Ciprofloxacin kan worden gebruikt bij gebleken gevoeligheid, in een dosering van 2dd 500 mg (po) of 2dd 400 mg (iv), gedurende 5 dagen.	Sterk	Zeer zwak
4.	Wij raden aan om shigellosis bij immuungecompromitteerden, waaronder personen met een HIV infectie, altijd te behandelen. De geadviseerde behandelduur is in dit geval 7 dagen.	<i>Good practice statement</i>	-

632

633 III-4 YERSINIA

634 III-4.1 Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

635 **Samenvatting literatuur:** De meeste infecties beperken zich tot enteritis, herstellen spontaan en
636 behoeven geen antibiotische behandeling. Dit wordt ook ondersteund door een placebo-
637 gecontroleerde studie met TMP-SMZ gedurende zeven dagen bij kinderen, waarin geen klinisch effect
638 van behandelen werd gezien, en de gemiddelde ziekteduur in beide groepen na start van behandeling
639 gemiddeld drie dagen was.[70] Wel werd behandeling laat in het ziektebeeld, na gemiddeld 12 dagen,
640 gestart. Er zijn geen studies die aantonen dat een antibiotische behandeling bij ongecompliceerde
641 ziekte voordelig is. In een cross-sectionele studie met 46 patiënten met AID en 39 met extra-
642 mesenteriale vormen werd in 7/8 gevallen die behandeld werden met 3GCS therapiefalen
643 geconstateerd, terwijl er wel een klinische respons werd beschreven bij TMP-SMZ (71%) en doxycycline
644 (75%). [71] In een retrospectieve case-serie met patiënten met ernstige *Yersinia* infecties (met septisch
645 syndroom) leken ciprofloxacin, TMP-SMZ en 3GCS werkzaam te kunnen zijn, en zou het
646 succespercentage van 3GCS met of zonder een ander antibioticum zelfs 85% bedragen. [72] De auteurs
647 van een derde case-serie met patiënten met septische artritis suggereren dat ciprofloxacin in
648 gevallen als deze het middel van eerste keus zou moeten zijn, maar goede gegevens om dat te
649 onderbouwen worden niet gegeven. [73] Er zijn geen gecontroleerde studies die de duur van
650 behandeling bij een gecompliceerde infectie hebben onderzocht, maar in de beschikbare case-reports
651 wordt vaak 2-4 weken behandeld.

Fluorochinolon resistentie is gemeld in Spanje. In Nederland werd het in de periode van 2008-2011 geen fluorochinolonresistentie gevonden, maar in de periode van 2017-2022 werd een percentage van 4% gezien. [74, ongepubliceerde data RIVM; n=200] Carbapenem resistentie werd onderzocht, maar tot nu toe niet gevonden. Over gevoeligheid voor cefalosporines hebben we geen gegevens.

Grade conclusies:

Conclusie antibiotische behandeling AID door <i>Yersinia</i>	Kwaliteit van bewijs
<i>Yersinia</i> infecties verlopen veelal mild, en zijn over het algemeen <i>self-limiting</i> van karakter.	Zeer zwak [70]
Bij personen met een gecompliceerde infectie waren TMP-SMZ, ciprofloxacin en 3GCS werkzaam.	Zeer zwak [72,73]
Er zijn geen vergelijkende studies die behandelduur hebben onderzocht.	-

Andere overwegingen: Er is weinig duidelijk over wat de beste behandeling is van *Yersinia* infecties, hoewel er in de literatuur wel regelmatig gewezen wordt op de mogelijkheid van complicaties, voornamelijk bij volwassenen, en ook bij volwassenen zonder onderliggend lijden [67]. Hoewel er dus in een kinderstudie van matige kwaliteit geen aanwijzingen werden gevonden voor een beschermende werking die uitgaat van vroege antibiotische behandeling, is de commissie van mening dat het toch verstandig lijkt om ernstige AID, gecompliceerde infecties (die niet beperkt blijven tot enterale symptomen), en infecties bij immuungecompromiteerde personen te behandelen. In afwezigheid van richtinggevende data over de behandelduur in dergelijke gevallen, adviseert de commissie pragmatisch om enterale infecties bij immuungecompromiteerden en ernstige AID bij immuuncompetente personen, naar analogie van andere bekende verwekkers van diarree, kort te behandelen met een fluorochinolon, bij gebleken gevoeligheid. Voor gecompliceerde infecties adviseren wij om een behandelduur aan te houden van minimaal twee weken, afhankelijk van de klinische respons. Afhankelijk van de gevoeligheid kan dan naar ons inziens gekozen worden uit ciprofloxacin of een 3GCS.

Aanbevelingen:

	Aanbeveling antibiotische behandeling AID door <i>Yersinia</i>	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Milde <i>Yersinia</i> infecties behoeven in principe geen behandeling, maar wij raden wel aan om patiënten te	Zwak	Zeer zwak

	monitoren met het oog op de onduidelijkheid rondom de kans op het ontstaan van complicaties, ook bij immuuncompetente personen.		
2.	Bij ernstige enterale infecties en infecties bij immuungecompromitteerden raden wij aan om te behandelen met ciprofloxacin 2dd 500 mg gedurende vijf dagen.	<i>Good practice statement</i>	-
3.	Gecompliceerde infecties verdienen volgens de commissie altijd een behandeling. Bij gebleken gevoeligheid kan worden gekozen voor ciprofloxacin of een 3GCS, met een minimale behandelduur van twee weken.	<i>Good practice statement</i>	-

673

674 III-5 SHIGA-TOXINE PRODUCERENDE ESCHERICHIA COLI (STEC)

675 III-5.1 Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

676 **Samenvatting literatuur:** In 2019 werden 460 acute STEC infecties met AID gemeld, waarvan 35 van
677 het O157-type waren. Geschat wordt echter dat er in totaal in 2019 zo'n 2100 infecties zijn
678 voorgekomen [3] Ongeveer 30% van deze patiënten moest worden opgenomen in een ziekenhuis, en
679 bijna 5% ontwikkelde HUS. Er zijn data die een relatie tussen antibioticagebruik en het ontstaan van
680 HUS bij een STEC infectie hebben gesuggereerd, maar in een meta-analyse uit 2000 kon dit verhoogde
681 risico niet worden bevestigd. [75,76] Een recentere meta-analyse die gebruik maakt van meer
682 gestandaardiseerde definities vond echter wel een associatie. [65] Een Duitse studie die het effect van
683 een behandeling met azitromycine gedurende drie dagen onderzocht in vergelijking met géén
684 behandeling vond dat deze behandeling geassocieerd was met een lagere frequentie van langdurig
685 STEC-dragerschap. [77] In de meest recente review van de literatuur van de hand van de auteurs van
686 de laatste systematische review wordt opnieuw geconcludeerd dat er geen aanwijzingen zijn dat
687 langer STEC-dragerschap kwalijke gevolgen heeft voor individuele patiënten, en dat er ook geen data
688 zijn die laten zien dat de frequentie van secundaire infecties daardoor toeneemt. [78] Er wordt
689 opnieuw krachtig geadviseerd om mogelijke of reeds vastgestelde STEC infecties niet antibiotisch te
690 behandelen.

691 **Grade conclusies:**

Conclusie antibiotische behandeling AID door STEC	Kwaliteit van bewijs
--	-----------------------------

Antibiotische behandeling van STEC infecties met azitromycine is mogelijk geassocieerd met verminderd vóórkomen van STEC-dragerschap.	Zeer zwak [77]
Er lijkt een associatie te bestaan tussen antibiotisch behandelen van STEC en het ontstaan van HUS.	Redelijk [65]

692

693 **Andere overwegingen:** Het gebruik van loperamide moet worden vermeden omdat er data zijn die
694 sterk suggereren dat de kans op het ontwikkelen van systemische ziekte hierdoor wordt vergroot, en
695 er over het algemeen ook geen dwingende reden is om dit middel wèl te geven. [79,80]

696 **Aanbevelingen:**

	Aanbeveling antibiotische behandeling AID door STEC	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	In geval van een mogelijke, of reeds vastgestelde STEC infectie moet afgezien worden van antibiotische behandeling.	Sterk	Redelijk
2.	Het gebruik van loperamide wordt afgeraden.	Sterk	Redelijk

697

698 III-6 OVERIGE ESCHERICHIA COLI SPP.

699 III-6.1 Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

700 **Samenvatting literatuur:** ETEC is de belangrijkste verwekker van AID bij reizigers maar een infectie
701 leidt over het algemeen niet tot ernstige klachten. [8] Een behandeling met TMP-SMZ of een
702 fluorochinolon leidt tot ziekte-duurverkorting wanneer deze vroeg wordt aangevangen. [43,81,82]
703 Entero-invasieve *E. coli* (EIEC) en *Shigella* zijn klinisch, taxonomisch en diagnostisch lastig van elkaar te
704 onderscheiden, en voor de behandeling lijkt hetzelfde te gelden als voor ETEC, ofschoon de bewijslast
705 hiervoor zwakker is. [83] Enteropathogene *E. coli* (EPEC) is de belangrijkste verwekker van AID bij
706 kinderen in ontwikkelingslanden. Er zijn geen goede data die een bepaalde antibiotische behandeling
707 ondersteunen en de Amerikaanse richtlijn adviseert om EPEC net zo te behandelen als ETEC. [68] EAEC
708 komt zowel in Europa, de VS, en in de rest van de wereld voor, ook bij reizigers. Hoewel op grond van
709 goede behandelresultaten van kweek-negatieve reizigersdiarree al werd verondersteld dat
710 antibiotische behandeling overeenkwam met die van ETEC, hebben twee klinische studies aangetoond
711 dat behandeling met ciprofloxacin in een dosering van 2dd 500 mg gedurende 3 dagen, en rifaximine
712 3dd 200 of 400 mg een gunstig effect had op ziekte-duur. [84,85]

713 **Grade conclusies:**

Conclusie antibiotische behandeling AID door overige <i>E. coli</i> spp.	Kwaliteit van bewijs
Een behandeling van ETEC met TMP-SMZ of een fluoroquinolon leidt tot ziekteduurverkorting wanneer hiermee vroeg wordt aangevangen.	Redelijk [43,81,82]
Een driedaagse behandeling van EAEC met ciprofloxacin of rifaximine leidt tot ziekteduurverkorting.	Redelijk [84,85]
De behandeling van EIEC en EPEC komt overeen met die van ETEC.	Zwak [68]

714

715 **Andere overwegingen:** De commissie is van mening dat er geen goede redenen zijn om AID door ETEC,
716 EAEC, EIEC en EPEC te behandelen omdat klachten over het algemeen mild zijn en van korte duur.
717 Rifaximine wordt in Nederland niet vergoed voor deze indicatie.

718 **Aanbevelingen:**

	Aanbeveling antibiotische behandeling door overige <i>E. coli</i> spp.	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	ETEC, EAEC, EIEC en EPEC zijn self-limiting en behoeven daarom over het algemeen geen antibiotische behandeling.	Sterk	Redelijk [43,81,82,84,85]
2.	Wanneer ziekteduurverkorting gewenst is, of er op klinische gronden wordt besloten om te behandelen, kan ciprofloxacin 2dd 500 mg p.o. gedurende drie dagen.	Sterk	Redelijk [43,81,82,84,85]

719

720 III-6 VIBRIO CHOLERA

721 III-6.1 Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

722 **Samenvatting literatuur:** Rehydratie is de hoeksteen van de behandeling van cholera, in combinatie
723 met een antibiotische behandeling. Serotype O1 en O139 zijn in principe gevoelig voor doxycycline,
724 TMP-SMZ, erytromycine en fluoroquinolonen. [86-89]

725 Een Cochrane review met placebo gecontroleerde studies uit 2014 laat zien dat antibiotica een gunstig
726 effect hebben op de duur en ernst van de diarree, en op de uitscheiding van bacteriën in de ontlasting,
727 zowel bij mensen met milde ziekte als bij mensen met ernstige ziekte. [90] In deze meta-analyse lijkt
728 tetracycline enig behandelvoordeel te hebben boven doxycycline, norfloxacin en TMP-SMZ, wanneer
729 behandeling wordt vergeleken met placebo. In vergelijkende studies die verschillende antibiotica

onderling vergeleken werd dit effect overigens niet gezien. Een éénmalige dosis azitromycine geeft mogelijk meer ziekte-duurverkorting dan een éénmalige dosis ciprofloxacin, maar een behandelvoordeel van doxycycline boven chinolonen kon op grond van de beschikbare data niet worden vastgesteld. [90] Er zijn een klein aantal studies die verschillende behandelduren van hetzelfde middel (tetracycline, doxycycline, norfloxacin) met elkaar hebben vergeleken. Hoewel er in een aantal van deze studies een kortere feces uitscheiding (tetra, doxy) werd waargenomen, kon er in het algemeen geen behandelvoordeel worden gezien van een langere behandelduur boven een éénmalige dosering. Chinolonen waren in deze Cochrane review niet effectiever dan andere antibiotica.

Ongevoeligheid voor doxycycline en TMP-SMZ komt in endemische landen al decennia vrij veel voor, met een resistentiepercentage van gemiddeld 28% voor tetracyclines in de periode van 2011-2020, en 11% voor doxycycline in Azië. [91] Fluorochinolonresistentie wisselt in ernst over de tijd, en lijkt in de afgelopen jaren laag te zijn met een resistentiepercentage van 3% in India. Ook in Afrika was dit resistentiepercentage in de afgelopen jaren laag, hoewel Ghana een uitzondering lijkt te zijn met 40%. Azitromycine resistentie lijkt vooral in Azië, en met name in India, te worden gezien met een percentage van 4%.

Grade conclusies:

Conclusie antibiotische behandeling AID door <i>V. cholerae</i>	Kwaliteit van bewijs
Antibiotische behandeling heeft een gunstig effect op ziekte-duur, ziekte-ernst, en uitscheiding van bacteriën in de ontlasting.	Sterk [90]
In zes vergelijkende studies met tetracycline vs doxycycline (n=3) en tetracycline vs ciprofloxacin (n=3) werd geen behandelvoordeel waargenomen van een bepaald antibioticum m.b.t. ziekte-duurverkorting en ziekte-ernst.	Zeer zwak- redelijk [90]
Een eenmalige dosis azitromycine geeft mogelijk meer ziekte-duurverkorting dan een eenmalige dosis ciprofloxacin.	Zwak [90]
Er zijn geen aanwijzingen voor een gunstig effect op ziekte-duur of ziekte-ernst van een langere behandelduur in vergelijking met een éénmalige dosering van doxycycline en norfloxacin.	Zwak [90]

Andere overwegingen: Hoewel er verschillende behandelopties zijn, is er mogelijk enig behandelvoordeel van azitromycine boven ciprofloxacin. [94] Dit middel kan ook gebruikt worden door zwangeren. [92,93]

750 **Aanbevelingen:**

	Aanbeveling antibiotische behandeling AID door <i>V. cholerae</i>	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Rehydratie is de hoeksteen van de behandeling van cholera.	<i>Good practice statement</i>	-
2.	Wij raden aan om matige ernstige of ernstige diarree in de context van cholera als mogelijke oorzaak, -en afhankelijk van de achtergrond resistentie in het land van acquisitie-, aanvullend te behandelen met een éénmalige dosis azitromycine (1 g). Een éénmalige dosis ciprofloxacin (500 mg) en doxycycline (300 mg) zijn alternatieven.	Sterk	Zwak tot redelijk

751

752 **III-8 GIARDIA LAMBLIA**

753 **III-8.1 Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?**

754 **Samenvatting literatuur:** Een Cochrane review uit 2007 bevestigde de effectiviteit van behandelen
755 met de nitroimidazolen metronidazol en tinidazol bij mensen met ernstige ziekte, afgemeten aan
756 eliminatie van parasieten.[94] De in 2012 gepubliceerde update van deze review laat zien dat er door
757 de veelheid aan relatief zwakke studies met albendazol, tinidazol, metronidazol en nitazoxanide als
758 single-dose therapie geen duidelijke uitspraak kan worden gedaan over effectiviteit van single-dose
759 regimes in vergelijking met metronidazol gedurende 5-10 dagen. [95] In 2018 werd een meta-analyse
760 gepubliceerd die een significant betere curatie liet zien van metronidazol in vergelijking met
761 albendazol, i.t.t. wat eerder in de Cochrane review uit 2012 werd geopperd. [96] Tinidazol kwam in
762 deze analyse als beste behandeling naar voren op basis van doeltreffendheid, bijwerkingenprofiel en
763 behandelduur. Hoewel metronidazol in een éénmaaldaagse dosering gedurende drie dagen in één
764 studie even goede parasitologische genezing gaf als een behandeling met single-dose tinidazol [97],
765 zijn de meeste studies met metronidazol uitgevoerd met een dosering van 3dd 500 mg gedurende 5-7
766 dagen. [96] Er zijn in de periode van 2001-2012 ook vier studies uitgevoerd met nitazoxanide die
767 werden opgenomen in een meta-analyse uit 2020 over dit middel bij de behandeling van diarree. De
768 conclusie is dat een behandeling met nitazoxanide (gedurende drie dagen) een gunstig effect zou
769 hebben op symptomen en fecesradicatie in vergelijking met placebo. Drie van deze studies werden
770 echter gesponsord/uitgevoerd door de farmaceutische industrie, en in twee van deze studies ging het
771 om de behandeling van kinderen. [98]

Er is in de afgelopen jaren ook melding gemaakt van het voorkomen van metronidazol-behandeling-refractaire infecties. [99,100] Het is niet geheel duidelijk wat de oorzaak is van dit therapiefalen, maar het is waarschijnlijk dat resistentie hierbij een rol speelt. Daarnaast is het risico op therapiefalen mogelijk ook hoger bij personen met een immuunstoornis, zoals een HIV infectie, en bij stoornissen van de darmmicrobiota. Er is geen consensus over de beste behandeling na therapiefalen met nitroimidazolen, en een recente systematische review die vijf prospectieve studies, drie retrospectieve studies, zeven *case-series* en negen *case-reports* omvatte, gaf een overzicht van de enorme heterogeniteit aan gebruikte behandelmodaliteiten. [100] Een herhaalde behandeling met metronidazol na therapiefalen leek overigens niet effectief te zijn, terwijl het genezingspercentage wel hoger lag (67%) wanneer zo'n behandeling werd gecombineerd met albendazol. Quinacrine, een middel dat verwant is aan chloroquine, leek bij 89% van 179 verzamelde patiënten in deze review tot klinische genezing te leiden. Over de veiligheid van dit middel bij de behandeling van giardiasis is nog te weinig bekend, en het middel is in Nederland niet verkrijgbaar. Een aantal van de in deze review beschreven case-reports lieten zien dat (kortdurende) combinatietherapie mogelijk succesvol kan zijn. [100]

Grade conclusies:

Conclusie antibiotische behandeling AID door <i>G. lamblia</i>	Kwaliteit van bewijs
Tinidazol en metronidazol zijn werkzaam als behandeling van <i>G. lamblia</i> infecties.	Sterk [95]
Tinidazol presteert beter dan metronidazol en albendazol op het vlak van doeltreffendheid, bijwerkingenprofiel en behandelduur, en metronidazol weer beter dan albendazol.	Matig tot sterk [96]
De meeste studies met metronidazol zijn uitgevoerd met een behandelduur van vijf of zeven dagen, in een dosering van 3dd 500 mg.	-
Nitazoxanide is mogelijk ook werkzaam met betrekking tot symptoomreductie en feceseradicaatie.	Zwak [98]

Andere overwegingen: Tinidazol is in Nederland niet meer verkrijgbaar, maar het is mogelijk dat dit in de toekomst verandert. Vanwege de werkzaamheid en het gunstige bijwerkingenprofiel stelt de commissie daarom voor om dit middel te handhaven als middel van eerste keus. Zolang tinidazol niet verkrijgbaar is lijkt metronidazol in een meerdaags schema de beste behandeloptie. Omdat er geen gegevens zijn die betere uitkomsten laten zien met een zevendaags schema in vergelijking met een

vijfdaags schema, geeft de commissie de voorkeur aan een vijfdaags behandelingschema. Albendazol lijkt minder effectief dan metronidazol en is in Nederland ook niet in het vergoedingensysteem opgenomen. Nitazoxanide is in Nederland niet geregistreerd.

Aanbevelingen:

	Aanbeveling antibiotische behandeling AID door <i>G. lamblia</i>	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Voor de behandeling van <i>G. lamblia</i> infecties is tinidazol het middel van eerste keus in een éénmalige dosering van 1500 mg (po).	Sterk	Matig tot Sterk
2.	Zolang tinidazol niet in Nederland verkrijgbaar is wordt een behandeling met metronidazol geadviseerd, in een dosering van 3dd 500 mg gedurende vijf dagen.	Sterk	Sterk
3.	Recidief infecties na een behandeling met nitroimidazolen kunnen worden behandeld met een alternerend behandelingschema met albendazol en metronidazol.	Sterk	Zeer zwak

III-8 ENTAMOEBA HISTOLYTICA

III-8.1: Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

Samenvatting literatuur: Een Cochrane review uit 2019 laat zien dat er vier studies zijn gedaan, waarvan twee placebo-gecontroleerde studies met nitazoxanide, die het aannemelijk maken dat een behandeling met antibiotica effectiever is dan een placebo als het gaat om het doen verminderen van symptomen. [101] Verder lijkt tinidazol effectiever te zijn in het verminderen van symptomen dan metronidazol, terwijl het waarschijnlijk ook minder bijwerkingen heeft. In de betrokken studies werd metronidazol gegeven in een meerdaags behandelingschema van 3dd 500-750 mg gedurende 5-10 dagen. De bewijslast voor dit behandelvoordeel is echter zwak omdat die is gebaseerd op kleine studies die meer dan twintig jaar geleden zijn uitgevoerd, en die in opzet nogal van elkaar verschilden. Daarnaast werden er geen aanwijzingen gevonden voor een betere prestatie van tinidazol met betrekking tot parasitologische genezing.

Het ook door de WHO gebruikte advies om na de behandeling met een weefselamoebicide middel aanvullend nog een behandeling met een contactamoebicide middel te geven was tot 2019 vooral gebaseerd op de aanname dat dergelijke combinatietherapie beter was dan een enkelvoudige behandeling met een weefselamoebicide middel. Daarnaast is met zowel diloxanide furoaat als het

815 slecht resorbeerbare aminoglycoside paromomycine in het verleden wel ervaring opgedaan om deze
816 reden. [102,103]

817 In de hierboven genoemde meta-analyse uit 2019 werd de werking van dergelijke combinatietherapie
818 nu voor het eerst gereviseerd. De conclusie dat combinatietherapie beter presteert met betrekking tot
819 parasitologische genezing is gebaseerd op drie studies die (drie verschillende) combinatietherapieën
820 (metronidazol + óf furazolidone, diiodohydroxyquinoline, óf diloxanidefuroaat) met metronidazol
821 alléén vergeleken, en vier studies die (andere) combinatietherapieën met monotherapie anders dan
822 metronidazol vergeleken. Door de aanzienlijke heterogeniteit in opzet en middelen is de bewijskracht
823 hiervoor wel zwak. Er wordt ook gesuggereerd dat er een effect is op klinische genezing, maar de
824 bewijslast hiervoor is nog zwakker. Voor deze meta-analyse waren geen kwalificerende studies
825 beschikbaar met clioquinol en paromomycine, maar dus wel één studie met een ander quinoline dan
826 clioquinol (diiodohydroxyquinoline). Hoewel er nu dus wel aanwijzingen zijn dat combinatietherapie
827 zin heeft, kan op basis van de beschikbare, maar uiterst heterogene gegevens geen uitspraak worden
828 gedaan over wat het optimale contactamoebicide middel zou kunnen zijn.

829 **Grade conclusies:**

Conclusie antibiotische behandeling AID door <i>E. histolytica</i>	Kwaliteit van bewijs
Voor <i>E. histolytica</i> is een weefselamoebicide behandeling met antibiotica waarschijnlijk effectiever dan placebo met betrekking tot symptoomvermindering.	Zwak [101]
Tinidazol 1dd 2 g gedurende drie dagen geeft mogelijk meer symptoomreductie en minder bijwerkingen dan metronidazol 3dd 500-750 mg gedurende 5-10 dagen.	Zwak [101]
Combinatietherapie (de combinatie van metronidazol gevolgd door een intraluminale behandeling) met het quinoline diiodohydroxyquinoline of met diloxanide-furoaat leidt mogelijk tot betere parasitaire genezing.	Zwak [101]
Er zijn geen vergelijkende studies gedaan naar de werking van intraluminale behandeling met het quinoline clioquinol en paromomycine.	-

830

831 **Andere overwegingen:** Hoewel er een behandelvoordeel lijkt te zijn voor tinidazol ten opzichte van
832 metronidazol is de bewijslast hiervoor zwak. Ook het bijwerkingenprofiel van tinidazol lijkt gunstiger
833 te zijn. Het middel in Nederland niet meer verkrijgbaar, maar dit zou in de toekomst wel kunnen
834 veranderen.

Er zijn aanwijzingen voor het nut van een aanvullende behandeling van intraluminaal (cyste-) dragerschap ('combinatietherapie'), maar het is op basis van de betreffende Cochrane review niet mogelijk om een specifieke keuze te maken uit de geteste middelen. Daarnaast zijn alle in de Cochrane review beschreven middelen, inclusief diloxanide furoaat, in Nederland niet verkrijgbaar. Paromomycine is wel verkrijgbaar, zij het alleen op artsenverklaring. Clioquinol moet oraal als suspensie worden toegediend en hiervoor bestaat een Formularium Nederlandse Apothekers (FNA) bereidingsvoorschrift. Het middel heeft een discutabel bijwerkingen profiel (zie discussie *Dientamoeba fragilis*). [104]

Aanbevelingen:

	Aanbeveling antibiotische behandeling AID door <i>E. histolytica</i>	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	De weefselbehandeling van eerste keus voor een <i>E. histolytica</i> infectie zou volgens de commissie tinidazol moeten zijn, in een dosering van 1dd 2 g gedurende drie dagen.	Sterk	Zwak
2.	In afwezigheid van tinidazol adviseert de commissie om te behandelen met metronidazol in een dosering van 3dd 750 mg gedurende vijf dagen.	Sterk	Zwak
3.	Een weefsel-amoebicide behandeling moet gevolgd worden door een contact- (of intraluminaal) amoebicide behandeling.	Sterk	Zwak
4.	De middelen die hiervoor kunnen worden gebruikt zijn, afhankelijk van de verkrijgbaarheid in de lokale praktijk, paromomycine (3dd 500 mg gedurende zeven dagen) of clioquinol suspensie (magistrale bereiding: 3dd 250 mg (FNA 100 mg/ml) gedurende zeven dagen.	Sterk	Zeer zwak

III-10 CRYPTOSPORIDIA

III-10.1: Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

Samenvatting literatuur: Ziekte door *cryptosporidia* heeft bij immunocompetente personen vaak een mild beloop met spontaan herstel binnen enkele weken. Een meta-analyse over de werking van nitazoxanide bij diarree uit 2020 vond vijf gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies over de behandeling van cryptosporidiosis, en de conclusie was dat er een gunstig effect leek te zijn van

nitazoxanide op het klinisch herstel. Tegelijkertijd werd er echter geen significante parasitologische respons gezien. [98] Het lijkt wel van belang om te vermelden dat twee van de geïnccludeerde studies geen behandel-effect konden vaststellen, en dat van de overige drie studies er twee door de farmaceutische industrie werden gesponsord (nitazoxanide 2dd 500 mg gedurende 3 dagen). [105,106] De overblijvende studie was een studie bij HIV-negatieve kinderen met persisterende diarree in Zambia. [107]

Bij immuun-gecompromitteerde personen, en met name bij personen met een HIV-infectie met een CD4 getal $<150 \times 10^9$, kan ernstige, levensbedreigende diarree ontstaan met dehydratie en gewichtsverlies. Een Cochrane review liet zien dat er onvoldoende bewijs is voor effectiviteit van elke antibiotische behandeling, inclusief paromomycine en nitazoxanide, voor deze groep, en dit gold ook voor langdurige behandelingen van een maand of langer. [108] De hoeksteen van behandeling bestaat dan ook uit immuunrestitutie met antiretrovirale therapie en aanvullende symptomatische behandeling.

Grade conclusies:

Conclusie antibiotische behandeling AID door <i>cryptosporidia</i>	Kwaliteit van bewijs
Behandeling van immuuncompetente personen met nitazoxanide heeft mogelijk een effect op symptomen.	Zwak [98]
Behandeling van immuun-gecompromitteerde personen met nitazoxanide en paromomycine heeft geen effect laten zien op feces-eradica-tie, en ook niet op symptoomreductie.	Redelijk [108]

Overige overwegingen: Nitazoxanide is in Nederland niet geregistreerd.

Aanbevelingen:

	Aanbeveling antibiotische behandeling AID door <i>cryptosporidia</i>	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Acute cryptosporidiose bij een immuuncompetente persoon behoeft geen antibiotische behandeling.	Zwak	Ze-er zwak
2.	Bij ernstige infecties en/of chronische infecties bij immuuncompetente personen kan, als het middel beschikbaar is, behandeld worden met nitazoxanide in een dosering van 2dd 500 mg gedurende drie dagen.	Zwak	Zwak

3.	Bij immuungecompromitteerde patiënten, en met name personen met een laag CD4 getal, lijkt antibiotisch behandelen geen zin te hebben, en wij raden dit daarom af.	Sterk	Zwak
----	---	-------	------

868

869 cIII-11 CYSTOISOSPORA (VOORHEEN ISOSPORA)

870 III-11.1: Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

871 **Samenvatting literatuur:** Ziekte door *Cystocisospora belli* heeft bij immuuncompetente personen over
872 het algemeen een *self-limiting* karakter. Bij personen met een ernstige immuunstoornis en met name
873 bij personen met een HIV-infectie met slechte cellulaire immuniteit kenmerkt ziekte zich door
874 chronische diarree met systemische verschijnselen. Een gerandomiseerde studie bij 42 patiënten met
875 AIDS en chronische diarree door cystoisospora en cyclospora in Haïti, liet zien dat behandeling met
876 TMP-SMZ in een dosering van 2dd 960 mg gedurende zeven dagen en met ciprofloxacin in een
877 dosering van 2dd 500 mg gedurende zeven dagen beide tot symptoomreductie leidden bij bijna alle
878 patiënten met cystoisospora- (n=22), of cyclospora infecties (n=20). [109] Er leek bij beide verwekkers
879 een behandelvoordeel van TMP-SMZ te bestaan met betrekking tot de snelheid waarmee
880 symptoomreductie werd bereikt. Vrijwel alle patiënten in beide behandelgroepen hadden na één week
881 geen parasieten meer in de ontlasting, en na het instellen van secundaire profylaxe met TMP-SMZ en
882 ciprofloxacin werden geen recidieven gezien. De relapse-frequentie is bij infecties die níet met
883 secundaire profylaxe worden behandeld hoog zolang het CD4 getal laag is. [110,111] In een meta-
884 analyse over de werking van nitazoxanide bij diarree kon één studie worden geïnccludeerd waarin
885 personen met cystoisospora infecties participeerden, en in die studie werd geen effect gezien van
886 nitazoxanide op symptomen. [98]

887 **Grade conclusies:**

Conclusie antibiotische behandeling AID door <i>cystosopora</i>	Kwaliteit van bewijs
Bij personen in Haïti met AIDS en chronische cystoisosporidiosis of cyclosporidiosis leidde een behandeling met zowel TMP-SMZ als ciprofloxacin tot duidelijke symptoomreductie bij infecties met beide verwekkers.	Redelijk [109]
TMP-SMZ 2dd 960 mg gedurende zeven dagen leidde mogelijk vaker tot afname van de ernst van diarree dan ciprofloxacin in een dosering van 2dd 500 mg gedurende zeven dagen.	Zwak [109]

Secundaire profylaxe met TMP-SMZ en ciprofloxacin waren effectief in het voorkomen van recidieven.	Sterk [109]
--	----------------

888

889 Aanbevelingen:

	Aanbeveling antibiotische behandeling AID door <i>cystoisopora</i>	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Infecties bij immunocompetente personen behoeven geen antibiotische behandeling.	<i>Good practice statement</i>	-
2.	Bij immunogecompromiteerde patiënten zoals personen met een HIV infectie met een laag CD4 getal, raden wij aan om te behandelen met TMP-SMZ 2dd 960 mg gedurende zeven dagen.	Sterk	Redelijk
3.	In geval van sulfa overgevoeligheid, kan worden gekozen voor ciprofloxacin 2dd 500 mg gedurende zeven dagen.	Sterk	Redelijk
4.	Bij personen met een HIV infectie is het advies om secundaire profylaxe voor te schrijven zolang het CD4 getal $< 150 \times 10^6/l$ is, met TMP-SMZ 3x/wk 960 mg (po) OF ciprofloxacin 3x/wk 500 mg (po)	Sterk	Sterk

890

891 III-12 CYCLOSPORA

892 III-12.1: Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

893 **Samenvatting literatuur:** *Cyclospora* kunnen bij immunocompetente personen ziekte veroorzaken en
894 zijn ook potentiële verwekkers van AID bij reizigers. Bij immunogecompromiteerde personen, zoals
895 bij patiënten met een HIV infectie met een slechte afweer, is de relapsefrequentie hoog. [112-114]
896 Voorheen werd aangenomen dat langdurige behandeling (10-14 dagen) nodig was. [113] Een
897 gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij veertig immunocompetente reizigers en expats
898 in Nepal liet een behandelvoordeel zien van TMP-SMZ in een dosering van 2dd 960 mg gedurende 7-
899 10 dagen ten opzichte van placebo, met betrekking tot klachtenvermindering en parasitaire eradicatie.

[115] Daarnaast liet een gerandomiseerde studie met 42 patiënten met AIDS en chronische diarree door cystoisospora of cyclospora in Haïti zien dat behandeling met TMP-SMZ in een dosering van 2dd 960 mg gedurende zeven dagen en met ciprofloxacin in een dosering van 2dd 500 mg gedurende zeven dagen beide tot symptoomreductie leidden bij bijna alle patiënten met cystoisospora- (n=22), of cyclospora infecties (n=20; zie ook IV-10, *Cystoisospora*). Er leek bij beide verwekkers in deze studie een behandelvoordeel van TMP-SMZ te bestaan met betrekking tot de snelheid waarmee symptoomreductie werd bereikt. [109] Vrijwel alle patiënten in beide behandelgroepen hadden na één week geen parasieten meer in de ontlasting. In dezelfde trial werden na het instellen van secundaire profylaxe met TMP-SMZ en ciprofloxacin geen recidieven gezien, op één infectie met *cyclospora* na tijdens secundaire profylaxe met ciprofloxacin.

Grade conclusie:

Conclusie antibiotische behandeling AID door <i>cyclospora</i>	Kwaliteit van bewijs
Bij immuuncompetente reizigers en expats in Nepal presteerde een behandeling met TMP-SMZ in een dosering van 2dd 960 mg gedurende 7-10 dagen beter dan placebo met betrekking tot klachtenvermindering en fecesradicatie.	Redelijk [115]
Bij personen met AIDS en chronische cystoisosporidiosis of cyclosporidiosis in Haïti leidde een behandeling met zowel TMP-SMZ als ciprofloxacin tot duidelijke symptoomreductie bij infecties met beide verwekkers.	Redelijk [109]
TMP-SMZ 2dd 960 mg gedurende zeven dagen leidde mogelijk vaker tot afname van de ernst van diarree dan ciprofloxacin in een dosering van 2dd 500 mg gedurende zeven dagen.	Zwak [109]
Secundaire profylaxe met TMP-SMZ en ciprofloxacin waren effectief in het voorkomen van recidieven.	Sterk [109]

Andere overwegingen: Omdat er geen vergelijkende studies voorhanden zijn die het aannemelijk maken dat een 10-daagse behandeling beter is dan een 7-daagse, geeft de commissie er de voorkeur aan om de kortst mogelijke behandeling te adviseren.

Aanbevelingen:

Aanbeveling antibiotische behandeling AID door <i>cyclospora</i>	Kracht	Kwaliteit van bewijs

1.	Immuuncompetente personen met AID door cyclospora EN immuungecompromitteerde personen met (chronische) cyclosporidiosis kunnen worden behandeld met TMP-SMZ 2dd 960 mg gedurende zeven dagen.	Sterk	Redelijk
2.	Ciprofloxacin is goed alternatief voor TMP-SMZ, in geval van sulfa-overgevoeligheid.	Sterk	Redelijk
3.	Aangeraden wordt om personen met een HIV infectie secundaire profylaxe te geven met TMP-SMZ 1dd 480 mg zolang het CD4 getal $<150 \times 10^6/l$.	Sterk	Sterk

916

917 III-13 DIENTABMOEBA FRAGILIS

918 III-13.1: Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

919 **Samenvatting literatuur:** *D. fragilis* lijkt in vitro gevoelig te zijn voor nitroimidazolen zoals
920 metronidazol. [116] Er is één gerandomiseerde studie die bij een groep met voornamelijk volwassenen
921 met een *D. fragilis* infectie behandeling met metronidazol en een éénmalige dosering van ornidazol
922 met elkaar vergeleek, waarbij het laatste middel betere resultaten liet zien wat betreft feces-eradicatie
923 en symptoomvermindering. [117] In een retrospectieve studie bij kinderen met een chronisch
924 symptomatische infectie werden 27 kinderen met clioquinol behandeld (15 mg/kg gedurende 5-7
925 dagen) en 16 met een nitro-imidazol (metronidazol of tinidazol). In de groep die behandeld werd met
926 clioquinol leidde dit bij 22/27 (81%) tot feces eradicatie, en in de groep die behandeld werd met nitro-
927 imidazolen was dit het geval voor 11/16 (69%) van de kinderen. Bij kinderen bij wie feceseradicatie
928 werd bereikt hadden respectievelijk 86 en 72% van de kinderen minder buikklachten. [118] Bij 2/10
929 kinderen bij wie geen feceseradicatie werd bereikt, trad wel klachtenvermindering op. In een kleine,
930 niet gecontroleerde studie bij kinderen met onder meer acute diarree leek de behandeling met
931 paromomycine effectief te zijn, zowel wat betreft parasitologische eradicatie (80%) als symptoom
932 reductie (87%). [119] In een studie uit 1967 leek de effectiviteit van behandeling bij kinderen 93% te
933 zijn met paromomycine in een dosering van 25-35 mg/kg per dag gedurende 7 dagen, gemeten twee
934 weken na het beëindigen van de kuur. [120] Bij volwassenen was een kuur van 1.75 g per dag, verdeeld
935 over vier doses gedurende 5 dagen 100% effectief. Tenslotte is het belangrijk om te vermelden dat een
936 Nederlandse retrospectieve cohortstudie onder personen met *D. fragilis* in de ontlasting na een reis
937 naar een tropisch land, en bij wie zowel een uitgangsfeces-monster als een follow-up-monster
938 beschikbaar was, trekt de plaats van feceseradicatie als behandeldoel in twijfel, omdat bij 41% van de
939 onbehandelde patiënten *D. fragilis* spontaan uit de ontlasting verdween. [121]

940 **Grade conclusies:**

Conclusie antibiotische behandeling AID door <i>D. fragilis</i>	Kwaliteit van bewijs
Er zijn geen placebo-gecontroleerde studies over behandeling van <i>D. fragilis</i> infecties verricht.	-
Drie retrospectieve studies bij kinderen met een symptomatische <i>D. fragilis</i> infectie laten een mogelijk gunstig effect zien van behandeling met clioquinol en paromomycine op fecesradicatie en symptoomvermindering.	Zeer zwak [118-120]

941

942 **Andere overwegingen:** Over de pathogeniciteit van *D. fragilis* bestaat geen consensus. Er zijn wel
 943 aanwijzingen dat bepaalde typen intestinale ziekte veroorzaken bij kinderen en volwassenen [122-
 944 126], maar er zijn ook studies die dit lijken tegen te spreken. In een Nederlandse case-control studie
 945 naar gastroenteritis en verwekkers uitgevoerd door het RIVM werd in de controle groep bijvoorbeeld
 946 vaker *D. fragilis* gevonden dan in de groep met intestinale klachten. [127] Ook in een recentere studie
 947 naar de performance van multiplex real-time PCR voor intestinale protozoa bij kinderen verdwenen de
 948 klachten bij behandelde en onbehandelde patiënten met een positieve PCR voor *D. fragilis*. [128] In
 949 verband met de onduidelijkheid over pathogeniciteit wordt in de regel geadviseerd alleen te
 950 behandelen wanneer klachten langer dan één week bestaan, en een infectie met andere pathogene
 951 darmparasieten is uitgesloten. Dit is ook het standpunt van de commissie.

952 Op basis van de beperkte beschikbare literatuur kan zo nodig gekozen worden voor behandeling met
 953 clioquinol of paromomycine. Paromomycine is echter alleen met een artsverklaring verkrijgbaar, en
 954 clioquinol alleen als magistrale bereiding. Dit laatste middel werd in 1985 van de markt gehaald
 955 vanwege het risico op neurotoxische bijwerkingen en in Nederland werd het orale gebruik in de jaren
 956 '90 expliciet ontraden. Desondanks nam het aantal gemelde bijwerkingen in de afgelopen jaren toe.
 957 De gemelde bijwerkingen suggereren dat neurologische klachten al kunnen optreden bij een lage
 958 dosering, en bij kortdurend gebruik. [104] Dit is in tegenspraak met wat op basis van oude studies van
 959 de Apotheek Kennisbank en de NHG een verondersteld veilige (cumulatieve) dosis lijkt te zijn, namelijk
 960 1dd 750 mg gedurende maximaal 10 dagen en 3dd 250 mg gedurende 10 dagen, met de mogelijkheid
 961 om een kuur te herhalen na een tussenliggende periode van minimaal 2 maanden. Ook in de
 962 internationale literatuur wordt gemeld dat complicaties voornamelijk gezien worden bij accumulatie
 963 van clioquinol bij langdurig gebruik (maanden of jaren), of bij het toedienen van hoge doseringen in
 964 korte tijd. [129] Hoewel er dus geen eenduidige conclusie kan worden getrokken, lijkt voorzichtigheid
 965 met betrekking tot behandeling met clioquinol geboden.

De commissie is van mening dat in afwezigheid van bewijskracht voor een behandelvoordeel van clioquinol er een goede reden is om, als er een behandelindicatie lijkt te bestaan, eerst te kiezen voor paromomycine. Afhankelijk van de lokale beschikbaarheid van middelen kan ook worden gekozen voor clioquinol, waarbij de patiënt dan geïnstrueerd moet worden over de mogelijkheid van het optreden van neurotoxische bijwerkingen.

Aanbevelingen:

	Aanbeveling antibiotische behandeling AID door <i>D. fragilis</i>	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Terughoudendheid met betrekking tot antibiotische behandeling van <i>D. fragilis</i> infectie is geboden.	<i>Good practice statement</i>	-
2.	Wanneer op klinische gronden toch wordt besloten om een antibiotische behandeling voor <i>D. fragilis</i> in te stellen, is paromomycine waarschijnlijk het middel van eerste keus. De aanbevolen dosering is 3dd 500 mg gedurende zeven dagen.	Sterk	Zeer zwak
3.	In het geval dat paromomycine lokaal niet beschikbaar is, kan ook een behandeling met clioquinol suspensie FNA worden gegeven. De aanbevolen dosering is 3dd 250 mg gedurende tien dagen.	Sterk	Zeer zwak
4.	Om accumulatie en neurotoxiciteit te voorkomen wordt aanbevolen het gebruik van clioquinol te beperken tot maximaal drie kuren per jaar, en met het respecteren van een periode van twee maanden tussen de kuren.	<i>Good practice statement</i>	-
5.	Metronidazol is een alternatief voor paromomycine en clioquinol indien beide middelen niet beschikbaar zijn. De aanbevolen dosering is 3dd 500 mg gedurende tien dagen.	Zwak	Zeer zwak

III-14 BLASTOCYSTIS SPP.

III-14.1: Welke antimicrobiële therapie kan het beste worden gebruikt?

Overzicht literatuur: Hoewel metronidazol het vaakst wordt genoemd als behandeling voor een *Blastocystis* infectie, lijkt eradicatie van parasieten met dit middel niet gegarandeerd te zijn. Er is slechts één placebo-gecontroleerde studie met metronidazol die concludeert dat metronidazol klinisch

en parasitologisch vaak effectief is, en dat symptoomvermindering is geassocieerd met parasitaire genezing. [130] TMP-SMZ lijkt een mogelijk alternatief te zijn voor metronidazol, maar er is maar één niet-gecontroleerde studie met voornamelijk kinderen die dit suggereert op grond van symptoomvermindering en feceseradicaie. [131] Een Nederlandse retrospectieve cohortstudie vond dat behandeling met paromomycine vaker tot parasitologische genezing leidde dan behandeling met clioquinol of metronidazol. [121] Er zijn geen vergelijkende studies voorhanden die paromomycine en metronidazol met elkaar hebben vergeleken, en ook geen studies die verschillende doseringen metronidazol hebben bestudeerd. Een meta-analyse uit 2020 over de werking van nitazoxanide op diarree includeerde twee studies waarin een gunstig effect zou zijn gezien van nitazoxanide op symptomen en parasitaire genezing, maar beide studies werden gesponsord door de farmaceutische industrie. [98]

Grade conclusies:

Conclusie antibiotische behandeling AID door <i>blastocystis</i> spp.	Kwaliteit van bewijs
Een behandeling met metronidazol kan mogelijk tot symptoomvermindering leiden.	Zwak [130]
Een behandeling met TMP-SMZ kan mogelijk tot symptoomvermindering en feceseradicaie leiden.	Zeer zwak [131]
Een behandeling met paromomycine kan mogelijk, beter dan metronidazol en clioquinol, parasitologische genezing geven.	Zeer zwak [121]
Een behandeling met nitazoxanide kan mogelijk tot symptoomvermindering en feceseradicaie leiden.	Zwak [98]

Andere overwegingen: Er bestaat internationaal geen consensus over de pathogeniciteit van *Blastocystis* spp.. Ook Nederlands onderzoek vond geen duidelijke relatie tussen klachten en aanwezigheid van parasieten in de ontlasting: in een studie bij kinderen leek co-infectie met *D. fragilis* veel voor te komen en kon geen verschil gevonden worden in klachten tussen kinderen met en zonder positieve PCR voor intestinale parasieten. [128] In een door het RIVM uitgevoerde case-control studie naar gastroenteritis en verwekkers liet zien dat er bij volwassenen in de controlegroep vaker *Blastocystis* spp. werden gedetecteerd dan in de groep met intestinale klachten. [127] Voor de beperkingen rondom het gebruik van paromomycine en clioquinol: zie 'andere overwegingen' bij IV-12 (*D. fragilis*). In afwezigheid van voldoende bewijslast voor pathogeniciteit en consensus over of en hoe er behandeld zou moeten worden is de commissie van mening dat ten aanzien van een eventuele

antibiotische behandeling terughoudendheid op zijn plaats is. Bij persisterende klachten waarvoor geen andere oorzaak kan worden gevonden kan een behandeling worden overwogen. Metronidazol lijkt vanwege de uitgebreide ervaring met dit middel en het voorschrijfgemak het middel van eerste keus te zijn. De commissie raadt aan om dit middel voor te schrijven in een dosering die ook voor andere pathogenen wordt gebruikt, namelijk 3dd 500 mg, gedurende 10 dagen. Een behandeling met paromomyine kan als alternatieve behandeling worden ingezet (alleen op artsenverklaring verkrijgbaar). Nitazoxanide is in Nederland niet geregistreerd.

Aanbevelingen:

	Aanbeveling beste antibiotische behandeling AID door <i>blastocystis</i> spp.	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Terughoudendheid met betrekking tot antibiotische behandeling van <i>B. hominis</i> infecties is geboden.	<i>Good practice statement</i>	-
2.	Antibiotische behandeling kan worden overwogen als er sprake is van langdurige klachten die niet verklaard kan worden door andere oorzaken.	<i>Good practice statement</i>	-
3.	Indien toch behandeld wordt: metronidazol wordt aangeraden als middel van eerste keuze in een dosering van 3dd 500 mg gedurende tien dagen.	Zwak	Zwak
4.	Als 2 ^e keus kan behandeling met paromomycine worden gegeven in een dosering van 3dd 500 mg gedurende zeven dagen. Dit middel is alleen met artsenverklaring verkrijgbaar.	Zwak	Zeer zwak

IV Clostridioides difficile infectie (CDI)

IV.1 Gehanteerde definities en kosten

In dit hoofdstuk hanteren we de definities zoals beschreven in Tabel IV.1.1, en deze zijn gebaseerd op de ESCMID-definities. [132,133]

Tabel IV.1.1: CDI definities

<i>Clostridioides difficile</i> infectie (CDI) Een ziektebeeld gekenmerkt door diarree, al dan niet gepaard gaande met andere abdominale symptomen (buikpijn, krampen, misselijkheid), koorts en/of pseudomembraneuze colitis, in combinatie met microbiologisch bewijs van een <i>C. difficile</i> infectie, en zonder andere oorzaak van diarree. Bij fulminante CDI met ileus kan diarree ontbreken. Als microbiologisch bewijs geldt het aantonen van vrije toxines in feces door middel van enzym immunoassay (EIA), een positieve toxigene <i>C. difficile</i> kweek, of een positieve toxine A/B gen PCR, bij voorkeur met een lage cyclusdrempelwaarde (Ct-waarde). PCR-detectie van toxigene <i>C. difficile</i> alléén kan resulteren in een onterechte CDI diagnose. Om de positieve voorspellende waarde van de diagnostiek te vergroten wordt een tweetraps algoritme aanbevolen, waarin een positieve <i>C. difficile</i> PCR wordt gevolgd door een bevestigingstest, zoals hierboven genoemd bij microbiologisch bewijs.
Remissie (initiële klinische reactie op therapie) In de literatuur wordt de initiële klinische reactie vaak aangeduid als <i>clinical cure</i>, maar in deze richtlijn zullen wij de term 'remissie' gebruiken. In werkelijkheid zijn de meeste patiënten voor wie de term remissie wordt gebruikt in aansluiting op een behandeling niet volledig vrij van klachten/symptomen omdat klachten geleidelijk verbeteren. Wanneer geen remissie optreedt moet de diagnose CDI worden heroverwogen.
Recidief CDI Dit is een duidelijke toename van klachten na een aanvankelijke remissie. Om te kunnen voldoen aan de epidemiologische definitie moet een recidief binnen acht weken na de laatste

ziekte episode optreden. Hoewel de meeste recidieven inderdaad binnen een periode van acht weken optreden, lijkt er ook ná die periode nog een verhoogde kans te bestaan op het ontstaan van een recidief. Om deze reden houden we voor het bepalen van een vervolgbehandeling niet een periode van acht weken, maar van zes maanden aan. Binnen deze periode moet ter bevestiging van de diagnose altijd opnieuw fecesonderzoek gedaan worden zoals beschreven bij de definiëring van CDI, hierboven.

Genezing (blijvende klinische genezing)

Met 'genezing' duiden we in deze richtlijn aan wat in de literatuur *global clinical cure of sustained clinical cure* wordt genoemd, en hetgeen 'remissie zonder recidieven' inhoudt. Genezing hoeft niet te worden bevestigd met een negatieve diagnostische test.

Ernstige CDI

Een infectie wordt als 'ernstige CI' bestempeld als er naast diarree ook systemische verschijnselen optreden. Deze verschijnselen kunnen bestaan uit: koorts (kernlichaamstemperatuur $>38^{\circ}\text{C}$), significante leukocytose ($>15 \times 10^9/\text{l}$), en een stijging van het serum creatinine ($>50\%$ boven de uitgangswaarde). Andere tekenen van ernstige CDI zijn: uitzetting van de dikke darm bij beeldvormend onderzoek, peri-colonische vetinfiltratie, en wandverdikking van het colon.

Ernstig gecompliceerde of fulminante CDI

Deze ziekte-toestand wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van één van de volgende tekenen van ziekte die aan CDI moeten kunnen worden toegeschreven: hypotensie, septische shock, een verhoogde serum lactaatconcentratie, ileus, toxisch megacolon, darmperforatie of een snelle verslechtering van de patiënt (fulminant beloop).

Recidiverende CDI

CDI die verloopt met remissies ondanks adequate behandeling.

Kosten: Met betrekking tot de kosten van antimicrobiële middelen in Nederland werd, daar waar nodig geacht, de volgende bron gehanteerd:

Tabel IV.1.2 Prijzen in Nederland (<https://www.medicijnkosten.nl>, 7 maart 2023)

Middel	Totaal aantal	Kosten per gift (€)	Totaal (€)
Metronidazol tab 500 mg	30 tabletten	0,31	9,30
Vancomycine caps 250 mg	40 tabletten	10,31	412,40
Vancomycine oplossing 125 mg uit 500 mg flacon	10 flacons	7,17	71,17
Fidaxomicine tab 200 mg	20 tabletten	83,56	1671,20
Bezlotoxumab 10 mg/kg	1 infusie	3448,13	3448,13
Fecessuspensie voor FMT	1 infusie	1050	1050

IV-2: Moet het uitlokkende antibioticum worden gestopt?

Samenvatting literatuur: In een Nederlandse multicenter case-control studie (n=337) was het risico op CDI verhoogd tot drie maanden na het stoppen van antibiotische behandeling: meer dan zesvoudig verhoogd in de eerste maand, en een OR van 2.72 (95% CI 1.20–6.15) in maand één tot en met maand drie. [134] Subgroep analyse van twee Noord-Amerikaanse en Europese fase-3 *randomized controlled trials* (RCTs) over fidaxomicine laat zien dat gelijktijdig antibiotica gebruik (in deze studies bij 28% van de patiënten) geassocieerd is met minder remissie, minder blijvende genezing, en een langere duur van diarree (84% versus 93%; 66% versus 75%; 97 versus 54 uur). [135] In een subgroep van een observationeel cohort resulteerde alleen het stoppen van antibiotica in remissie in 135 van de 154 patiënten. [136] Hierbij moet opgemerkt worden dat slechts 63% van de 898 patiënten in het totale cohort een positieve toxine test hadden, waarbij het onduidelijk is hoe de verhouding in genoemde subgroep lag.

Grade conclusies:

Conclusie stoppen uitlokkende antibioticum bij CDI	Kwaliteit van bewijs
Gelijktijdig gebruik van antibiotica tijdens de CDI-behandeling is geassocieerd met minder remissie, minder blijvende genezing, en een langere duur van diarree.	Zeer zwak [135]
In een subgroep van een observationeel cohort resulteerde alleen het stoppen van antibiotica in remissie in 135 van de 154 patiënten.	Zeer zwak [136]

Een gepoolde subgroep analyse van twee RCTs met fidaxomicine liet zien dat non-CDI antibioticagebruik tijdens een CDI behandeling geassocieerd is met minder remissie, minder genezing en een langere duur van diarree.	Zeer zwak [135]
---	--------------------

1040

1041 **Andere overwegingen:** Hoewel de bewijslast voor een advies om het uitlokkende antibioticum te
 1042 stoppen gering is, is de commissie van mening dat het waarschijnlijk is dat deze maatregel een
 1043 belangrijk onderdeel van de behandeling van CDI is, mits mogelijk.

1044 **Aanbevelingen:**

	Aanbeveling stoppen uitlokkende antibioticum bij CDI	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Stop zo mogelijk het uitlokkende antibioticum.	<i>Good practice statement</i>	-

1045

1046 **IV-3: Wat is de beste antibiotische behandeling voor een eerste, ongecompliceerde CDI?**

1047 **Samenvatting literatuur:** Twee van de drie RCTs die fidaxomicine en vancomycine vergeleken lieten
 1048 een positief resultaat zien voor genezing in het voordeel van fidaxomicine, terwijl een derde Japanse
 1049 studie geen verschil liet zien. [137-139] De laatstgenoemde studie had echter een aanzienlijke *loss to*
 1050 *follow-up*. Gepoolde analyse van de drie trials leverde een recidiefkans op van 16% voor fidaxomicine
 1051 en 26% voor vancomycine (RR 0.61; 95%CI 0.47-0.81), bij een gelijkwaardige initiële remissie van 87%
 1052 en 84% (RR 1.03; 95%CI 0.98-1.09). [132] Er zijn geen vergelijkende studies verricht over fidaxomicine
 1053 en metronidazol, maar gepoolde analyse van RCTs met metronidazol en vancomycine in
 1054 behandelarmen laat zien dat metronidazol resulteert in een 9% lagere kans op remissie (initiële
 1055 genezing) dan vancomycine: 78% versus 87% (RR 0.90; 95%CI 0.84-0.96). [132, 140-143] Het verschil is
 1056 daarbij meer uitgesproken in ernstige CDI en minder in milde CDI. [142,143] Er is geen verschil in
 1057 recidieven tussen metronidazol en vancomycine: 17% versus 18%.

1058 Met betrekking tot de dosering van vancomycine lijkt er onvoldoende bewijs te zijn om hoger te
 1059 doseren dan 4dd 125 mg: een RCT gepubliceerd in 1989 vond geen significant verschil in respons op
 1060 therapie tussen een dosering van 4dd 125 mg versus 4dd 500 mg. [141] Verder wordt vancomycine
 1061 nagenoeg niet opgenomen in het maagdarmkanaal, waardoor de fecale concentraties tijdens
 1062 behandeling zeer hoog zijn, namelijk in het slechtste geval ongeveer 15x boven de MIC₉₀ op dag 1, en
 1063 voor grootse overige gedeelte van de therapie zo'n 500-1000 keer hierboven. [140]

1064 **Grade conclusies:**

Conclusie antibiotische behandeling eerste, ongecompliceerde CDI	Kwaliteit van bewijs
Metronidazol geeft een 9% lagere kans op remissie dan vancomycine. Het verschil tussen deze middelen is daarbij meer uitgesproken bij ernstige CDI.	Matig [132, 140-143]
De kans op remissie is bij behandeling met vancomycine en fidaxomicine gelijk.	Sterk [132, 137-139]
De absolute risico reductie van recidief door behandeling met fidaxomicine is 10% ten opzichte van vancomycine.	Matig [132, 137-139]
Een vancomycine dosis van 4dd 125 mg (po) is waarschijnlijk even effectief als 4dd 250 mg.	Zwak [141]

1065

1066 **Andere overwegingen:** Inmiddels adviseren de ESCMID en IDSA/SHEA fidaxomicine als eerste keus
1067 middel bij de behandeling van een eerste CDI, en beschouwen zij vancomycine als een geschikt
1068 alternatief. [132,144] Metronidazol wordt alleen als optie gezien als toegang tot de eerste keus
1069 middelen beperkt is. De richtlijn van de *American College of Gastroenterology* (ACG) spreekt geen
1070 voorkeur uit voor fidaxomicine of vancomycine, en laat daarbij ruimte voor metronidazol bij niet
1071 ernstige CDI in jongere poliklinische patiënten met minimale co-morbiditeit, vooral in situaties waarbij
1072 kosten een rol spelen. [145] Hoewel de ESCMID geen economische afwegingen maakt, moet bij het
1073 samenstellen van een voorschrijfadvis in Nederland rekening worden gehouden met de hoge kosten
1074 van fidaxomicine en de zeer lage kosten van metronidazol. [132] Bij de kosten-baten analyse spelen
1075 uiteraard wel de hoge kosten van een ziekenhuisopname in geval van therapiefalen of een recidief CDI
1076 een rol. [146] Er zijn wel kosteneffectiviteit studies naar de behandeling van CDI gedaan, maar deze
1077 werden veelal gesponsord of (mee-) geschreven door farmaceutische bedrijven. [132] In deze studies
1078 werden zowel vancomycine, fidaxomicine, bezlotoxumab en fecale microbiota transplantatie (FMT)
1079 beschreven als kosteneffectief, echter, het bereiken van kosteneffectiviteit werd in grote mate
1080 bepaald door de *willingness-to-pay threshold*.

1081 Hoewel de recidiefkans tijdens behandeling met fidaxomicine dus lager lijkt te zijn dan die van
1082 behandeling met vancomycine, heeft de commissie gekozen voor een advies met gestratificeerde
1083 toepassing van vancomycine en fidaxomicine, waarin het gebruik van fidaxomicine bij een eerste CDI

beperkt wordt tot patiëntgroepen waarvoor de gevolgen van een recidief groot zijn. (Tabel IV.3.1) In Nederland zijn alleen 250 mg vancomycine capsules verkrijgbaar. Voor 125 mg dosis kan in overleg met de apotheek 500 mg infusiepoeder opgelost moet worden, deze is echter maar 24 uur houdbaar (4 doses), dit zal dus met name intramuraal haalbaar zijn. Met betrekking tot metronidazol volgt de werkgroep de richtlijn van de ACG die ruimte laat voor metronidazol voor een milde (niet ernstige) initiële CDI-episode, bij een niet opgenomen patiënt, zonder significante co-morbiditeit, met als toevoeging dat dit patiënten moeten zijn zonder risicofactoren voor recidief: hogere leeftijd van de patiënt (>65 jaar), healthcare-associated CDI, eerdere ziekenhuisopname in de laatste 3 maanden, gelijktijdig gebruik van antibiotica, PPI's gestart tijdens/na CDI-diagnose en een eerdere CDI-episode. [145, 147]

De commissie realiseert zich dat het patent op fidaxomicine na 2027 afloopt, waardoor de kans groot is dat een generieke variant op de Nederlandse markt zal verschijnen. Dit zal gevolgen hebben voor de kosten baten analyse. Overwogen kan worden in die situatie een nieuwe afweging te maken, die naast het kostenaspect ook rekening houdt met de wenselijkheid van een tweemaal daagse dosering (fidaxomicine) versus een viermaal daagse dosering (vancomycine).

Tabel IV.3.1: Patiëntengroepen die in aanmerking komen voor behandeling met fidaxomicine voor een eerste CDI.

Patiënten die gelijktijdig antibiotica gebruiken (anders dan het anti-CDI antibioticum)	
Kwetsbare patiëntengroepen waarvoor een recidief CDI ernstig ziekmakende of anderszins ontwrichtende consequenties kan hebben	
1.	Patiënten die een intensief medisch traject doorlopen (b.v. hemodialyse, (geplande) chemotherapie)
2.	Immuungecompromitteerde personen
3.	Langdurige opname of verblijf in een verpleegtehuis

Aanbevelingen:

	Aanbeveling antibiotische behandeling eerste, ongecompliceerde CDI	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Stop het uitlokkende antibioticum	<i>Good practice statement</i>	Zeer zwak
2.	Behandel een eerste CDI bij <i>niet-ambulante</i> patiënten met	Sterk	Redelijk tot sterk

	• vancomycine 4dd 125 mg suspensie po (door apotheek bereid) gedurende tien dagen, òf met • vancomycine 4dd 250 mg capsules po gedurende tien dagen als suspensie lokaal niet beschikbaar is		
3.	Voor patiënten die gelijktijdig (non-CDI) antibiotica gebruiken, èn voor kwetsbare patiënten waarvoor een recidief CDI ernstig ziekmakende of anderszins ontwrichtende consequenties kan hebben wordt geadviseerd om te behandelen met • fidaxomicine 2dd 200 mg gedurende tien dagen	Sterk	Redelijk tot sterk
4.	Een niet-ernstige eerste CDI bij een <i>ambulante</i> patiënt zonder kwetsbaarheden (zie tabel IV.3.1) kan een behandeling worden gegeven met • metronidazol 3dd 500 mg p.o. gedurende tien dagen	Zwak	Zwak

1104

1105 IV-4 Wat is de beste behandeling voor een ernstige of therapie-refractaire CDI?

1106 **Samenvatting literatuur:** Resistentie van *C. difficile* tegen de genoemde antibiotica is zeldzaam. Uit
1107 Nederlandse steekproeven blijkt dat van alle isolaten 98% gevoelig is voor metronidazol, 100% gevoelig
1108 voor vancomycine en 100% gevoelig voor fidaxomicine. [148] Bij therapie-refractaire CDI dient daarom
1109 de diagnose CDI altijd heroverwogen te worden. Coloscopie en een vrije-toxinen test kunnen hierbij
1110 dan behulpzaam zijn.

1111 Zoals bij IV-3 in de samenvatting van de literatuur werd genoemd, lijkt fidaxomicine niet duidelijk beter
1112 te presteren met betrekking tot het bewerkstelligen van remissie in vergelijking met vancomycine.
1113 [132] Er zijn geen vergelijkende studies verricht met vancomycine en fidaxomicine bij ernstige en/of
1114 therapie-refractaire CDI. Observatieve data laten een wisselend effect zien van een aan het initiële
1115 antibioticum toegevoegde behandeling met tigecycline of metronidazol i.v.. [149-155]

1116 Er lijkt een rol voor FMT te zijn bij fulminante of therapie-refractaire ernstige CDI, zeker in het licht van
1117 de hoge mortaliteit beschreven bij chirurgie voor CDI. Een retrospectieve cohort studie suggereerde
1118 dat FMT leidt tot een daling van de mortaliteit, en een pre-post-implementatie studie stelde dat

1119 implementatie van FMT leidt tot een significante daling in het aantal operaties/colectomiën. [156,157]
 1120 Een observationele studie en een niet-gecontroleerde trial lieten gunstige genezingspercentages zien
 1121 van meer dan 75% voor FMT. [158,159] Daarentegen liet een andere observationele studie een
 1122 genezingspercentage van 33% zien na 30 dagen. [160]

1123 Wanneer een operatie onafwendbaar is, dan is een totale abdominale colectomie (TAC) de historische
 1124 standaard.[161] Over de optimale timing van deze chirurgie bestaan geen goede data. Minder
 1125 invasieve alternatieven voor TAC zijn een partiële colectomie of een *diverting loop*-ileostomie (LI). In
 1126 de eerste studie die een LI voor CDI beschreef (n=420) werd het colon peroperatief antegraad
 1127 gespoeld met verwarmde polyethyleen glycol 3350/electrolieten, met postoperatief antegrade
 1128 spoeling vancomycine spoeling in combinatie met metronidazol i.v.. [162] Ten opzicht van een
 1129 historisch cohort daalde de mortaliteit hierdoor van 50 naar 19%. Een retrospectieve multicenter
 1130 studie (n=98) vond ook lagere mortaliteit met LI dan met TAC: 17% vs. 40%, n = 98). [163] Amerikaanse
 1131 nationale database reviews (2011–2016 en 2011–2015) laten daarentegen geen verschil in mortaliteit
 1132 zien tussen LI en TAC: 36% vs. 31% (n = 47 vs. n = 410) en 26% vs 31% (n = 613 en n = 2408). [164,165]

1133 **Grade conclusies:**

Conclusie ernstige of therapie-refractaire CDI	Kwaliteit van bewijs
<i>C. difficile</i> resistentie voor metronidazol is zeer zeldzaam, en resistentie voor vancomycine en fidaxomicine werd tot nu toe in Nederland nog niet vastgesteld.	Redelijk [148]
Als het gaat om de kans op remissie bij ernstige of therapie-refractaire CDI, zijn er geen data die superioriteit van fidaxomicine ten opzichte van vancomycine, en vice versa, ondersteunen.	-
Er bestaat geen duidelijkheid over de toegevoegde waarde van tigecycline (iv) en metronidazol (iv).	Zeer zwak [149-155]
FMT kan een optie zijn bij de behandeling van ernstige, of therapie-refractaire CDI. De optimale timing hiervan is onbekend.	Zeer zwak [156-160]
Observationele studies suggereren mortaliteitswinst voor <i>diverting loop</i> -ileostomie ten opzichte van totale colectomie voor CDI. Amerikaanse nationale-database reviews laten echter geen verschil zien.	Zeer zwak [161-165]

1134

1135 **Andere overwegingen:** In afwezigheid van richtinggevende data met betrekking tot een specifieke
 1136 antibiotische behandeling (vancomycine of fidaxomicine) wil de commissie, anders dan zoals dit in de

ESCMID richtlijn staat geformuleerd, toch een voorkeur uitspreken, waarbij die voorkeur uitgaat naar een behandeling met vancomycine, vanwege het kostenaspect. De commissie wil echter wel bij de initiële orale behandeling van ernstige of therapie-refractaire CDI kiezen voor een hogere dosering vancomycine vanwege mogelijke problemen met het bereiken van een goede intraluminale concentratie wanneer er door CDI een beperkte doorgankelijkheid van de darm bestaat. Vancomycine poeder voor oplossing is volgens de KNMP Kennisbank op basis van samenstelling geschikt voor orale toediening, hoewel het gebruik hiervan voor een aantal merken wel *off-label* gebruik zou inhouden. Consulteer in geval van een ileus een chirurg. Wanneer door een ileus of om een andere reden geen orale toediening mogelijk is, kan toediening van vancomycine via een duodenumsonde (250 mg) of met klysma's (500 mg) overwogen worden. Bij een ileus raadt de commissie aan om intraveneus metronidazol 3dd 500 mg OF tigecycline 2dd 50 mg (met een oplaaddosis van 100 mg), toe te voegen, hoewel de toegevoegde waarde van deze behandelingen onduidelijk is.

De werkgroep acht het van belang dat bij ernstige of therapie-refractaire CDI in een vroeg stadium een chirurg wordt geconsulteerd voor een gezamenlijke besluitvorming.

De werkgroep is van mening dat FMT overwogen kan worden bij fulminante of therapie-refractaire ernstige CDI, wanneer klinische verslechtering optreedt onder maximaal conservatieve therapie, OF bij een fulminant verloop zonder indicatie voor een chirurgische ingreep. FMT mag nooit tot uitstel van een noodzakelijke operatie lijden. In voorkomende gevallen kan laagdrempelig overlegd worden met de werkgroep van de Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB) werkgroep.

Aanbevelingen:

	Aanbeveling ernstige of therapie-refractaire CDI	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Heroverweeg altijd de diagnose CDI bij therapierefractaire CDI	<i>Good practice statement</i>	-
2.	Consulteer een chirurg in een vroeg stadium als een patiënt ernstig ziek is of achteruit gaat onder de ingestelde antibiotische behandeling.	<i>Good practice statement</i>	-
3.	Behandel een ernstige of therapie-refractaire CDI met vancomycine 4dd 250 mg (po) gedurende tien dagen	<i>Good practice statement</i>	-

4.	In het geval dat een orale behandeling niet mogelijk is, adviseren wij om de behandeling intraluminaal te geven: • vancomycine infuusvloeistof 4dd 250 mg (per duodenumsonde), EN/OF • vancomycine infuusvloeistof 4dd 500 mg (als klysma)	<i>Good practice statement</i>	-
5.	Wanneer het onzeker is of oraal gegeven therapie het colon kan bereiken, -dus in het geval van veronderstelde verminderde doorgankelijkheid of ileus-, adviseert de commissie om de volgende medicatie toe te voegen aan de behandeling: • metronidazol 3dd 500 mg (iv), OF • tigecycline 2dd 50 mg, met een oplaaddosis van 100 mg (iv)	<i>Good practice statement</i>	-
6.	Als een chirurgische behandeling onafwendbaar is, kan een <i>diverting loop</i> -ileostomie overwogen worden, waardoor de mogelijkheid ontstaat voor antegraad spoelen met vancomycine, en het geven van vancomycine clysmas (zie aanbeveling 4.)	<i>Good practice statement</i>	-
7.	Bij klinische verslechtering onder maximaal conservatieve therapie, OF bij een fulminante CDI waarbij (nog) geen indicatie bestaat voor chirurgie kan een FMT worden overwogen. Advies over deze afweging kan worden ingewonnen bij de Nederlandse Donor Feces Bank (NDFB). FMT mag nooit leiden tot uitstel van een noodzakelijke chirurgische ingreep.	<i>Good practice statement</i>	-

1157

1158 IV-5 Wat is de beste behandeling voor een recidief CDI?

1159 **Samenvatting literatuur:** Een subgroepanalyse van twee RCTs (n=178) liet zien dat bij de behandeling
1160 van een eerste recidief CDI binnen drie maanden fidaxomicine een risicoreductie van 16% opleverde
1161 ten opzichte van vancomycine met betrekking tot het ontwikkelen van een volgend recidief. [166] Op
1162 basis van deze analyse lijkt fidaxomicine het middel van eerste keuze te moeten zijn bij de behandeling
1163 van een recidief CDI. Er zijn geen studies die het effect van fidaxomicine op het ontstaan van een tweede
1164 recidief hebben bekeken in de situatie waarin de initiële behandeling van de eerste episode CDI óók

uit fidaxomicine bestond. Er is wel een studie waarin een *extended* schema met fidaxomicine wordt beschreven (totaal aantal giften gelijk aan standaard regime) en twee publicaties die behandelmodaliteiten beschrijven bij recidief-CDI gevallen waarin ook een vancomycine *taper en pulse* schema wordt genoemd als een werkzame mogelijkheid. [167,168] Tenslotte is er ook nog een placebo-gecontroleerde RCT die voor dit scenario een effect zag van ('early') FMT na een voorbehandeling met vancomycine. [169]

Met betrekking tot een tweede (of nog vaker optredend) recidief CDI vonden drie RCTs dat FMT de behandeling van keuze was: op basis van de gepoolde data (n=108) werd, na een voorbehandeling met vancomycine, een genezingspercentage gezien van 80% gezien met FMT versus 31% met vancomycine. [132, 170-172] Een recent gepubliceerde, vroegtijdig afgebroken RCT (n=42) toonde superioriteit aan van FMT ten opzichte van vancomycine per os voor een 1e en 2e episode CDI met een genezing van 90%, echter de placebo controlegroep liet een onverwacht lage genezing zien van 33%. [169] Dit is mogelijk veroorzaakt door overdiagnose van CDI, enerzijds doordat voor het vaststellen van een CDI alleen gebruik werd gemaakt van PCR, en anderzijds door het grote aandeel van patiënten met *Inflammatory Bowel Disease* als comorbiditeit.

Bezlotoxumab is een monoklonaal antilichaam gericht op het toxine B wat intraveneus wordt toegediend in aanvulling op de orale *standard-of-care* behandeling van CDI. In de placebo gecontroleerde MODIFY-I en II RCTs was de initiële genezing met toevoeging van bezlotoxumab aan orale therapie gelijk, maar was er een risicoreductie van 10% met betrekking tot het optreden van een recidief. [173] Subset analyse liet zien dat er bij de behandeling van een 1e recidief (binnen 6 maanden) met bezlotoxumab een absolute risicoreductie van een 2^e recidief van 14-16% optrad. Observationale studies suggereren dat bij een 2^e recidief CDI of bij recidieven die daarna optreden, een genezingspercentages van 73% of meer gehaald zou kunnen worden. [174-176]

Grade conclusies:

Conclusie behandeling recidief CDI	Kwaliteit van bewijs
Het behandelen van een eerste recidief CDI met fidaxomicine levert een risicoreductie van 16% op in vergelijking met vancomycine met betrekking tot het ontstaan van een recidief.	Zwak [166]
Een vancomycine <i>taper en pulse</i> schema is mogelijk een behandeloptie.	Zeer zwak [167,168]
Een fidaxomicine <i>extended-pulse</i> is mogelijk een behandeloptie.	Zeer zwak [167,168]

Voor een tweede (of meer) recidief CDI is vancomycine (po) gevolgd door FMT beter dan een behandeling met vancomycine alleen, als het gaat om genezing.	Redelijk [170-172]
Voor een eerste recidief leidt FMT vaker tot genezing CDI dan vancomycine.	Zwak [169]
Bij de behandeling van een 1e recidief leidt de toevoeging van bezlotoxumab aan orale standaard therapie mogelijk tot minder recidieven dan orale therapie alleen.	Zwak [173]
Bij de behandeling van een 2 ^e recidief of van recidieven daarna leidt de toevoeging van bezlotoxumab aan orale standaard therapie mogelijk tot minder volgende recidieven dan orale therapie alleen.	Zeer zwak [174-176]

1189

1190 **Andere overwegingen:** Met betrekking tot de situatie waarin een recidief optreedt na een initiële
1191 behandeling met fidaxomicine lopen de adviezen van verschillende bestaande richtlijnen (ESCMID,
1192 IDSA/SHEA, ACG) uiteen, vanwege de hierboven besproken onduidelijkheid. In afwezigheid van
1193 richtinggevende data kunnen er volgens de werkgroep bij een recidief dan ook vier verschillende
1194 behandelingen worden overwogen: een standaardschema fidaxomicine, een *extended* fidaxomicine
1195 schema (totaal aantal giften en kosten dus gelijk aan standaard regime), een vancomycine *taper en*
1196 *pulse* schema, of vancomycine voorbehandeling gevolgd door FMT. De commissie adviseert om de
1197 uiteindelijke keus af te laten hangen van praktische haalbaarheid. Echter, gezien de zeer hoge kosten
1198 van bezlotoxumab die ziekenhuizen niet kunnen declareren, en alternatieve opties hierboven
1199 beschreven, ziet de werkgroep, ondanks het feit dat ESCMID, IDSA/SHEA en ACG het als een
1200 overweging of *conditional recommendation* noemen, géén standaard rol voor dit middel in Nederland
1201 in deze setting. [132,144,145]

1202 De werkgroep adviseert verder om, in lijn met ESCMID, IDSA/SHEA en ACG, een tweede recidief met
1203 FMT te behandelen. [132,144,145] Wanneer een FMT om praktische of medische redenen niet
1204 mogelijk is, kan toevoeging van bezlotoxumab aan orale behandeling met vancomycine of fidaxomicine
1205 overwogen worden. [177,178] Het advies om voor een recidief CDI na FMT opnieuw een orale
1206 behandeling te geven met een van de beschikbare orale middelen is gebaseerd op ervaringen van de
1207 NDFB werkgroep: na FMT repondeerde 67% van de patiënten succesvol op orale therapie. [179] Het
1208 advies om een recidief dat binnen drie weken na FMT optreedt opnieuw te behandelen met FMT is
1209 gebaseerd op observaties in verschillende klinische trials. [180-184] Ook in een Nederlandse RCT
1210 hadden 4 van de 15 patiënten met *off-protocol* FMT een tweede FMT nodig voor genezing. [170]

1211

1212

1213 **Aanbevelingen:**

	Aanbeveling behandeling recidief CDI	Kracht	Kwaliteit van bewijs
1.	Behandel een eerste recidief CDI met • fidaxomycine 2dd 200 mg (po)	Sterk	Zwak
2.	Als de eerste CDI is behandeld met fidaxomicine adviseren wij, om een keuze te maken uit de volgende behandelmodaliteiten: • fidaxomicine 2dd 200 mg (po) gedurende tien dagen, OF • extended-pulse fidaxomycine: 2dd 200 mg op dag 1-5, daarna 1dd 200 mg om de dag, van dag 7-25, OF • vancomycine taper en pulse schema (4dd 125 mg (po) gedurende twee weken, daarna 2dd 125 mg gedurende een week, daarna 1dd 125 mg gedurende een week, waarna per week instellen van behandelvrije dagen.	<i>Good practice statement</i>	-
3.	Wij adviseren om een tweede recidief te behandelen met FMT, met een voorbehandeling met vancomycine.	Sterk	Zwak
4.	Als FMT om medische redenen niet kan worden uitgevoerd, kan bezlotoxumab worden toegevoegd aan orale therapie.	Sterk	Zeer zwak
5.	Behandel een recidief dat optreedt binnen drie weken na FMT bij voorkeur met een tweede FMT.	<i>Good practice statement</i>	-
6.	Behandel een recidief dat langer dan drie weken na FMT optreedt bij voorkeur met fidaxomicine (po)	<i>Good practice statement</i>	-

1214

1215

1216

1217

1218

1219 Appendix

1220 Zoektermen

- 1 #1 exp diarrhea/ or diarr*.ti,ab,kf
- #2 exp "acute disease"/ OR acute.ti,ab,kf
- #3 1 AND 2
- #4 infectious.ti,ab,kf
- #5 3 AND 4
- #6 exp dysentery/ OR dysentery.ti,ab,kf
- #7 5 OR 6
- limit 7 to yr="2013 -Current"
- n=39

- 2 #1 exp campylobacter/ OR exp "campylobacter infections"/ OR campylobacter*.ti,ab,kf
- #2 exp "anti-bacterial agents"/ OR antibiotic*.ti,ab,kf
- #3 1 AND 2
- #4 (randomized controlled trial.pt. OR controlled clinical trial.pt. OR randomized.ab.
OR placebo.ab. OR drug therapy.fs. OR randomly.ab. OR trial.ab. OR groups.ab.)
NOT (exp animals/ not humans/)
- #5 3 AND 4
- limit 5 to yr="2013 -Current"
- n=260

- 3 #1 exp diarrhea/ OR exp dysentery/ OR (Diarr* OR dysentery).ti,ab,kf
- #2 exp salmonella/ OR exp "salmonella infections"/ OR exp "salmonella food poisoning"/
- #3 salmonell*.ti,ab,kf
- #4 2 OR 3
- #5 1 AND 4
- #6 exp "anti-bacterial agents"/ OR antibiotic*.ti,ab,kf
- #7 5 AND 6
- limit 7 to yr="2013 -Current"
- n=445

- 4 #1 exp shigella/ OR shigell*.ti,ab,kf

#2 "dysentery, bacillary"/ OR dysentery.ti,ab,kf

#3 1 OR 2

#4 exp "anti-bacterial agents"/ OR antibiotic*.ti,ab,kf

#5 3 AND 4

#6 (randomized controlled trial.pt. OR controlled clinical trial.pt. OR randomized.ab.
OR placebo.ab. OR drug therapy.fs. OR randomly.ab. OR trial.ab. OR groups.ab.)
NOT (exp animals/ not humans/)

#7 MEDLINE.tw. OR systematic-review.tw.
OR (search* adj12 (literature or database?)).ti,ab. OR intervention\$.ti.

#8 7 OR 6

#9 8 AND 5

limit 9 to yr="2013 -Current"

n=305

5 #1 exp "yersinia infections"/ OR exp yersinia/ OR yersinia*.ti,ab,kf

#2 (randomized controlled trial.pt. OR controlled clinical trial.pt. OR randomized.ab.
OR placebo.ab. OR drug therapy.fs. OR randomly.ab. OR trial.ab. OR groups.ab.)
NOT (exp animals/ not human/)

#3 1 AND 2

limit 3 to yr="2013 -Current"

n=240

6 #1 exp "escherichia coli"/ OR (e-coli or escherichia-coli or ehec or stec or etec
or eaec or epec or eiec).ti,ab,kf

#2 exp diarrhea/ OR exp dysentery/ OR (Diarr* OR dysentery).ti,ab,kf

#3 exp "anti-bacterial agents"/ OR antibiotic*.ti,ab,kf

#4 1 AND 2 AND 3

limit 4 to yr="2013 -Current"

n=870

7 #1 "vibrio cholerae"/ OR exp cholera/ or cholera.ti,ab,kf

#2 exp "anti-bacterial agents"/ OR antibiotic*.ti,ab,kf

#3 1 AND 2

#4 (randomized controlled trial.pt. OR controlled clinical trial.pt. OR randomized.ab.

OR placebo.ab. OR drug therapy.fs. OR randomly.ab. OR trial.ab. OR groups.ab.)

NOT (exp animals/ not humans/)

#5 MEDLINE.tw. OR systematic-review.tw.

OR (search* adj12 (literature or database?)).ti,ab. OR intervention\$.ti.

#6 4 OR 5

#7 6 AND 3

limit 7 to yr="2013 -Current"

n=120

8 #1 exp "giardia lamblia"/ or exp giardiasis/ or
((giardia adj (lamblia or intestinalis or duodenalis)) or giardiasis).ti,ab,kf

#2 exp "anti-bacterial agents"/ OR antibiotic*.ti,ab,kf

#3 1 AND 2

limit 3 to yr="2013 -Current"

n=137

9 #1 exp "entamoeba histolytica"/ Or ((entamoeba adj (histolytica or dispar))
or entamoebiasis).ti,ab,kf

#2 exp diarrhea/ OR exp dysentery/ OR (Diarr* OR dysentery).ti,ab,kf

#3 1 AND 2

#4 (randomized controlled trial.pt. OR controlled clinical trial.pt. OR randomized.ab.
OR placebo.ab. OR drug therapy.fs. OR randomly.ab. OR trial.ab. OR groups.ab.)
NOT (exp animals/ not humans/)

#5 MEDLINE.tw. OR systematic-review.tw.

OR (search* adj12 (literature or database?)).ti,ab. OR intervention\$.ti.

#6 4 OR 5

#7 3 AND 6

limit 7 to yr="2013 -Current"

n=73

10 #1 exp "entamoeba histolytica"/ Or ((entamoeba adj (histolytica or dispar))
or entamoebiasis).ti,ab,kf

#2 exp "carrier state"/ or carrier-state*.ti,ab,kf

#3 1 AND 2

limit 3 to yr="2013 -Current"

n=3

- 11 #1 exp "cryptosporidium"/ OR exp "cryptosporidiosis"/ OR cryptospor*.ti,ab,kf
#2 exp diarrhea/ OR exp dysentery/ OR (Diarr* OR dysentery).ti,ab,kf
#3 1 AND 2
#4 exp "anti-bacterial agents"/ OR antibiotic*.ti,ab,kf
#5 3 AND 4
limit 5 to yr="2013 -Current"

n=54

- 12 #1 exp isospora/ OR exp isosporiasis/ OR isospor*.ti,ab,kf
#2 cytoisospora*.ti,ab,kf
#3 1 OR 2
#4 exp diarrhea/ OR exp dysentery/ OR (Diarr* OR dysentery).ti,ab,kf
#5 3 AND 4
limit 5 to yr="2013 -Current"

n=83

- 13 #1 exp cyclospora/ OR cyclospora*.ti,ab,kf
#2 exp diarrhea/ OR exp dysentery/ OR (Diarr* OR dysentery).ti,ab,kf
#3 1 AND 2
limit 3 to yr="2013 -Current"

n=86

- 14 #1 exp "dientamoeba"/ OR exp "dientamoebiasis"/ OR dientamoeb*.ti,ab,kf
#2 exp diarrhea/ OR exp dysentery/ OR (Diarr* OR dysentery).ti,ab,kf
#3 1 AND 2
limit 3 to yr="2013 -Current"

n=42

- 15 #1 exp "blastocystis hominis"/ OR blastocystis-hominis.ti,ab,kf
#2 exp "anti-bacterial agents"/ OR antibiotic*.ti,ab,kf
#3 1 AND 2
limit 3 to yr="2013 -Current"

n=15

- 16 #1 exp travel/ OR travel.ti,ab,kf
- #2 exp diarrhea/ OR exp dysentery/ OR (Diarr* OR dysentery).ti,ab,kf
- #3 exp "anti-bacterial agents"/ OR antibiotic*.ti,ab,kf
- #4 1 AND 2 AND 3
- #5 (randomized controlled trial.pt. OR controlled clinical trial.pt.
OR randomized.ab. OR placebo.ab. OR drug therapy.fs.
OR randomly.ab. OR trial.ab. OR groups.ab.) NOT (exp animals/ not humans/)
- #6 MEDLINE.tw. OR systematic-review.tw.
OR (search* adj12 (literature or database?)).ti,ab. OR intervention\$.ti.
- #7 5 OR 6
- #8 4 AND 7
- limit 8 to yr="2013 -Current"

n=124

1221 Dankbetuigingen

1222 De commissie wil de volgende personen en groepen bedanken voor hun inzet voor de totstandkoming
1223 van deze richtlijn:

- 1224 • René Spijker, informatiespecialist, Cochrane Nederland, voor begeleiding bij het opstellen van
1225 de zoekstrategie.
- 1226 • Dr. Ingrid Friesema, epidemiologe afdeling Epidemiologie en Surveillance van Gastro-
1227 intestinale infecties en zoönosen (EPI-GEZ), RIVM, voor hulp bij de interpretatie van
1228 Nederlandse resistentie data, en voor kritisch lezen richtlijn.
- 1229 • Dr. Eelco Franz, epidemioloog en afdelingshoofd Epidemiologie en Surveillance van Gastro-
1230 intestinale infecties en zoönosen (EPI-GEZ), RIVM, voor hulp bij de interpretatie van
1231 Nederlandse resistentiedata, en voor het kritisch lezen van deze richtlijn.
- 1232 • Dr. Roan Pijnacker, epidemioloog afdeling Epidemiologie en Surveillance van Gastro-
1233 intestinale infecties en zoönosen (EPI-GEZ), RIVM, voor hulp bij de interpretatie van
1234 Nederlandse resistentiedata.
- 1235 • Jaap Hanssen, LUMC, en Marielle Bleijenberg, Amsterdam UMC, AIOS interne-infectieziekten,
1236 voor de literatuursearch naar de behandeling van *Giardia*

1237

1238

1239

1240

1241

1242

1243

1244

1245

1246

1247

1248

1249

1250

1251

1252

1253

1254

1255

1256

1257

1258

1259

1260

1261

1262

1263 **Referenties**

1264

- 1265 1. Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinjé J, et al. Sensor, a population-based
1266 cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. *Am J Epidemiol*
1267 2001;154:666-74.
- 1268 2. Disease burden food-related pathogens in the Netherlands, 2021. RIVM letter report 2022-
1269 0173; 2022, RIVM, Bilthoven. [https://www.rivm.nl/publicaties/disease-burden-of-food-](https://www.rivm.nl/publicaties/disease-burden-of-food-related-pathogens-in-netherlands-2021)
1270 [related-pathogens-in-netherlands-2021](https://www.rivm.nl/publicaties/disease-burden-of-food-related-pathogens-in-netherlands-2021).
- 1271 3. Jaarrapportage surveillance gastro-intestinale infecties en zoönosen 2021. RIVM-rapport
1272 2021-0188. RIVM Bilthoven 2021.
- 1273 4. Friesema IH, De Boer RF, Duizer E, Kortbeek LM, Notermans DW, et al. Aetiology of acute
1274 gastroenteritis in adults requiring hospitalization in The Netherlands. *Epidemiol Infect*
1275 2012;140:1780-6.
- 1276 5. Hensgens MP, Dekkers OM, Demeulemeester A, Buiting AG, Bloembergen P, et al. Diarrhoea
1277 in general practice: when should a *Clostridium difficile* infection be considered? Results of a
1278 nested case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O1067-74.
- 1279 6. Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and
1280 microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The
1281 Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1087-92.
- 1282 7. Adachi JA, Jiang ZD, Mathewson JJ et al. Enteraggregative *Escherichia coli* as a major etiologic
1283 agent in traveler's diarrhea in 3 regions of the world. *Clin Infect Dis* 2001;32:1706-09.
- 1284 8. Shah N, Dupont HL, Ramsey DJ. Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from
1285 1973 to the present. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:609-14.
- 1286 9. Paschke C, Apelt N, Fleischmann E et al. Controlled study on enteropathogens in travellers
1287 returning from the tropics with and without diarrhoea. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1194-
1288 1200.
- 1289 10. Riddle MS, Connor P, Fraser J, Porter CK, Swierczewski B, et al. Trial Evaluating Ambulatory
1290 Therapy of Travelers' Diarrhea (TrEAT TD) Study: A Randomized Controlled Trial Comparing 3
1291 Single-Dose Antibiotic Regimens With Loperamide. *Clin Infect Dis* 2017;65:2008-17.
- 1292 11. Porter CK, Olson S, Hall A, Riddle MS. Travelers' diarrhea: An Update on the Incidence, Etiology,
1293 and Risk in Military Deployments and Similar Travel Populations. *Mil Med* 2017;182(S2):4-10.
- 1294 12. MARAN 2020: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic usage in animals in the
1295 Netherlands. Wageningen Bioveterinary Research (WBVR), Wageningen. 2020.
- 1296 13. MARAN 2019: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic usage in animals in the
1297 Netherlands. Wageningen Bioveterinary Research (WBVR), Wageningen. 2019.

14. 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.
15. MARAN 2012: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic usage in animals in the Netherlands. Central Veterinary Institute (CVI)-Lelystad 2012.
16. MARAN 2013: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2012. Central Veterinary Institute (CVI)-Lelystad 2013.
17. 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.
18. Tribble DR. Resistant pathogens as causes of traveller's diarrhea globally and impact(s) on treatment failure and recommendations. *J Travel Med* 2017;24(S1):S6-S12.
19. Tack B, Vanaenrode J, Verbakel JY, Toelen J, Jacobs J. Invasive non-typhoidal *Salmonella* infections in sub-Saharan Africa: a systematic review on antimicrobial resistance and treatment. *BMC Med* 2020; 18: 212.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1996;22:1019-25.
25. 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.
26. 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.
27. Khan WA, Seas C, Dhar U, Salam MA, Bennish ML. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:697-703.

- 1333 28. Shanks GD, Smoak BL, Aleman GM et al. Single dose of azithromycin or three-day course of
1334 ciprofloxacin as therapy for epidemic dysentery in Kenya. Acute Dysentery Study Group. Clin
1335 Infect Dis 1999;29:942-43.
- 1336 29. Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD et al. Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for
1337 the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. Clin Infect Dis
1338 2003;37:1165-71.
- 1339 30. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and
1340 Adolescents with HIV. Bacterial Enteric Infections. www.clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines.
- 1341 31. Easmon CS, Crane JP, Blowers A. Effect of ciprofloxacin on intracellular organisms: in-vitro and
1342 in-vivo studies. J Antimicrob Chemother 1986;18 Suppl D:43-8.
- 1343 32. Gordillo ME, Singh KV, Murray BE. In vitro activity of azithromycin against bacterial enteric
1344 pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1203-05.
- 1345 33. Jones K, Felmingham D, Ridgway G. In vitro activity of azithromycin (CP-62,993), a novel
1346 macrolide, against enteric pathogens. Drugs Exp Clin Res 1988;14:613-15.
- 1347 34. Butler T, Girard AE. Comparative efficacies of azithromycin and ciprofloxacin against
1348 experimental Salmonella typhimurium infection in mice. J Antimicrob Chemother
1349 1993;31:313-19.
- 1350 35. Rakita RM, Jacques-Palaz K, Murray BE. Intracellular activity of azithromycin against bacterial
1351 enteric pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1915-21.
- 1352 36. Chiu CH, Lin TY, Ou JT. A clinical trial comparing oral azithromycin, cefixime and no antibiotics
1353 in the treatment of acute uncomplicated Salmonella enteritis in children. J Paediatr Child
1354 Health 1999;35:372-74.
- 1355 37. Girgis NI, Butler T, Frenck RW et al. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of
1356 uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with
1357 multidrug resistance. Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1441-44.
- 1358 38. Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever
1359 (enteric fever). Cochrane Database Syst Rev 2011;10:CD004530.
- 1360 39. Kuehn R, Stoesser N, Eyre D, Darton TC, Basnyat B, Parry CM. Treatment of enteric fever
1361 (typhoid and paratyphoid fever) with cephalosporins. Cochrane Database Syst Rev
1362 2022;11:CD010452.
- 1363 40. De Bruyn G, Hahn S, Borwick A. Antibiotic treatment for travellers' diarrhoea. Cochrane
1364 Database Syst Rev 2000;3:CD002242.
- 1365 41. Gomi H, Jiang ZD, Adachi JA et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial
1366 enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. Antimicrob Agents
1367 Chemother 2001;45:212-16.

- 1368 42. Ericsson CD, Johnson PC, Dupont HL, Morgan DR, Bitsura JA, de la Cabada FJ. Ciprofloxacin or
1369 trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for travelers' diarrhea. A placebo-controlled,
1370 randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;106:216-20.
- 1371 43. Mattila L, Peltola H, Siitonen A, Kyronseppa H, Simula I, Kataja M. Short-term treatment of
1372 traveler's diarrhea with norfloxacin: a double-blind, placebo-controlled study during two
1373 seasons. *Clin Infect Dis* 1993;17:779-82.
- 1374 44. Dupont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, DuPont MW. Five versus three days of ofloxacin
1375 therapy for traveler's diarrhea: a placebo-controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*
1376 1992;36:87-91.
- 1377 45. Salam I, Katelaris P, Leigh-Smith S, Farthing MJ. Randomised trial of single-dose ciprofloxacin
1378 for travellers' diarrhoea. *Lancet* 1994;344:1537-39.
- 1379 46. Petruccielli BP, Murphy GS, Sanchez JL et al. Treatment of traveler's diarrhea with ciprofloxacin
1380 and loperamide. *J Infect Dis* 1992;165:557-60.
- 1381 47. Ericsson CD, Dupont HL, Mathewson JJ. Single Dose Ofloxacin plus Loperamide Compared with
1382 Single Dose or Three Days of Ofloxacin in the Treatment of Traveler's Diarrhea. *J Travel Med*
1383 1997;4:3-7.
- 1384 48. DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, Palazzini E, DuPont MW, et al. Rifaximin: a
1385 nonabsorbed antimicrobial in the therapy of travelers' diarrhea. *Digestion* 1998;59:708-14.
- 1386 49. DuPont HL, Petersen A, Zhao J, Mundt A, Jiang ZD, et al. Targeting of rifamycin SV to the colon
1387 for treatment of travelers' diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3
1388 study. *J Travel Med* 2014;21:369-76.
- 1389 50. Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, Steffen R, Jiang ZD, et al. A randomized, double-blind,
1390 multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment
1391 of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:1060-6.
- 1392 51. Murphy GS, Bodhidatta L, Echeverria P et al. Ciprofloxacin and loperamide in the treatment of
1393 bacillary dysentery. *Ann Intern Med* 1993;118:582-86.
- 1394 52. Ericsson CD, Dupont HL, Mathewson JJ, West MS, Johnson PC, Bitsura JA. Treatment of
1395 traveler's diarrhea with sulfamethoxazole and trimethoprim and loperamide. *JAMA*
1396 1990;263:257-61.
- 1397 53. Taylor DN, Sanchez JL, Candler W, Thornton S, McQueen C, Echeverria P. Treatment of
1398 travelers' diarrhea: ciprofloxacin plus loperamide compared with ciprofloxacin alone. A
1399 placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med* 1991;114(9):731-734.
- 1400 54. Mandal BK, Ellis ME, Dunbar EM, Whale K. Double-blind placebo-controlled trial of
1401 erythromycin in the treatment of clinical campylobacter infection. *J Antimicrob Chemother*
1402 1984;13:619-23.

- 1403 55. Salazar-Lindo E, Sack RB, Chea-Woo E et al. Early treatment with erythromycin of
1404 *Campylobacter jejuni*-associated dysentery in children. *J Pediatr* 1986;109:355-60.
- 1405 56. Pai CH, Gillis F, Tuomanen E, Marks MI. Erythromycin in treatment of *Campylobacter* enteritis
1406 in children. *Am J Dis Child* 1983;137:286-88.
- 1407 57. Williams JD. Spectrum of activity of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:813-
1408 20.
- 1409 58. Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ, Biertz J, Ramtin S, et al. Divergent proarrhythmic potential of
1410 macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents
1411 early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:218-25.
- 1412 59. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the
1413 risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004;351:1089-96.
- 1414 60. Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic non-typhoidal
1415 *Salmonella* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD001167.
- 1416 61. Gordon MA. Invasive nontyphoidal *Salmonella* disease: epidemiology, pathogenesis and
1417 diagnosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:484-89.
- 1418 62. Lehtopolku M, Nakari UM, Kotilainen P, Huovinen P, Siitonen A, Hakanen AJ. Antimicrobial
1419 susceptibilities of multidrug-resistant *Campylobacter jejuni* and *C. coli* strains: in vitro activities
1420 of 20 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1232-6.
- 1421 63. Christopher PR, David KV, John SM. Antibiotic Therapy for *Shigella* dysentery. *Cochrane*
1422 *Database Syst Rev* 2010;8:CD006784.
- 1423 64. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Operational tool on rapid risk
1424 assessment Methodology-ECDC 2019. ECDC Stockholm 2019. Available at:
1425 [https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Shigella-infections-MSM-Feb-](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Shigella-infections-MSM-Feb-2022.pdf)
1426 [2022.pdf](https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Shigella-infections-MSM-Feb-2022.pdf).
- 1427 65. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, Hamilton WL, Hartling L, et al. Shiga Toxin-Producing
1428 *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A
1429 Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62:1251-58.
- 1430 66. Bennish ML, Khan WA, Begum M et al. Low risk of hemolytic uremic syndrome after early
1431 effective antimicrobial therapy for *Shigella dysenteriae* type 1 infection in Bangladesh. *Clin*
1432 *Infect Dis* 2006;42:356-62.
- 1433 67. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial enteric infections in persons infected with human
1434 immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (S1): S84-93.
- 1435 68. Guerrant RL, Van GT, Steiner TS et al. Practice guidelines for the management of infectious
1436 diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-51.

- 1437 69. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, et al. 2017 Infectious Diseases Society of
1438 America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea.
1439 Clin Infect Dis 2017; 65:1963-73.
- 1440 70. Pai CH, Gillis F, Tuomanen E, Marks MI. Placebo-controlled double-blind evaluation of
1441 trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis. J Pediatr
1442 1984;104:308-11.
- 1443 71. Hoogkamp-Korstanje JA. Antibiotics in *Yersinia enterocolitica* infections. J Antimicrob
1444 Chemother 1987; 20:123-31.
- 1445 72. Gayraud M, Scavizzi MR, Mollaret HH, Guillevin L, Hornstein MJ. Antibiotic treatment of
1446 *Yersinia enterocolitica* septicemia: a retrospective review of 43 cases. Clin Infect Dis
1447 1993;17:405-10.
- 1448 73. Crowe M, Ashford K, Ispahani P. Clinical features and antibiotic treatment of septic arthritis
1449 and osteomyelitis due to *Yersinia enterocolitica*. J Med Microbiol 1996;45:302-09.
- 1450 74. Capilla S, Goni P, Rubio MC et al. Epidemiological study of resistance to nalidixic acid and other
1451 antibiotics in clinical *Yersinia enterocolitica* O:3 isolates. J Clin Microbiol 2003;41(10):4876-78.
- 1452 75. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome
1453 after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. N Engl J Med 2000;342:1930-
1454 36.
- 1455 76. Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic
1456 treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. JAMA 2002;288:996-1001. 82
- 1457 77. Nitschke M, Sayk F, Hartel C et al. Association between azithromycin therapy and duration of
1458 bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia*
1459 *coli* O104:H4. JAMA 2012;307:1046-52.
- 1460 78. Tarr PI, Freedman SB. Why antibiotics should not be used to treat Shiga toxin-producing
1461 *Escherichia coli* infections. Curr Opin Gastroenterol 2022; 38:30-8.
- 1462 79. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI. Predictors of hemolytic uremic
1463 syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. Pediatrics
1464 1997;100:E12.
- 1465 80. Cimolai N, Basalyga S, Mah DG, Morrison BJ, Carter JE. A continuing assessment of risk factors
1466 for the development of *Escherichia coli* O157:H7-associated hemolytic uremic syndrome. Clin
1467 Nephrol 1994;42:85-9.
- 1468 81. Dupont HL, Reves RR, Galindo E, Sullivan PS, Wood LV, Mendiola JG. Treatment of travelers'
1469 diarrhea with trimethoprim/sulfamethoxazole and with trimethoprim alone. N Engl J Med
1470 1982;307:841-44.

- 1471 82. Ericsson CD, Johnson PC, Dupont HL, Morgan DR, Bitsura JA, de la Cabada FJ. Ciprofloxacin or
1472 trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for travelers' diarrhea. A placebo-controlled,
1473 randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;106:216-20.
- 1474 83. Prado D, Lopez E, Liu H et al. Ceftibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of
1475 *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:644-47.
- 1476 84. Glandt M, Adachi JA, Mathewson JJ et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a cause of
1477 traveler's diarrhea: clinical response to ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1999;29:335-38.
- 1478 85. Infante RM, Ericsson CD, Jiang ZD et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* diarrhea in travelers:
1479 response to rifaximin therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:135-38.
- 1480 86. Alam AN, Alam NH, Ahmed T, Sack DA. Randomised double blind trial of single dose
1481 doxycycline for treating cholera in adults. *BMJ* 1990;300:1619-21.
- 1482 87. Gotuzzo E, Seas C, Echevarria J, Carrillo C, Mostorino R, Ruiz R. Ciprofloxacin for the treatment
1483 of cholera: a randomized, double-blind, controlled clinical trial of a single daily dose in Peruvian
1484 adults. *Clin Infect Dis* 1995;20:1485-90.
- 1485 88. Khan WA, Begum M, Salam MA, Bardhan PK, Islam MR, Mahalanabis D. Comparative trial of
1486 five antimicrobial compounds in the treatment of cholera in adults. *Trans R Soc Trop Med Hyg*
1487 1995;89:103-06.
- 1488 89. Khan WA, Bennish ML, Seas C et al. Randomised controlled comparison of single-dose
1489 ciprofloxacin and doxycycline for cholera caused by *Vibrio cholerae* 01 or 0139. *Lancet*
1490 1996;348:296-300.
- 1491 90. Leibovici-Wiessman Y, Neuberger A, Bitterman R, Sinclair D, Abdus Salam M, Paul M.
1492 Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD008625.
- 1493 91. Liu C, Wang Y, Azizian K, Omid N, Kaviar VH, Kouhsari E, Maleki A. *Expert Rev Anti Inf Ther*
1494 2022; 20:1217-31.
- 1495 92. Khan WA, Saha D, Rahman A, Salam MA, Bogaerts J, Bennish ML. Comparison of single-dose
1496 azithromycin and 12-dose, 3-day erythromycin for childhood cholera: a randomised, double-
1497 blind trial. *Lancet* 2002;360:1722-27.
- 1498 93. Saha D, Karim MM, Khan WA, Ahmed S, Salam MA, Bennish ML. Single-dose azithromycin for
1499 the treatment of cholera in adults. *N Engl J Med* 2006;354:2452-62.
- 1500 94. Zaat JO, Mank TH, Assendelft WJ. WITHDRAWN: Drugs for treating giardiasis. *Cochrane*
1501 *Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(2):CD000217.
- 1502 95. Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, Criollo CP. Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database*
1503 *Syst Rev* 2012;12:CD007787.

96. Ordóñez-Mena JM, McCarthy ND, Fanshawe TR. Comparative efficacy of drugs for treating giardiasis: a systematic update of the literature and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 596-606.
97. Speelman P. Single-dose tinidazole for the treatment of giardiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:227-9.
98. Hashan MR, Elhusseiny KM, Huu-Hoai L, Tieu TM, Low SK, Minh LHN, et al. *Acta Tropica* 2020. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105603.
99. 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.
100. Bourque DL, Neumayr A, Libman M, Chen LH. Treatment strategies for nitroimidazole-refractory giardiasis: a systematic review. *J Travel Med* 2022. doi: 10.1093/jtm/taab120.
101. Gonzales MLM, Dans LF, Sio-Aguilar J. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. doi: 10.1002/14651858.CD006085.
102. 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.
103. McAuley JB, Juranek DD. Luminal agents in the treatment of amebiasis. *Clin Infect Dis* 1992;14:1161-62.
104. Van Hunsel H, van Nieuwkoop C, Stricker BH Ch. Clioquinol voor *Dientamoeba fragilis*-infectie discutabel. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2017;161:D1477.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD, Jr., Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora*

- 1538 cayetanensis infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*
1539 2000;132:885-88.
- 1540 110. DeHovitz JA, Pape JW, Boncy M, Johnson WD, Jr. Clinical manifestations and therapy
1541 of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J*
1542 *Med* 1986;315:87-90.
- 1543 111. Pape JW, Verdier RI, Johnson WD, Jr. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli*
1544 infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*
1545 1989;320:1044-47.
- 1546 112. Madico G, McDonald J, Gilman RH, Cabrera L, Sterling CR. Epidemiology and treatment
1547 of *Cyclospora cayetanensis* infection in Peruvian children. *Clin Infect Dis* 1997;24:977-81. 215
- 1548 113. Pape JW, Verdier RI, Boncy M, Boncy J, Johnson WD, Jr. *Cyclospora* infection in adults
1549 infected with HIV. Clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. *Ann Intern Med*
1550 1994;121:654-57.
- 1551 114. Van Gool T, Dankert J. 3 emerging protozoal infections in The Netherlands: *Cyclospora*,
1552 *Dientamoeba*, and *Microspora* infections. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:155-60.
- 1553 115. Hoge CW, Shlim DR, Ghimire M et al. Placebo-controlled trial of co-trimoxazole for
1554 *Cyclospora* infections among travellers and foreign residents in Nepal. *Lancet* 1995;345:691-
1555 93.
- 1556 116. Nagata N, Marriott D, Harkness J, Ellis JT, Stark D. In vitro susceptibility testing of
1557 *Dientamoeba fragilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:487-94.
- 1558 117. Kurt O, Girginkardesler N, Balcioglu IC, Ozbilgin A, Ok UZ. A comparison of
1559 metronidazole and single-dose ornidazole for the treatment of *dientamoebiasis*. *Clin Microbiol*
1560 *Infect* 2008;14:601-04.
- 1561 118. Bosman DK, Benninga MA, van de Berg P, Kooijman GC, van GT. *Dientamoeba fragilis*:
1562 possibly an important cause of persistent abdominal pain in children. *Ned Tijdschr Geneesk*
1563 2004;148:575-79.
- 1564 119. Vandenberg O, Souayah H, Mouchet F, Dediste A, van GT. Treatment of *Dientamoeba*
1565 *fragilis* infection with paromomycin. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:88-90.
- 1566 120. Simon M, Shookhoff HB, Turner H, Weingarten B, Parker JG. Paromomycin in the
1567 treatment of intestinal amebiasis; a short course of therapy. *Am J Gastroenterol* 1967;48:504-
1568 11.
- 1569 121. Van Hellemond JJ, Molhoek N, Koelewijn R, Wismans PJ, van Genderen PJ. Is
1570 paromomycin the drug of choice for eradication of *Blastocystis* in adults? *J Infect Chemother*
1571 2012.

- 1572 122. Banik GR, Barratt JL, Marriott D, Harkness J, Ellis JT, Stark D. A case-controlled study of
1573 *Dientamoeba fragilis* infections in children. *Parasitology* 2011; Apr 27:1-5.
- 1574 123. Stark D, Barratt J, Roberts T, Marriott D, Harkness J, Ellis J. A review of the clinical
1575 presentation of dientamoebiasis. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:614-19.
- 1576 124. Barratt JL, Harkness J, Marriott D, Ellis JT, Stark D. A review of *Dientamoeba fragilis*
1577 carriage in humans: several reasons why this organism should be considered in the diagnosis
1578 of gastrointestinal illness. *Gut Microbes* 2011;2:3-12.
- 1579 125. Bart A, van der Heijden HM, Greve S, Speijer D, Landman WJ, van Gool T. Intragenomic
1580 variation in the internal transcribed spacer 1 region of *Dientamoeba fragilis* as a molecular
1581 epidemiological marker. *J Clin Microbiol* 2008; 46:3270-5.
- 1582 126. Stensvold CR, Clark CG, Roser D. Limited intra-genetic diversity in *Dientamoeba fragilis*
1583 housekeeping genes. *Infect Gen Evol* 2013; 18:284-6.
- 1584 127. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Vinje J, van Duynhoven YT.
1585 Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin Infect Dis*
1586 2001;33:280-88.
- 1587 128. Maas L, Dorigo-Zetsma JW, de Groot CJ, Bouter S, Plötz FB, van Ewijk BE. Detection of
1588 intestinal protozoa in paediatric patients with gastrointestinal symptoms by multiplex real-
1589 time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2014 Jun;20:545-50.
- 1590 129. Clifford Rose F, Gawel M. Clonidine neurotoxicity: an overview. *Acta Neurol Scand*
1591 Suppl. 1984;100:137-45.
- 1592 130. Nigro L, Larocca L, Massarelli L et al. A placebo-controlled treatment trial of
1593 *Blastocystis hominis* infection with metronidazole. *J Travel Med* 2003;10:128-130.
- 1594 131. Ok UZ, Girginkardesler N, Balcioglu C, Ertan P, Pirildar T, Kilimcioglu AA. Effect of
1595 trimethoprim-sulfamethaxazole in *Blastocystis hominis* infection. *Am J Gastroenterol*
1596 1999;94:3245-47.
- 1597 132. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, et al. European Society of
1598 Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance
1599 document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27 Suppl 2:
1600 S1-S21. C.
- 1601 133. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European
1602 Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance
1603 document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2016;22 Suppl 4:S63-81.
- 1604 134. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for
1605 *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*
1606 2012;67:742-8.

135. Mullane KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 2011;53:440-7.
136. 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.
137. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
138. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious diseases* 2012;12:281-9.
139. Mikamo H, Tateda K, Yanagihara K, Kusachi S, Takesue Y, Miki T, et al. Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. *J Infect Chemother* 2018;24:744-52.
140. Gonzales M, Pepin J, Frost EH, Carrier JC, Sirard S, Fortier LC, et al. Faecal pharmacokinetics of orally administered vancomycin in patients with suspected *Clostridium difficile* infection. *BMC Infect Dis* 2010;10:363.
141. 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; 86:15-9.
142. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, Peterson LR, Gebhard RL, Schwartz MJ, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-6.
143. 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;22:813-8.
144. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1029-e44.
145. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2021;116:1124-47.

- 1642 146. Wingen-Heimann SM, van Prehn J, Kuijper EJ, Vehreschild M. The need for a holistic
1643 view on management of *Clostridioides difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2021;27:1383-5.
- 1644 147. Van Rossen TM, Ooijevaar RE, Vandenbroucke-Grauls C, Dekkers OM, Kuijper EJ, Keller
1645 JJ, et al. Prognostic factors for severe and recurrent *Clostridioides difficile* infection: a
1646 systematic review. *Clin Microbiol Infect* 2022;28:321-31.
- 1647 148. NethMap 2021. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance
1648 among medically important bacteria in the Netherlands in 2020. SWAB Leiden 2021.
- 1649 149. Gergely Szabo B, Kadar B, Szidonia Lenart K, Dezsényi B, Kunovszki P, Fried K, et al. Use
1650 of intravenous tigecycline in patients with severe *Clostridium difficile* infection: a retrospective
1651 observational cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:990-5.
- 1652 150. Manea E, Sojo-Dorado J, Jipa RE, Benea SN, Rodriguez-Bano J, Hristea A. The role of
1653 tigecycline in the management of *Clostridium difficile* infection: a retrospective cohort study.
1654 *Clin Microbiol Infect* 2018;24:180-4.
- 1655 151. Kechagias KS, Chorepsima S, Triarides NA, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of
1656 patients with *Clostridium difficile* infection: an update of the clinical evidence. *European*
1657 *journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European
1658 Society of Clinical Microbiology 2020;39:1053-8.
- 1659 152. Wang Y, Schluger A, Li J, Gomez-Simmonds A, Salmasian H, Freedberg DE. Does
1660 Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin Improve Outcomes in
1661 *Clostridioides difficile* Infection? *Clin Infect Dis* 2020; 71:2414-20.
- 1662 153. Wenisch JM, Schmid D, Kuo HW, Allerberger F, Michl V, et al. Prospective observational
1663 study comparing three different treatment regimes in patients with *Clostridium difficile*
1664 infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1974-8.
- 1665 154. Vega AD, Heil EL, Blackman AL, Banoub M, Kristie Johnson J, Leekha S, et al. Evaluation
1666 of Addition of Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin Therapy in Critically Ill Patients
1667 with Non-Fulminant Severe *Clostridioides difficile* Infection. *Pharmacotherapy* 2020;40:398-
1668 407.
- 1669 155. Rokas KE, Johnson JW, Beardsley JR, Ohl CA, Luther VP, Williamson JC. The Addition of
1670 Intravenous Metronidazole to Oral Vancomycin is Associated With Improved Mortality in
1671 Critically Ill Patients With *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2015;61:934-41.
- 1672 156. Hocquart M, Lagier JC, Cassir N, Saidani N, Eldin C, et al. Early Fecal Microbiota
1673 Transplantation Improves Survival in Severe *Clostridium difficile* Infections. *Clin Infect Dis*
1674 2018;66:645-50.

157. Cheng YW, Phelps E, Nemes S, Rogers N, Sagi S, Bohm M, et al. Fecal Microbiota Transplant Decreases Mortality in Patients with Refractory Severe or Fulminant *Clostridioides difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2234-43 e1.
158. Fischer M, Sipe B, Cheng YW, Phelps E, Rogers N, et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: A promising treatment approach. *Gut Microbes* 2017; 8:289-302.
159. Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, Simonelli C, Lopetuso LR, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection-single versus multiple infusions. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:152-9.
160. Rupawala AH, Gachette D, Bakhit M, Jimoh L, Kelly CR. Management of Severe and Severe/Complicated *Clostridioides difficile* Infection using Sequential Fecal Microbiota Transplant by Retention Enema. *Clin Infect Dis* 2021; 73:716-19.
161. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (S2): 1-26.
162. Neal MD, Alverdy JC, Hall DE, Simmons RL, Zuckerbraun BS. Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage. An Alternative to Total Abdominal Colectomy for the Treatment of Severe, Complicated *Clostridium difficile* Associated Disease. *Annals Surg* 2011; 254:423-29.
163. Ferrada P, Calcut R, Zielinski MD, Bruns B, Yeh DD et al. Loop Ileostomy versus Total Colectomy As Surgical Treatment For *Clostridium Difficile*-Associated Disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma Multicenter Trial. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 83: 36–40.
164. Hall BR, Leinicke JA, Armijo PR, Smith LM, Langenfeld SJ, Oleynikov D. No survival advantage exists for patients undergoing loop ileostomy for *clostridium difficile* colitis. *Am J Surg* 2019; 217: 34-9.
165. Juo YY, Sanaiha Y, Jabaji Z, et al. Trends in Diverting Loop Ileostomy vs Total Abdominal Colectomy as Surgical Management for *Clostridium difficile* Colitis. *JAMA Surg* 2019;154:899-906.
166. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, Crook DW, Gorbach SL. Treatment of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012; 55 Suppl 2:S154-61.
167. 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.

- 1709 168. Hota SS, Sales V, Tomlinson G, Salpeter MJ, McGeer A, Coburn B, et al. Oral Vancomycin
1710 Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent
1711 *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*
1712 2017;64:265-71.
- 1713 169. Baunwall SMD, Andreassen SE, Hansen MM, Kelsen J, Hoyer KL, Ragard N, et al. Faecal
1714 microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyFMT): a
1715 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;
1716 7:1083-91.
- 1717 170. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, et al. Duodenal infusion
1718 of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.
- 1719 171. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, Bibbo S, Dinoi G, et al. Randomised clinical trial:
1720 faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of
1721 recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:835-43.
- 1722 172. Hvas CL, Dahl Jorgensen SM, Jorgensen SP, Storgaard M, Lemming L, et al. Fecal
1723 Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium*
1724 *difficile* Infection. *Gastroenterology* 2019;156:1324-32.
- 1725 173. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, et al. Bezlotoxumab for
1726 prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017; 376: 305-317.
- 1727 174. Oksi J, Aalto A, Säilä P, Partanen T, Anttila VJ, MattilaReal E. Real-world efficacy of
1728 bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection: a retrospective study
1729 of 46 patients in five university hospitals in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38:
1730 1947-1952.
- 1731 175. Escudero-Sánchez R, Ruíz-Ruizgómez M, Fernández-Fradejas J, García Fernández S,
1732 Olmedo Samperio M, et al. Real-World experience with bezlotoxumab for prevention of
1733 recurrence of *clostridioides difficile* infection. *J Clin Med* 2020; 10:2.
- 1734 176. Hengel RL, Ritter TE, Nathan RV, Van Anglen LJ, Schroeder CP, et al. Real-world
1735 experience of bezlotoxumab for prevention of *clostridioides difficile* infection: a retrospective
1736 multicenter cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa097.
- 1737 177. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN, et al. Bezlotoxumab for
1738 Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for
1739 Recurrence. *Clin Infect Dis* 2018;67:649-56.
- 1740 178. Escudero-Sánchez R, Ruíz-Ruizgómez M, Fernández-Fradejas J, García Fernández S, et
1741 al. Real-World Experience with Bezlotoxumab for Prevention of Recurrence of *Clostridioides*
1742 *difficile* Infection. *J Clin Med* 2020;10.

- 1743 179. Terveer EM, Vendrik KE, Ooijselaar RE, Lingen EV, Boeije-Koppenol E, Nood EV, et al.
1744 Faecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* infection: Four years' experience
1745 of the Netherlands Donor Feces Bank. *United European Gastroenterol J* 2020;8:1236-47.
- 1746 180. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, Smieja M, Roscoe D, et al. Frozen vs Fresh Fecal
1747 Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent
1748 *Clostridium difficile* Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 142-9.
- 1749 181. Ianiro G, Sanguinetti M, Gasbarrini A, Cammarota G. Predictors of failure after single
1750 faecal microbiota transplantation in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection:
1751 results from a 3-year, single-centre cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 337.e1-e3.
- 1752 182. Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, et al. Fecal microbiota transplant
1753 for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a
1754 randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*, 2014. 58(11): p. 1515-22.
- 1755 183. Youngster I, Sauk J, Pindar C, Wilson RG, Kaplan JL, et al. Oral, capsulized, frozen fecal
1756 microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014;312:1772-
1757 8.
- 1758 184. Youngster I, Mahabamunuge J, Systrom HK, Sauk J, Khalili H, et al. Oral, frozen fecal
1759 microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection. *BMC Med*
1760 2016; 14: 134.