



STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID

Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XVIII

SWAB richtlijn antimicrobiële therapie voor acute infectieuze diarree

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), Februari 2014

Vorbereidingscommissie: Mw. drs. J.C. Bos (internist-infectioloog), mw. dr. C. Schultsz (arts-microbioloog), dr. T. Van Gool (arts-microbioloog, parasitoloog), drs. M. P. Bauer (internist-infectioloog), prof. dr. J.M. Prins (internist-infectioloog).

© 2014 SWAB
Secretariaat SWAB
p/a Universitair Medisch Centrum St Radboud
Medische Microbiologie, route 574
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
www.swab.nl

INHOUDSOPGAVE

I	Achtergrond	3
	I.1 <i>Het proces</i>	
	I.2 <i>De belangrijkste veranderingen ten opzichte van de richtlijn van 2005</i>	
II	Definitie acute infectieuze diarree	4
III	Positionering richtlijn	4
IV	Diagnostiek	5
V	Antibiotische therapie per verwekker	7
	V.1 <i>Virussen</i>	7
	V.2 <i>Bacteriën</i>	8
	V.2.1 <i>Campylobacter</i>	8
	V.2.2 <i>Salmonella</i>	10
	V.2.3 <i>Shigella</i>	12
	V.2.4 <i>Yersinia</i>	15
	V.2.5 <i>Enterohemorragische Escherichia coli (EHEC)</i>	16
	V.2.6 <i>Overige Escherichia coli's</i>	18
	V.2.7 <i>Vibrio cholerae</i>	20
	V.2.8 <i>Clostridium difficile</i>	21
	V.3 <i>Parasieten</i>	32
	V.3.1 <i>Giardia lamblia</i>	32
	V.3.2 <i>Entamoeba histolytica</i>	34
	V.3.3 <i>Cryptosporidia</i>	36
	V.3.4 <i>Cystoisospora (voorheen Isospora)</i>	37
	V.3.5 <i>Cyclospora</i>	38
	V.3.6 <i>Dientamoeba fragilis</i>	38
	V.3.7 <i>Blastocystis species</i>	41
VI	Empirische therapie (fig. 1)	43
	VI.1 <i>Community acquired diarrhea</i>	44
	VI.2 <i>Diarree bij reizigers</i>	47
VII	Tabellen	50
	Tabel 1: Methodologische kwaliteit van individuele studies	50
	Tabel 2: Bewijsniveaus	50
	Tabel 3: Geadviseerde antibiotische behandeling van acute infectieuze diarree bij bekende ziekteverwekker	51
	Tabel 4: Epidemiologie van verwekkers van AID in Nederland	54
VIII	Overige	55
	Financiering en potentiële belangenconflicten	
	Toepasbaarheid	
	Dankbetuiging	
IX	Referenties	56
X	Zoekstrategie	73

I. Achtergrond

1.1 Het proces

De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) ontwikkelt richtlijnen voor het gebruik van antibiotica bij volwassenen in het ziekenhuis met als doel het antibioticabeleid te optimaliseren en zo een bijdrage te leveren aan de beheersing van kosten en resistentieontwikkeling. De richtlijnen dienen als raamwerk voor de commissies die antibioticaformulieren opstellen in ziekenhuizen. Epidemiologische gegevens over de verwekkers van een bepaalde infectie vormen een belangrijk uitgangspunt en de nadruk ligt op het principe dat antibiotica alleen voorgeschreven dienen te worden op de juiste indicatie.

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

De opstelling van deze richtlijn kwam tot stand volgens het zogenaamde ‘evidence based’ principe.[1] Naast meta-analyses en richtlijnen verzameld via de Cochrane Library (www.update-software.com/ebmg) en National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov), werd relevante literatuur uit de database Medline geraadpleegd. Aanbevelingen in de richtlijn werden voorzien van graad van bewijskracht volgens de door het Centraal Begeleidingsorgaan/Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg, CBO, opgestelde handleiding (tabel 1).[2]

1.2. Wat zijn de belangrijkste veranderingen ten opzichte van de richtlijn van 2005?

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

Een andere verandering is de toevoeging van de behandeling van *Blastocystis hominis* en *Dientamoeba fragilis* infecties. Hiertoe is besloten gezien de voortdurende discussie over de pathogeniciteit van deze parasieten. In deze richtlijn zijn aanbevelingen voor de behandeling opgenomen, hoewel de bewijslast vaak zwak is.

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

II. Definitie acute infectieuze diarree (AID)

Wereldwijd wordt het aantal doden als gevolg van ziekten die gepaard gaan met diarree geschat op 2,2 miljoen per jaar. Dit is 4% van het totaal aantal doden per jaar.[3] In geïndustrialiseerde landen is de incidentie ook hoog (0,5 – 2 episodes per persoon per jaar), maar is de mortaliteit laag door goede voedingstoestand van de bevolking en adequate behandeling.[4] Zo komen er in Nederland per jaar ongeveer 4,5 miljoen gevallen van gastroenteritis voor, waarbij kinderen tot 5 jaar het vaakst worden getroffen.[5] In 1 op de 20 gevallen van gastroenteritis wordt een huisarts geconsulteerd. Meestal gaat het dan om kinderen jonger dan 1 jaar of ernstigere ziektebeelden die gepaard gaan met koorts en buikpijn. Een nog lager percentage mensen met AID wordt uiteindelijk opgenomen in een ziekenhuis, maar het aantal ziekenhuisopnamen is in de periode 2003-2009 wel sterk gestegen. De toename betrof vooral volwassenen en ouderen.[6]

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

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

III. Positionering richtlijn

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

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

In de richtlijn wordt eerst de optimale therapie per verwekker besproken (in V. en tabel 3), vervolgens de optimale empirische therapie bij community-acquired diarree (VI.1) en bij reizigers (VI.2).

Deze richtlijn die zich beperkt tot adviezen voor antibiotische behandeling van AID en hoewel ook aandacht wordt geschonken aan diagnostiek van verschillende verwekkers van AID, dient de informatie hierover te worden beschouwd als een algemeen, en zeker niet volledig, overzicht.

IV. Diagnostiek

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

Vanuit het oogpunt van resistentie wordt bij community acquired AID het kweken van ontlasting op Salmonella, Shigella, Yersina en Campylobacter (SSYC) geadviseerd wanneer antibiotische therapie wordt overwogen. Dit dient zo vroeg mogelijk in het ziekteproces plaats te vinden opdat maximaal kan worden geprofiteerd van gerichte behandeling. In toenemende mate maken microbiologische laboratoria gebruik van moleculaire technieken (amplificatie van DNA met behulp van PCR) voor diagnostiek naar de belangrijkste bacteriële verwekkers van AID. Een eerste screening met behulp van PCR verhoogde de detectie in PCR-positief materiaal met behulp van kweek.[7] Doordat moleculaire technieken over het algemeen sensitiever zijn dan kweek, is de betekenis van de detectie van pathogenen met behulp van PCR in afwezigheid van een kweek of bij een negatieve kweekuitslag, vooral wanneer meerdere pathogenen in eenzelfde faecesmonster worden aangetroffen, niet altijd duidelijk, in afwezigheid van gecontroleerde studies.[8] .

Wanneer een infectie met shiga-toxine producerende *Escherichia coli* (STEC), ook enterohemorragische *E. coli* (EHEC) genoemd, wordt vermoed voldoet een feceskweek op SSYC niet, maar dient kweekmateriaal te worden geënt op MacConkey-agar waarbij lactose is vervangen door sorbitol (SMAC). *E. coli* stammen die geen sorbitol fermenteren zijn verdacht voor STEC O157:H7 en kunnen vervolgens geserotypeerd worden. Met deze methode worden echter STEC stammen die wel sorbitol kunnen fermenteren, zoals sommige stammen met serotype O157:H⁻ en STEC O104:H4, gemist.[9] Er is dan ook in toenemende mate overeenstemming over de noodzaak van het aantonen van de aanwezigheid van stx of voor stx coderende genen bij de diagnostiek van STEC infecties. Hiervoor kunnen, eventueel na verrijking van de feces, immuno-enzymatische of moleculaire methoden gebruikt worden die aanwezigheid van stx of voor stx coderende genen in faeces aantonen.[10; 11] Vervolgens dient ook het *E. coli* isolaat aangetoond te worden dat het stx produceert, opdat zowel het serotype als de antimicrobiele gevoeligheid van het isolaat bepaald

kunnen worden. Bovengescreven werkwijze wordt inmiddels in een groot aantal medisch microbiologische laboratoria toegepast en heeft er toe geleid dat het aantal gemelde STEC infecties sterk is toegenomen. De betekenis van deze toename voor de klinische praktijk en met name voor de openbare gezondheidszorg in Nederland is thans onderwerp van onderzoek.[12]

Diagnostiek naar de aanwezigheid van een toxineproducerende *Clostridium difficile*-stam in de ontlasting moet worden overwogen bij antibioticagebruik in de weken voorafgaand aan het begin van de ziekteverschijnselen. Een positieve feceskweek zonder onderzoek naar toxineproductie of met een negatieve toxine test kan AID door *C. difficile* slechts aannemelijk maken. Voor detectie van toxine A en B zijn immuno-enzymatische assays (EIAs) en PCR beschikbaar. Geadviseerd wordt om minimaal twee van dergelijke tests te gebruiken in de diagnostiek, waarbij de tweede test alleen toegepast wordt bij een positieve eerste test, gezien de lage positief voorspellende waarde van een enkele test bij een lage (5%) prevalentie van *C. difficile*. [13]

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

Wanneer aan een parasitaire verwekker wordt gedacht, bijvoorbeeld bij persisterende maag-darm klachten, en soms bij acute klachten, kan microscopische en moleculaire diagnostiek worden verricht. Bij goed uitgevoerde microscopie wordt onderzoek verricht naar alle darmparasieten die bij de mens klachten kunnen geven (ca 25 soorten, waaronder eencellige protozoën en wormen). Bij moleculaire diagnostiek wordt vaak naar een selectie van 4-5 parasieten gekeken, voornamelijk parasieten die veel in Nederland voorkomen. Bij patiënten die in het verleden in de (sub)tropen zijn geweest, of bij patiënten met een bijzonder klachtenbeloop zonder duidelijke oorzaak, is goed, breed, microscopisch onderzoek belangrijk.

Wanneer alleen microscopisch onderzoek verricht wordt, is de Triple Feces Test[®] (TFT), waarbij ontlasting 3 maal, op 3 verschillende dagen, verzameld en geconserveerd wordt, en met speciale technieken onderzocht wordt, een betrouwbare diagnostische methode.[14] Voor moleculair onderzoek zijn diverse, goed gevalideerde, testen in gebruik. Voor de uitvoering van moleculaire diagnostiek is feces van één dag voldoende.

Recent is voor de diagnostiek naar darmparasieten een nieuwe test ontwikkeld, de Dual-Feces-Test (DFT). Bij deze test worden microscopisch onderzoek en moleculaire diagnostiek gecombineerd. Het onderzoek wordt verricht op feces van één dag. Met deze test kunnen alle darmparasieten met een

hoge mate van betrouwbaarheid aangetoond worden. Door toepassing van microscopie is de klinische interpretatie van moleculaire uitslagen vereenvoudigd. De test wordt inmiddels gebruikt meerdere centra.

Gebleken is dat de opbrengst van fecesonderzoek bij patiënten met diarree die na 3 dagen ziekenhuisopname ontstaat erg laag is wanneer gekweekt wordt op standaard bacteriële verwekkers als SSYC en in de ontlasting gezocht wordt naar parasieten, wormeieren en/of cysten. Omgekeerd wordt de kans op een infectie met *Clostridium difficile* dan steeds groter.[15; 16; 17] In de praktijk wordt van nosocomiale diarree gesproken wanneer deze na een minimale verblijfsduur van 48 uur ontstaat. Wanneer er sprake is van nosocomiale AID moet gezocht worden naar de aanwezigheid van *Clostridium difficile*-toxinen, zoals hierboven beschreven.

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

V. Antibiotische therapie per verwekker (tabel 3)

V.1. Virussen

Norovirussen veroorzaken doorgaans milde AID met een *selflimiting* karakter bij verschillende leeftijdsgroepen. Bij ouderen en bij personen met een onderliggende ziekte kan de ziekte ernstiger verlopen. Transmissie van virale verwekkers van AID vindt voornamelijk plaats van mens naar mens, hoewel bij norovirussen transmissie in belangrijke mate verloopt via consumptie van met fecaliën besmet voedsel en drinkwater. Dit leidt met enige regelmaat tot epidemiën in instellingen en op cruiseschepen.[18; 19] Voorts wordt melding gemaakt van frequente uitbraken op geriatrische afdelingen van Nederlandse ziekenhuizen. Net als bij rotavirus geldt dat slechts ondersteunende therapie mogelijk is. Rotavirus is een belangrijke verwekker van ernstige diarree bij jonge kinderen, maar ook bij (immuungecompromitteerde) volwassenen kan dit virus ziekte veroorzaken. Rotavirussen kunnen ook opgepikt worden tijdens het reizen naar tropische bestemmingen en zo in Nederland voor epidemische verheffingen zorgen.

Hoewel het aandeel van virale verwekkers bij het veroorzaken van ernstige diarree bij volwassenen als klein werd ingeschat, laat een recente Nederlandse studie zien dat met name rotavirussen relatief vaak kunnen worden aangetroffen in feces monsters van patiënten die met diarree in een ziekenhuis worden opgenomen.[20] In 41 feces monsters van 45 volwassen patiënten met diarree werd bij 13/41 (32%) patiënten een virus aangetroffen, waarbij het bij 9/41 (22%) patiënten ging om rotavirus.

V.2 Bacteriën

V.2.1 *Campylobacter*

Species (spp.) van het genus *Campylobacter*, met *C. jejuni* als belangrijkste vertegenwoordiger, zijn Gram-negatieve staafjes die slechts groeien bij een lage zuurstof spanning en met CO₂ toevoeging. *Campylobacter* infecties is een wereldwijde zoonose en *Campylobacter* spp. kunnen als commensaal worden aangetroffen in de darm van zoogdieren en vogels, waardoor verspreiding via direct contact of via consumptie van besmet vlees en drinkwater naar de mens mogelijk wordt. Klinische manifestaties van *Campylobacter* infecties ontstaan na een incubatietijd van 1-7 dagen en variëren in ernst van milde ziekte tot ziekte met hoge koorts, bloederige diarree en hevige buikkrampen (dysenterie). De ziekteduur is zonder behandeling meestal niet langer dan 7 dagen. Een *C. jejuni* infectie kan worden gecompliceerd door extra-enterale ziekteverschijnselen zoals het syndroom van Guillain-Barré en reaktieve artritis.[21] *C. jejuni* is in vitro gevoelig voor erytromycine, doxycycline, gentamicine, clindamycine en fluorochinolonen.[22] De meeste *Campylobacter* spp. zijn ongevoelig voor cefalosporines en penicillines.[23]

Uit gecontroleerde studies bij kinderen en volwassenen met dysenterie veroorzaakt door *C. jejuni* is gebleken dat behandeling met erytromycine binnen 5 dagen na aanvang van symptomen verkorting van ziekte- en uitscheidingsduur kan opleveren.[24; 25] Uitgestelde behandeling leidt alleen tot verkorting van de uitscheidingsduur.[26; 27] Nieuwe macroliden, zoals het azalide azitromycine, lijken even effectief te zijn.[28] (zie ook VI). Er zijn duidelijke aanwijzingen dat azitromycine met betrekking tot de vermindering van de uitscheidingsduur superieur is aan een fluorochinolon.[29; 30]

Ontwikkeling van *Campylobacter* resistentie tijdens en/of na behandeling met ciprofloxacin is in verscheidene studies aangetoond. Verondersteld wordt dat een 1 steps mutatie in het gen dat codeert voor DNA-gyrase hieraan ten grondslag ligt.[31] Daarnaast hebben we in Nederland in toenemende mate te maken met infecties met primair ciprofloxacin ongevoelige *Campylobacter* spp.. Het vóórkomen van resistentie lijkt voornamelijk voort te vloeien uit het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren. Zo waren vleeskuikens in 2009 in ruim 42% van de gevallen besmet met een ciprofloxacin resistente *C. jejuni* en in ruim 62% van de gevallen met een ciprofloxacin resistente *C. coli* stam. Inmiddels zijn deze percentages nog hoger geworden met in 2010 en 2011 60.7% voor *C. jejuni* en 66.7% voor *C. coli*. [32] Het RIVM nam ook bij humane *Campylobacter*-isolaten een duidelijke toename van fluorochinolon-resistentie waar: Gegevens over 2002-2010, die zijn gebaseerd op uitslagen van 16 streeklaboratoria in Nederland (dekking plm. 62% van Nederland), laten zien dat dit in 2009-2011 heeft geleid tot een resistentie percentage bij endemische *Campylobacter*-isolaten tegen fluorochinolonen van 53.1% voor *C. jejuni* en 51.1% voor *C. coli*. De vergelijkbare percentages voor erytromycine zijn resp. 2.4% en 8.1%. [32] Overigens moet vermeld worden dat in Nederland geen consensus bestaat over de optimale gevoeligheidsbepaling van *Campylobacter* voor macroliden en de te gebruiken 'cut-off' waarden en in een in Leiden uitgevoerde studie konden de

SWAB richtlijn 2014: Antibiotische behandeling van acute infectieuze diarree

bovengenoemde hoge prevalentie van macroliden resistentie van *Campylobacter* niet worden bevestigd.[33] Het is aan te bevelen om bij een *Campylobacter* isolaat de chinolon gevoeligheid mede te bepalen, zodat inzicht wordt verkregen in de reden van eventueel therapie falen en in de epidemiologische ontwikkelingen.

Erytromycine wordt op grond van effectiviteit en lage kosten als middel van eerste keus aanbevolen. In het onderzoek van de tachtiger jaren kwam vast te staan dat een dosering van 2dd 500 mg gedurende 5 dagen werkzaam was.[24; 25] Recenter onderzoek laat zien dat azitromycine 1 dd 500 of 1000 mg gedurende 3 dagen ook effectief is.[29; 30] Daarnaast zijn er aanwijzingen dat bij campylobacter infecties ook met een eenmalige dosering van azithromycine van 1000 mg zou kunnen worden volstaan.[30] Macroliden verlengen het QTc interval, maar het gebruik van erythromycine lijkt significant meer dan andere macroliden geassocieerd te zijn met het ontstaan van ‘torsades de pointes’.[34] In een grote cohort studie gaf het actieve gebruik van erythromycine in orale vorm een twee maal verhoogd risico op ‘sudden cardiac death’ in vergelijking met het gebruik van nitroimidazolen en amoxicilline. Het risico kon nog verder worden verhoogd wanneer tegelijkertijd andere CYP3a remmers werden gebruikt. Wanneer behandeling met een macrolide in orale vorm wordt overwogen, zou het gebruik van azitromycine daarom mogelijk de voorkeur hebben.[35]

Niveau *	In 2010 bedroeg het resistentiepercentage bij humane endemische <i>Campylobacter</i> -isolaten in Nederland tegen fluorochinolonen 53.1% voor <i>C. jejuni</i> en 51.1% voor <i>C. coli</i> . Maran 2012 ³²
Niveau 1	Vroegtijdige behandeling met erytromycine gedurende 5 dagen kan verkorting van ziekte- en uitscheidingsduur opleveren, uitgestelde behandeling leidt alleen tot verkorting van de uitscheidingsduur. A2 Mandal ²⁴ , Salazar-Lindo ²⁵ , Anders ²⁶ B Pai ²⁷
Niveau 2	Behandeling met azitromycine lijkt bij aangetoonde gevoeligheid even effectief te zijn m.b.t. verkorting van ziekte- en uitscheidingsduur als ciprofloxacine. B Kuschner ²⁹ , Tribble ³⁰
Niveau 3	Behandeling met erythromycine geeft een verhoogd risico op ‘sudden cardiac death’ in vergelijking met behandeling met imidazolen en amoxicilline, vooral bij gebruik van CYP3a remmende co-medicatie. B Ray ³⁵
Aanbeveling	Minder ernstige <i>Campylobacter</i> infecties behoeven geen antibiotische behandeling. Indien behandeling noodzakelijk wordt geacht, is het middel van eerste keus een macrolide. Wanneer behandeling met een oraal middel kan plaatsvinden, heeft behandeling met azithromycine de voorkeur boven het gebruik van erythromycine. De aanbevolen dosering van azithromycine is 1dd 500 mg gedurende 3 dagen.

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

V.2.2 *Salmonella*

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

Non-tyfeuze salmonellose is een zoönose en veroorzaakt bij mensen meestal milde AID, zonder bloedbijmenging. De belangrijkste verwekkers van dit ziektebeeld zijn *S. Enteritidis* en *S. Typhimurium*, die beide voorkomen in het maag-darmkanaal van dieren. Overdracht naar de mens geschiedt via consumptie van besmette dierlijke producten, vooral van kippen en varkens. De incubatietijd bedraagt 6-48 uur. De klachten houden 3-7 dagen aan en hebben meestal een *self-limiting* karakter. Afrikaanse studies hebben laten zien dat het hebben van een HIV infectie een risicofactor is voor het krijgen van een non-tyfeuze salmonella infectie.[36] Complicaties, zoals een bacteriemie die kan resulteren in metastatische infecties zoals meningitis, septische arthritis en osteomyelitis, treden voornamelijk op bij jonge, oude en immuungecompromitteerde patienten.[37] Zo werd bij een studie onder AIDS-patiënten met een non-tyfeuze Salmonella infectie in 78% van de gevallen een bacteriemie vastgesteld.[38] Na het verdwijnen van de ziekteverschijnselen blijft de bacterie gemiddeld nog 4-5 weken aantoonbaar in de ontlasting. Wanneer *Salmonellae* langer dan 1 jaar aantoonbaar blijven spreken we van chronisch dragerschap. Dit komt bij non-tyfeuze salmonellose in 0,2-0,7 % van de gevallen voor en wordt bevorderd door de aanwezigheid van anatomische afwijkingen van de galwegen en een gelijktijdige urineweginfectie met *Schistosoma*. [39; 40]

Er zijn onvoldoende aanwijzingen dat het gebruik van antibiotica de duur en de ernst van de ziekteverschijnselen bij gezonde kinderen en volwassenen met milde diarree ten gevolge van een non-tyfeuze Salmonella infectie gunstig beïnvloeden.[37] Ook het feces dragerschap wordt niet geëlimineerd. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat antibiotische therapie, inclusief die met chinolonen, feces dragerschap prolongeert, de relapse frequentie doet toenemen en de kans op resistentieontwikkeling tijdens behandeling vergroot. Het gebruik van antibiotica bij ongecompliceerde AID wordt dan ook afgeraden.[37] Indien op klinische gronden antibiotische therapie toch wenselijk is, lijkt kortdurende (≤ 7 dagen) therapie te volstaan. Hoewel er geen data beschikbaar zijn die gebruik van antibiotica ondersteunen bij patiënten met predispositie voor complicaties, zoals immuun gecompromitteerden of patiënten met endovasculair kunstmateriaal in situ lijkt onder die omstandigheden langdurige (14 dagen) therapie met een bactericide middel met intracellulaire activiteit, zoals ciprofloxacine raadzaam.[42] Trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMZ = co-trimoxazol) is een alternatief bij aangetoonde gevoeligheid voor dit middel.

Voor non-tyfeuze *Salmonellae*, inclusief *S. Typhimurium* en *S. Enteritidis* geldt dat er in toenemende mate sprake is van resistentie.[43] Dit betreft in Nederland vooral multi-resistentie tegen amoxicilline, doxycycline, TMP (-SMZ) en chlooramfenicol. Bij humane *S. Typhimurium* isolaten werd in 2009 in 48% van de gevallen resistentie gezien tegen 4 of meer middelen, terwijl dit percentage bij het serovar *S. Enteritidis* slechts 2% bedroeg.[44; 32]

Resistentie tegen ciprofloxacine wordt vooral bij veterinaire isolaten gezien, hoewel er in 2008 een opvallende piek in de resistentie tegen dit middel waargenomen bij humane *S. Typhimurium* isolaten: een stijging van 3.6% in 2006/2007 tot ruim 31% in 2008 als gevolg van een epidemische verheffing. In 2012 was dit percentage 5.9%. Voor humane *S. Enteritidis* isolaten bedroeg het

ciprofloxacineresistentiepercentage in 2012 11.4%. [45] Plasmide gemedieerde chinolonresistentie en ESBL-productie wordt ook gevonden. In Nederland was het totale aantal voor cefotaxim verminderd gevoelige ESBL-verdachte isolaten onder 17 verschillende serovars in 2010 en 2011 1.2%. Het betrof vooral de *S. Paratyphi B* variant *S. Java* (19 van de 52 isolaten) en het overgrote deel van deze isolaten was afkomstig van pluimvee of pluimvee-producten. In deze *S. Java* groep werd in 2010 en 2011 een cefotaxim-resistentiepercentage van 13% gevonden. Humane infecties lijken in ons land vooralsnog voornamelijk met buitenlandse reizen geassocieerd te zijn. [46]

Niveau *	<p>In 2009 werd bij humane <i>Salmonella</i> isolaten in Nederland afhankelijk van het serovar tot 48% multiresistentie tegen amoxicilline, doxycycline, TMP-SMZ en chlooramfenicol gevonden. Voor ciprofloxacin bedroeg dit percentage in 2012 voor <i>S. Enteritidis</i> 11.4% en voor <i>S. Typhimurium</i> 5.9%. Hoewel resistentie tegen cefotaxim tot 2011 vrijwel niet bij humane isolaten werd gezien, neemt resistentie tegen cephalosporinen bij <i>S. Java</i> onder pluimvee snel toe.</p> <p>Maran 2012³², Maran 2013⁴⁵</p>
Niveau 1	<p>Het gebruik van antibiotica bij ongecompliceerde, door non-tyfeuze <i>Salmonellae</i> veroorzaakte AID wordt afgeraden.</p> <p>A1 Onwuezobe³⁷</p>
Aanbeveling	<p>Het gebruik van antibiotica bij ongecompliceerde, door non-tyfeuze <i>Salmonellae</i> veroorzaakte AID wordt afgeraden.</p> <p>Hoewel er geen data beschikbaar zijn die gebruik van antibiotica ondersteunen bij immuungecompromitteerden en/of bij patiënten met endovasculair kunstmateriaal in situ, lijkt in die omstandigheden behandeling met een bactericide middel met intracellulaire activiteit, zoals een fluorochinolon, raadzaam.</p>

V.2.3 *Shigella*

Shigellose komt wereldwijd uitsluitend bij de mens en bij bepaalde primaten voor. In Nederland worden per jaar ongeveer 300-600 infecties gemeld volgens de Infectieziektenwet. In (sub)tropische landen en onder slechte hygiënische omstandigheden wordt de ziekte veel vaker gezien, hoewel het er wel op lijkt dat het aantal fataal verlopende infecties in deze gebieden in de afgelopen decennia is afgenomen. [47; 48] In Nederland komen infecties met *S. sonnei* en *S. flexneri* het meeste voor terwijl in ‘resource-poor settings’ *S. dysenteriae* (‘bacillare dysenterie’), *S. flexneri* en *S. boydii* de belangrijkste verwekkers zijn. *S. dysenteriae* type 1 en *S. flexneri* veroorzaken veelal een ernstigere ziektevorm en zijn ook vaker dan de andere serovars ongevoelig voor (meerdere) antibiotische middelen. Transmissie verloopt feco-oraal. Na een incubatietijd van 1-5 dagen ontstaat een ziektebeeld met hoge koorts en waterige diarree, dat na enkele dagen over gaat in bloederige diarree, gepaard

gaande met hevige buikkrampen. Meestal treedt binnen een week spontaan herstel op. Het beloop kan worden gecompliceerd door reactieve arthritis, het syndroom van Reiter of het hemolytisch uremisch syndroom (HUS). Mild verlopende infecties behoeven geen antibiotische behandeling en slechts bij ernstige infecties wordt dan ook een behandeling geadviseerd. Er zijn overigens geen data die het aannemelijk maken dat het gebruik van antibiotica bij shigellose het risico op HUS zou vergroten: in een kleine studie bij 20 kinderen in Bangladesh met dysenterie door *S. dysenteriae* type 1 werden geen gevallen van HUS geconstateerd.[49]

Er bestaat op grond van beschikbaar onderzoek geen voorkeur voor het gebruik van een bepaald antibioticum en deze keuze zal dan ook voornamelijk worden ingegeven door het veronderstelde gevoeligheidspatroon.[50] Van TMP-SMZ en ciprofloxacin is aangetoond dat deze de duur van ziekteverschijnselen en uitscheiding van gevoelige micro-organismen in de ontlasting kunnen verkorten.[51-55] Bij gebleken gevoeligheid kan worden behandeld met TMP-SMZ gedurende 3 dagen. Ciprofloxacin (norfloxacin) in een eenmalige dosering van 1 gram, is een alternatief. Het is niet duidelijk of deze dosering ook effectief is wanneer er sprake is van een immuundeficiëntie, bijvoorbeeld in het kader van een HIV-infectie omdat prospectief, gecontroleerd onderzoek op dit gebied ontbreekt. Geadviseerd wordt om onder die omstandigheden 7-10 dagen te behandelen met ciprofloxacin in een dosering van 2dd 500 mg.[56]

Vermeldenswaardig is wel dat bij verzamelde humane *Shigella* isolaten in Nederland, waarvan *S. flexneri* en *S. sonnei* het grootste deel uitmaakten, in 2011 een ciprofloxacin resistentie percentage van 19.1 werd gevonden.[mondelijke communicatie A. vd Bij RIVM o.b.v. gegevens ISIS-AR] De resistentiepercentages voor amoxicilline en 3^e generatie cefalosporinen van deze groep isolaten waren resp. 38% en 5%. Daarnaast komt in westerse en niet-westerse landen resistentie tegen TMP-SMZ veel voor en lijkt resistentie tegen chinolonen (tegen nalidixinezuur veel meer dan tegen ciprofloxacin) en 3^e generatie cefalosporinen wereldwijd, maar vooral in Azië sterk toe te nemen.[48; 57; 58; 59] Het is daarom van belang dat aangetoond is dat azitromycine ook effectief is bij de behandeling van (TMP-SMZ, amoxicilline, erythromycine en ciprofloxacin resistente) *S. dysenteriae* type 1, waarbij zowel een dosering van 1,5 g verdeeld over 5 dagen, als een eenmalige dosering van 1000 mg werkzaam lijkt te zijn.[60; 61] In verschillende richtlijnen wordt echter een dosering van 1 dd 500 mg gedurende 3 dagen aangehouden.[62; 56] Helaas is ook azithromycine resistentie van *shigella* al enkele malen gemeld in Azië en in Europa.[63; 64] In 2007 werden in Frankrijk 50 gevallen van shigellose geconstateerd veroorzaakt door een voor azithromycine ongevoelige *S. sonnei*. Het betreffende isolaat bleek een plasmide gebonden gen te bevatten dat voor de macrolide resistentie codeerde. In 2012 was er in Nederland een uitbraak van azithromycine resistente shigellose onder homomannen.[mondelijke communicatie B.J. Rijnders, Erasmus mc; 65]

Niveau *	<p>TMP-SMZ resistentie is wereldwijd een belangrijk probleem en resistentie tegen fluorochinolonen komt wereldwijd steeds vaker voor, met name in Azië. In 2011 werd bij humane <i>Shigella</i> isolaten in Nederland een ciprofloxacine resistentie percentage gevonden van 19.1%, voor amoxicilline was dit 38% en voor 3^e generatie cefalosporinen 5%. Azithromycine resistentie komt nog weinig voor, maar met name in Azië lijkt dit probleem te groeien. In 2012 was er in Nederland een uitbraak van azithromycine resistente shigellose onder homomannen.</p> <p>Mondelinge communicatie v d Bij o.b.v. ISIS-AR data</p> <p>C Vrints⁵⁸, Bing Gu⁵⁹, Boumghar-Boutchar⁶³</p> <p>D mondelinge communicatie b.j. rijnders</p>
Niveau 1	<p>Bij gebleken gevoeligheid kan worden behandeld met TMP-SMZ 2dd 960 mg gedurende 3 dagen of met ciprofloxacine in een eenmalige dosering van 1 gram (of norfloxacine 800 mg).</p> <p>A2 Bennish⁵³, Bassily⁵⁴</p> <p>B Bhattacharya⁵², Gotuzzo⁵⁵</p>
Niveau 2	<p>Azithromycine lijkt een goed alternatief te zijn voor ciprofloxacine.</p> <p>B Khan⁶⁰, Shanks⁶¹</p>
Niveau 3	<p>Er lijkt geen reden te zijn om af te zien van antibiotische behandeling in verband met (het ontstaan van) HUS.</p> <p>C Bennish (CID, 2006)⁴⁹</p>
Aanbeveling	<p>Aangeraden wordt om mild verlopende shigellose niet te behandelen. Wanneer sprake is van ernstige shigellose kan in afwachting van het antibiogram behandeld worden met ciprofloxacine of azithromycine.</p> <p>Wanneer behandeling met azithromycine wordt overwogen, wordt een dosering van 1dd 500 mg geadviseerd gedurende 3 dagen.</p> <p>Er is onvoldoende bekend over de behandeling van shigellose bij immuungecompromitteerden. Wanneer er sprake is van een immuundeficiëntie, bijvoorbeeld in het kader van een HIV-infectie, wordt, wanneer wordt gekozen voor ciprofloxacine, aangeraden om 7-10 dagen te</p>

behandelen in een dosering van 2dd 500 mg.
--

V.2.4 *Yersinia*

Yersinia enterocolitica en *Yersinia pseudotuberculosis* zijn Gram-negatieve staven die behoren tot de Enterobacteriaceae. Varkens en knaagdieren vormen een belangrijk reservoir. Ziekte ontstaat vooral bij kinderen en ouderen na een incubatietijd van 4-7 dagen. Diarree, vaak zonder bloed en slijm, buikpijn en koorts zijn de belangrijkste verschijnselen. Ulceratie van het terminale ileum en zwelling van mesenteriale lymfeklieren kunnen het beeld van appendicitis nabootsen. Een infectie kan weken duren, waarbij complicaties als arthritis en erythema nodosum kunnen optreden. Ziekte ten gevolge van *Y. enterocolitica* treedt slechts op door infectie met pathogene serogroepen, in Europa voornamelijk O:3 en O:9. *Y. pseudotuberculosis* kan een vergelijkbaar ziektebeeld geven maar wordt in de diagnostiek vaak niet herkend, vooral wanneer een screening met behulp van moleculaire assays specifiek voor detectie van *Y. enterocolitica* vooraf gaat aan een faeces kweek of wanneer de diagnostiek zich tot moleculaire assays beperkt.[66]

De meeste infecties herstellen spontaan en behoeven geen antibiotische behandeling.[67- 69] Er zijn geen studies die aantonen dat antibiotische behandeling bij ongecompliceerde ziekte voordelig is.

Bij 43 gecompliceerde *Yersinia* infecties leek in een retrospectieve case-serie vooral ciprofloxacine effectief te zijn. Aangeraden wordt om, afhankelijk van het resistentiepatroon, bij immuun gecompromitteerden en bij gecompliceerde infecties een antibiotische behandeling in te stellen met een fluorochinolon of met TMP-SMZ.[67; 70; 71; 72] Er zijn geen gecontroleerde studies die de duur van antibiotische therapie bij gecompliceerde infecties hebben onderzocht, maar in de beschikbare case reports wordt gedurende 2-4 weken behandeld. Voorgesteld wordt om gecompliceerde infecties gedurende minimaal 2 weken te behandelen [70; 73]. 3^e Generatie cefalosporinen in combinatie met andere middelen waren in een studie bij personen met ernstige yersiniose beperkt effectief.[70]

In Europa werd fluorochinolon resistentie bij klinische isolaten beschreven in een Spaanse studie.[74] Er zijn ook Nederlandse data, maar deze zijn afkomstig van een zeer beperkt aantal humane isolaten (10) verzameld van 2008 tot 2011. In geen van deze isolaten werd ciprofloxacine resistentie aangetroffen.[ISIS-AR database via wilfrid van pelt] Nederlandse data met betrekking tot TMP-SMZ gevoeligheid zijn niet voorhanden.

Niveau 2	<p><i>Yersinia</i> infecties herstellen over het algemeen spontaan.</p> <p>A2 Pai⁶⁹</p> <p>B Ostroff⁶⁸</p>
Niveau 3	<p>Bij immunogecompromitteerden en bij gecompliceerde infecties lijken, bij gebleken gevoeligheid, zowel TMP-SMZ als fluorochinolonen werkzaam te zijn.</p> <p>C Gayraud⁷⁰, Crowe⁷¹, Black⁷³</p> <p>D Scavizzi⁷²</p>
Aanbeveling	<p>Ongcompliceerde <i>Yersinia</i> infecties behoeven in principe geen antibiotische behandeling.</p> <p>Bij immunogecompromitteerden en bij gecompliceerde infecties wordt bij gebleken gevoeligheid geadviseerd om te behandelen met ciprofloxacine 2dd 500 mg oraal gedurende minimaal 2 weken.</p>

V.2.5 Enterohemorragische *Escherichia coli* (EHEC)

Escherichia coli (*E. coli*) maakt deel uit van de normale darmflora van mens en dier. Het is een Gram-negatieve bacterie waarvan meer dan 700 typen kunnen worden onderscheiden op grond van antigenen in de celwand (O-antigenen), de flagel (H-antigenen) en het kapsel (K-antigenen). EHEC is een groep van *E. coli* die diarree, hemorragische colitis en hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) kunnen veroorzaken doordat ze een aantal specifieke virulentiekenmerken hebben en zogenaamde ‘shigatoxinen’ (stx) produceren.[75] Deze *E. coli* stammen worden daarom ook shigatoxine producerende *E. coli* (STEC) genoemd. Shigatoxinen zijn cytotoxinen die grote gelijkenis vertonen met het toxine van *Shigella dysenteriae*. Ziekte door STEC is een zoönose en vee vormt het belangrijkste reservoir van STEC. Transmissie geschiedt vooral via consumptie van besmet rundvlees, maar ook van door feces besmet water, rauwe groenten zoals sla en (rauwe) melk.[76] Sinds 1999 is er in Nederland intensieve laboratorium surveillance van STEC O157. Een in 2005 en 2006 verrichte landelijke studie van reeds aanwezige faeces monsters van patiënten met een mogelijke STEC infectie (macroscopisch bloed in het faeces monster, bloederige diarree in de anamnese, HUS, of leeftijd <6 jaar) liet een prevalentie van STEC infecties zien van 1.7% waarbij het aandeel STEC O157 infecties slechts 20% van alle STEC infecties betrof. Sinds 2007 worden in de surveillance ook non-O157 STEC infecties meegenomen. Verondersteld wordt dat slechts een deel van de STEC infecties ook daadwerkelijk wordt aangetoond in het laboratorium.[77; 78] STEC is wereldwijd de belangrijkste

verwekker van infectieuze hemorragische colitis en is de belangrijkste oorzaak van acuut nierfalen bij kinderen.[79] HUS verloopt bij volwassenen nogal eens fataal, in tegenstelling tot het meer goedaardige beloop bij kinderen. De clusters van acute diarree, hemorragische colitis en HUS gevallen veroorzaakt door stx-producerende enteroaggregerende *E. coli* (EAEC) O104:H4 in 2011 in Noord-Duitsland en Frankrijk, maken duidelijk dat het ontstaan van hoog virulente stammen mogelijk is door acquisitie van virulentie factoren tussen verschillende stammen. Hoewel er in verband met deze uitbraak steeds werd gesproken over EHEC of STEC, gaat het hier strikt genomen over een shigatoxine- en ESBL producerende EAEC.

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

Antibiotische therapie lijkt geen effect te hebben op de duur van de diarree. Er zijn wel aanwijzingen voor een relatie tussen antibioticagebruik en het ontstaan van HUS, mogelijk via verhoogde aanmaak en productie van toxinen.[80]. Een prospectieve studie uit 2000 concludeerde dat antibiotica het risico op het ontwikkelen van HUS mogelijk zou kunnen vergroten.[81] In een meta-analyse kon dit verhoogde risico op HUS bij gebruik van antibiotica echter niet worden bevestigd.[82] Het gebruik van loperamide dient te worden vermeden omdat het de kans op het ontwikkelen van systemische ziekte lijkt te vergroten.[83; 84] Wanneer in verband met het vermoeden op een bijkomende infectie toch antibiotische behandeling noodzakelijk is, wordt geadviseerd een middel te gebruiken waarvoor EHEC gevoelig is. Om deze reden werd tijdens de uitbraak in Duitsland en Frankrijk met ESBL producerende O104:H4 het gebruik van een carbapenem geadviseerd. Omdat azithromycine bij reizigersdiarree veroorzaakt door EAEC goed werkzaam is en geen HUS lijkt te induceren en tegelijkertijd werd verondersteld dat de EAEC die verantwoordelijk was voor de uitbraak in Duitsland langer werd uitgescheiden in de ontlasting dan de klassieke STEC, werd het effect van azithromycine therapie in de Duitse setting onderzocht. De resultaten van deze studie suggereren dat het gebruik van azithromycine gedurende 3 dagen bij STEC geïnfecteerde patiënten geassocieerd is met een lagere frequentie van langdurig STEC dragerschap. Meer onderzoek zal echter nodig zijn om deze bevindingen te bevestigen.[85] De behandeling van HUS zelf valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Niveau 1	<p>Antibiotische behandeling lijkt geen gunstig effect te hebben op de duur van de diarree veroorzaakt door STEC/EHEC. Voorts is de relatie tussen antibioticagebruik en het ontstaan van HUS niet overtuigend aangetoond.</p> <p>A1 Safdar⁸²</p>
Niveau 3	<p>Het gebruik van loperamide dient te worden vermeden omdat het de kans op het ontwikkelen van systemische ziekte lijkt te vergroten.</p> <p>C Bell⁸³, Cimolai⁸⁴</p>
Aanbeveling	<p>STEC/EHEC infecties dienen symptomatisch behandeld te worden.</p> <p>Het gebruik van loperamide moet worden vermeden.</p>

V.2.6 Overige *Escherichia coli*'s

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

Enterotoxische *E. coli* (ETEC) is de belangrijkste verwekker van diarree bij reizigers wereldwijd.[86; 87] Door productie van enterotoxinen veroorzaakt ETEC acute, frequente, waterige diarree waarbij de persoon in kwestie zich over het algemeen niet ziek voelt. De incubatietijd bedraagt 1-2 dagen en de gemiddelde ziekteduur 3-4 dagen. Transmissie vindt plaats via de feco-orale route, waarbij gecontamineerd water de meest voorkomende infectiebron is. Een kortdurende behandeling van 3-5 dagen met TMP-SMZ of fluorochinolonen leidt tot ziekteduur verkorting, wanneer deze vroeg wordt aangevangen.[88; 89; 90]

Entero-invasieve *E. coli* (EIEC) veroorzaakt een ziektebeeld dat niet te onderscheiden is van Shigellose. Het komt in westerse landen weinig voor en kan niet door middel van routine feceskweken worden gediagnosticeerd. EIEC en *Shigella* zijn taxonomisch en diagnostisch lastig van elkaar te onderscheiden. Voor behandeling geldt hetzelfde als voor ETEC, ofschoon de bewijslast hiervoor zwakker is.[91]

Enteropathogene *E. coli* (EPEC) is de belangrijkste oorzaak van acute waterige diarree bij kinderen in ontwikkelingslanden. In geïndustrialiseerde landen wordt deze ziekteverwekker steeds minder vaak aangetroffen.[92; 93] Ook hier wordt een behandeling als bij ETEC geadviseerd.[56]

Enteroaggregerend hechtende *E. coli*'s (EAEC) vormen een heterogene groep bacteriën die kunnen worden onderscheiden door hun aggregerend hechtingspatroon aan de HEp-2 cellijn. Deze groep werd vooral in verband gebracht met acute diarree bij zowel kinderen, volwassenen, als mensen

met een HIV infectie in ontwikkelingslanden, maar recente data laten zien dat EAEC ook een belangrijke ziekteverwekker is in Europa en in de Verenigde Staten. Tenslotte lijkt EAEC ook een veel voorkomende verwekker van reizigersdiarree bij volwassenen te zijn.[94-97] De uitbraak van stx producerende EAEC in Duitsland en Frankrijk in 2011 heeft aangetoond dat ook EAEC ernstigere infecties kunnen veroorzaken, mits de bacterie in staat is bepaalde virulentiefactoren zoals stx, te verwerven.

In de meeste reisgebieden is EAEC gevoelig voor fluorochinolonen, azithromycine en rifaximin. Hoewel op grond van reeds bekende goede behandelresultaten van kweek-negatieve reizigersdiarree al werd verondersteld dat antibiotische behandeling overeenkwam met die van ETEC, hebben 2 klinische studies aangetoond dat behandeling met respectievelijk ciprofloxacine 2dd 500 mg gedurende 3 dagen en rifaximin 3dd 200 mg of 400 mg een gunstig effect heeft op de ziekteduur, waarbij er geen verschil in uitkomst leek te bestaan tussen de 2 gebruikte rifaximin doseringen.[98; 99] In het licht van bekende resistentieontwikkeling bij gebruik van andere rifamycines zoals rifampicine, werd onderzoek gedaan naar de mogelijkheid van het ontstaan van resistentie van coliforme bacteriën in de darm tijdens het gebruik van rifaximin. Hoewel meer onderzoek noodzakelijk is, lijkt selectie van resistente coliforme bacteriën wel voor te komen, maar van korte duur te zijn. Dit zou mogelijk anders liggen voor het ontstaan van resistente *C. difficile* stammen.[100]

Niveau 1	<p>ETEC is de belangrijkste verwekker van diarree bij reizigers. Een kortdurende behandeling van 3-5 dagen met TMP-SMZ of fluorochinolonen leidt tot ziekteduur verkorting, wanneer deze vroeg wordt aangevangen.</p> <p>A2 DuPont⁸⁸, Ericsson⁸⁹, Mattila⁹⁰</p>
Niveau 2	<p>EAEC is een belangrijke verwekker van diarree bij verschillende subpopulaties in zowel ontwikkelingslanden als ontwikkelde landen. Daarnaast kan EAEC ook diarree bij reizigers veroorzaken.</p> <p>Antibiotische behandeling met ciprofloxacine of rifaximin leidt tot ziekteduur verkorting.</p> <p>B Glandt⁹⁸, Infante⁹⁹</p>
Niveau 3	<p>De behandeling van EIEC, EPEC komt overeen met die van ETEC.</p> <p>B Prado⁹¹ D Guerrant⁵⁶</p>

V.2.7 *Vibrio cholerae*

Infectie met deze bacterie vertoont qua pathogenese grote gelijkenis met ETEC. Beide bacteriën hechten door middel van fimbriae aan het darmepitheel. Het cholera-toxine is in structuur en functie gelijk aan het hitte-labiele toxine van ETEC en het zet de dunne darm aan tot vochtsecretie en verminderde absorptie. Cholera zoals gezien tijdens epidemieën veroorzaakt door serotype O1 en O139 gaat gepaard gaan met zeer volumineuze waterige diarree, waarbij in korte tijd ernstige dehydratie ontstaat. De sterfte in ontwikkelingslanden is dan ook hoog. Infecties met andere serotypen verlopen over het algemeen veel minder ernstig en blijven vaak onopgemerkt.[101] Behalve door kweek kan de diagnose direct met donkerveldmicroscopie worden gesteld op het ‘shooting star’-fenomeen.

Rehydratie is de hoeksteen van de behandeling van cholera, in combinatie met antibiotische behandeling. Zowel serotype O1 als O139 zijn in principe gevoelig voor doxycycline, TMP-SMZ, erytromycine en fluorochinolonen.[102-105] Deze middelen zijn alle even effectief gebleken. Sommige studies vonden echter een snellere afname van diarree en snellere bacteriologische ‘clearance’ na behandeling met ciprofloxacine.[105] Inmiddels is duidelijk dat azitromycine ook uiterst effectief is.[106; 107] Het lijkt verstandig om de keuze voor een bepaald antibioticum in belangrijke mate af te laten hangen van lokale resistentie patronen.[108] Zo is verminderde gevoeligheid voor TMP-SMZ en nalidixine zuur aangetoond tijdens de cholera epidemie in Haïti van 2010 en voor TMP-SMZ, nalidixine zuur en tetracycline in Vietnam.[109; 110] Voor doxycycline, ciprofloxacine en azitromycine geldt dat een eenmalige dosis volstaat.[102; 103; 105; 106] Uit het oogpunt van resistentie ligt het vooralsnog voor de hand om te kiezen voor doxycycline als voorkeursbehandeling. In geval van zwangerschap wordt het gebruik van azithromycine geadviseerd.

Niveau 1	Doxycycline, TMP-SMZ, erytromycine, azitromycine en fluorochinolonen zijn alle even effectief gebleken bij de behandeling van <i>Vibrio cholerae</i> infecties. Een eenmalige dosis volstaat voor doxycycline (300 mg), ciprofloxacine (1000 mg) en azitromycine (1000 mg). A2 Alam ¹⁰² , Gotuzzo ¹⁰³ , Khan ¹⁰⁵ , Khan ¹⁰⁶ , Saha ¹⁰⁷
Aanbeveling	Rehydratie is de hoeksteen van de behandeling en antibiotische therapie wordt aangeraden wanneer sprake is van matig ernstige / ernstige <i>V. cholerae</i> infecties. De keus van de antibiotische behandeling hangt in belangrijke mate af van lokale resistentie patronen. Uit het oogpunt van resistentie ligt het voor de hand om te kiezen voor een eenmalige dosis van 300 mg doxycycline als voorkeursbehandeling. Azithromycine is een goed alternatief voor zwangere vrouwen.

V.2.8 *Clostridium difficile*

Epidemiologie

Toxine-producerende *Clostridium difficile* is in de westerse wereld de belangrijkste verwekker van AID die ontstaat tijdens hospitalisatie.[111] Het is een Gram-positieve, anaërobe, sporenvormende bacterie die pas sinds de jaren '70 wordt geassocieerd met antibiotica-gerelateerde diarree. Sporen kunnen jarenlang buiten de gastheer overleven waardoor ziekenhuiskamers langdurig gecontamineerd kunnen blijven. Toxigene *C. difficile* is een alomtegenwoordige bacterie en al dan niet voorbijgaand asymptomatisch dragerschap komt voor in de algemene bevolking. Onder bepaalde omstandigheden kan echter symptomatische ziekte door *C. difficile* optreden, hetgeen tegenwoordig vaak wordt aangeduid als *C. difficile*-infectie (CDI). CDI omvat een spectrum van ziekteverschijnselen variërend van lichte diarree tot ernstige colitis met systemische inflammatoire respons, ileus, toxisch megacolon en dood. Stammen die geen toxinen produceren veroorzaken geen CDI. Alle totnogtoe gevonden toxigene stammen produceren het exotoxine TcdB en de meeste ook TcdA. Deze toxinen glycosyleren na endocytose de Rho-GTPasen van een breed scala aan verschillende celtypen, waardoor de cel architectuur verloren gaat en er uiteindelijk apoptose optreedt. Ulceratie en necrose van de darmwand kan dan leiden tot de ontwikkeling van 'pseudomembranen', i.e. lagen bestaande uit leukocyten, necrose en fibrine. In de meeste gevallen reageert CDI op behandeling, hoewel er in zeldzame, zeer ernstige gevallen progressie optreedt onder therapie. Een groot klinisch probleem is echter dat er vaak recidieven optreden na een aanvankelijke remissie. In een deel van de recidieven gaat het om recrudescenties (*relapses*), maar soms is er sprake van een re-infectie. Bij een eerste episode treedt een recidief in gemiddeld 20% van de gevallen op, terwijl de recidief kans bij patiënten die al een recidief hebben gehad, hoger ligt.

Bijna alle antibiotica, inclusief metronidazol, zijn inmiddels in verband gebracht met het ontstaan van CDI en het risico op CDI is nog tenminste 3 maanden na het gebruik van antibiotica verhoogd.[112-115] Aan het begin van dit millennium verscheen een nieuwe stam, PCR-ribotype 027, die epidemieën veroorzaakte in ziekenhuizen in Noord-Amerika, en later in Europa, met een relatief hoge morbiditeit en mortaliteit.[116-120] Deze stam bleek ongevoelig te zijn voor (de nieuwe generatie) fluoroquinolonen en deze middelen leken een belangrijke positieve selectiedruk uit te oefenen. Een patiënt die blootgesteld wordt aan een toxine producerende stam loopt vooral risico op CDI wanneer antibiotica zijn toegediend, omdat hierdoor de kolonisatiebarrière van de darm verloren gaat. Soms treedt CDI echter op zonder voorafgaand antibioticagebruik. Daarnaast lijken een tekortschietende humorale immuunrespons, hoge leeftijd en ernstige co-morbiditeit een rol te spelen bij het ontstaan van CDI.

De transmissie geschiedt feco-oraal. Er is aangetoond dat er bij heftige diarree zelfs sporen aangetoond kunnen worden in de lucht rondom de patiënt.[121; 122] In zorginstellingen, waar zich de populatie bevindt die het meest bevattelijk is voor een symptomatische infectie, komt de bacterie veel voor. Transmissie verloopt in zorginstellingen waarschijnlijk vooral via de handen van

gezondheidswerkers, hoewel bij het merendeel van de infecties die niet in het kader van een epidemie optreden de bron niet te herleiden is tot een patiënt met symptomatische CDI.[123] Buiten zorginstellingen komt sporadisch CDI voor bij mensen die geen contact met zorginstellingen hebben gehad. Een deel van hen heeft ook geen antibiotica gebruikt.[124] Het is onbekend vanuit welke bron deze patiënten geïnfecteerd worden.

Initiële aanpak bij CDI

Mede op grond van het feit dat het ontstaan van CDI zeer duidelijk is geassocieerd met antibioticagebruik, wordt het onderbreken van de antibiotische therapie als het belangrijkste onderdeel van de behandeling van CDI gezien. In 15-33% van de gevallen treedt dan spontaan herstel op.[125; 126; 127] Behandelen van asymptomatische dragers is niet zinvol en zou in theorie CDI kunnen uitlokken, doordat de commensale flora wordt aangetast en antibioticaresistente *C. difficile*-sporen aanwezig blijven in de darm.[128] Antibiotische behandeling van CDI moet slechts worden ingesteld bij patiënten met langdurige of ernstige symptomen. Mensen met een immunodeficiëntie, mensen op hoge leeftijd of met ernstig onderliggend lijden moeten onafhankelijk van de ernst van de symptomen worden behandeld.

Op grond van anekdotisch bewijs en één case-control-studie wordt afgeraden anti-peristaltica toe te dienen aan patiënten met CDI vanwege een mogelijk vergroot risico op een langer ziektebeloop of een toxisch megacolon.[129; 130] Verder bestaat er geen bewijs voor het nut van vervangen van het uitlokkende antibioticum door een antibioticum met een smaller werkingsspectrum.

Medicamenteuze behandeling

Gerandomiseerde studies naar de behandeling van CDI zijn wel voor handen, maar hebben in veel gevallen methodologische tekortkomingen. Daarnaast zijn deze studies onderling lastig vergelijkbaar door verschillen in klinische en microbiologische definities, dosering van de studiemedicatie, ziekte-ernst van de onderzochte populatie, eindpunten en follow-up-duur. Voorts is het onderscheid tussen reïnfectie en recrudescentie in de alledaagse praktijk moeilijk te maken. Voor epidemiologische en praktische doeleinden is een aantal definities opgesteld [116; 131; 132], die in deze richtlijn zullen worden gehandhaafd om de relevante eindpunten van studies alsmede de doelen van behandeling mee aan te duiden. Veel gebruikte begrippen zijn

- ‘initiële klinische reactie op therapie’, in de literatuur vaak aangeduid als *clinical cure* en in deze richtlijn als ‘remissie’. In werkelijkheid zijn de meeste patiënten na behandeling niet geheel symptoomloos, maar hun klachten verbeteren geleidelijk.
- ‘recidief’ (‘recurrence’): dit is een duidelijke toename van klachten na een aanvankelijke remissie. De epidemiologische definitie wil dat dit recidief binnen acht weken na de laatste episode optreedt, hoewel de duur van deze periode arbitrair is. Voorts moet met

fecesonderzoek bevestigd worden dat de klachten toe te schrijven zijn aan een infectie met *C. difficile*.

- ‘blijvende klinische genezing’ (*global clinical cure* of *sustained clinical cure*): remissie zonder recidieven, in deze richtlijn ‘genezing’ genoemd.
- ‘ernstige’ CDI (*severe CDI*): CDI die leidt tot opname op een afdeling intensive care, colectomie of dood
- ‘recidiverende’ CDI (*recurrent CDI*): CDI die verloopt met remissies na behandeling, gevolgd door recidieven.

Voor de klinische praktijk is het belangrijk een ernstig beloop te kunnen voorspellen bij presentatie. Er is slechts één extern gevalideerde predictiescore voor recidieven, gebaseerd op een klein aantal patiënten uit één centrum,[133] en géén gevalideerde predictiescore voor primair therapiefalen en complicaties van CDI. Wel zijn er zijn veel parameters die geassocieerd zijn met een ernstig beloop (zie onderstaande tabel). In afwezigheid van een gevalideerde predictiescore voor ernstige ziekte zal een behandelend arts op grond van zijn klinische inschatting moeten besluiten of het om ernstige ziekte gaat, en hierbij kan de onderstaande lijst behulpzaam zijn.

Klinische voorspellers	
	koorts [132]
	koude rillingen [132]
	hemodynamische instabiliteit [132]
	peritonitis (afwezige peristaltiek, loslaatpijn, gerefereerde druk- en loslaatpijn, défense musculaire) [132]
	ileus [132]
	fecale incontinentie [134]
Hematologische en biochemische voorspellers	
	leukocytose (leukocytengetal $> 15 \cdot 10^9/l$) [132; 135-143]
	linksverschuiving van neutrofielen ($> 20\%$ staafkernigen)
	stijging in serum-kreatinine ($> 50\%$ boven de uitgangswaarde) [144; 145; 137; 138; 140]
	hypalbuminemie (serum-albumine < 30 g/l) [136-138; 141; 142; 146-149]
	verhoogd lactaat [150]
	sterk verhoogd CRP (> 100 mg/l) [151; 140]
Endoscopische en radiologische voorspellers	
	pseudomembraneuze colitis [141]
	darmwandverdikking [145]
	vetinfiltratie [145]

Metronidazol versus orale glycopeptiden

Vancomycine, metronidazol, teicoplanin, fusidinezuur, bacitracine, nitazoxanide, rifaximine en fidaxomicine (alle oraal toegediend) zijn de enige commercieel verkrijgbare middelen die in gerandomiseerde studies zijn onderzocht voor de behandeling van CDI. Voor de meeste studies geldt dat patiënten met bepaalde kenmerken van ernstige CDI werden geëxcludeerd, zodat over de generaliseerbaarheid getwist kan worden. Vancomycine is het enige middel waarvan de werking is aangetoond in vergelijking met placebo, zij het dat er grote methodologische bezwaren kleven aan de betreffende studie.[152] De best onderzochte middelen zijn metronidazol, vancomycine, teicoplanin en fidaxomicine. Metronidazol en vancomycine zijn met elkaar vergeleken in drie gepubliceerde RCT's [125; 153; 141] en twee door de farmaceutische industrie gesponsorde studies, die nooit gepubliceerd zijn.[154; 155] De eerste twee studies hadden elk weinig deelnemers en vonden geen statistisch significante verschillen. De studie door Zar et al. vond een statistisch significant verschil in percentage remissie ten voordele van vancomycine, waarbij dit verschil alleen significant was in een vooraf gedefinieerde subgroep van op grond van een ongevalideerde score als ernstig aangemerkte CDI. In een analyse volgens het *intention-to-treat*-principe zijn deze verschillen niet significant meer. Op grond van dit laatste feit concludeert een recente Cochrane-analyse dat er onvoldoende bewijs is om vancomycine als superieur ten opzichte van metronidazol te beschouwen.[156] Overigens is er wel een statistisch significant verschil als er volgens het *intention-to-treat*-principe wordt gekeken naar genezing in plaats van remissie en recidieven afzonderlijk. De hierboven vermelde ongepubliceerde studies laten een verschil tussen vancomycine en metronidazol zien, vergelijkbaar met de studie door Zar et al. Als de resultaten van deze studies worden gepoold, blijkt vancomycine significant vaker tot genezing te leiden dan metronidazol (Mantell-Haenszel-gecorrigeerd relatief risico: 1,16; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,15 – 1,17). Bovengenoemde Cochrane-analyse concludeert verder op grond van de gepoolde data van twee studies waarin vancomycine met teicoplanin wordt vergeleken, dat na behandeling met teicoplanin minder recidieven optreden dan met vancomycine. [157; 153] Het lijkt er op dat glycopeptiden iets effectiever zijn dan metronidazol in het bereiken van remissie en vooral ook in het voorkómen van recidieven. Teicoplanin lijkt hier wat effectiever in dan vancomycine. De MIC van teicoplanin ligt iets lager dan die voor vancomycine, maar gezien de zeer hoge spiegels die in het colon bereikt worden, lijkt het onwaarschijnlijk dat dit verschil klinisch relevant is. Ook op grond van de spectra van teicoplanin en vancomycine is niet direct een biologisch plausibele verklaring voor een verschil in effectiviteit te bedenken, hoewel een eventueel verschil in effect op het microbioom nooit is onderzocht. Een verschil tussen metronidazol en glycopeptiden is wel biologisch plausibel. Metronidazol wordt geresorbeerd in de dunne darm en ondergaat een enterohepatische kringloop. Verder lekt het uit een ontstoken colonwand naar het lumen. Het zou daarom enkele dagen kunnen duren voordat de concentratie metronidazol hoog genoeg is in het

SWAB richtlijn 2014: Antibiotische behandeling van acute infectieuze diarree

colonlumen om effectief te zijn, en de concentraties in feces zijn niet erg hoog.[158] Er zijn aanwijzingen dat glycopeptiden een sneller effect op diarree hebben en sneller leiden tot een negatieve kweek.[159] Glycopeptiden worden niet geresorbeerd, behalve in uiterst zeldzame gevallen bij een sterk ontstoken colonwand.[160] Daarom worden snel concentraties in het colonlumen bereikt, die vele malen hoger zijn dan de MIC.[161] Het nadeel van glycopeptiden is de hoge kosten in vergelijking met metronidazol. Er zijn alleen vancomycine capsules van 250 mg beschikbaar, waardoor noodgedwongen gekozen moet worden voor een standaarddosering van 4dd 250 mg. Verder is het van belang om te weten dat de commercieel verkrijgbare capsules van vancomycine veel duurder zijn dan de intraveneuze formulering. Deze intraveneuze formulering kan veilig worden gedronken, net als de intraveneuze formulering van teicoplanin. Van teicoplanin is echter geen oraal preparaat beschikbaar. Een 10 daagse kuur met vancomycine capsules (4dd 250 mg) kostte begin 2014 bijna € 400, een 10-daagse kuur oraal ingenomen vancomycine injectievloeistof van 4dd 125 mg rond de € 80 en een 10-daagse kuur oraal ingenomen teicoplanin injectievloeistof van 2dd 100 mg ongeveer € 230.

Bij patiënten die gekoloniseerd zijn met vancomycine-resistente enterokokken (VRE), lijken glycopeptiden en metronidazol een vergelijkbaar effect te hebben op het aantal VRE in de ontlasting. [162] Wel is een uitbraak van één kloon VRE waargenomen in een Canadees ziekenhuis in een periode nadat was overgestapt van metronidazol op vancomycine als primaire behandeling van CDI.[163]

Metronidazol versus rifaximine, fusidinezuur, bacitracine en nitazoxanide

De werking van rifaximine, een niet-resorbeerbaar rifamycine, werd in slechts één methodologisch zeer beperkte studie onderzocht in vergelijking met vancomycine.[164a] Deze studie had te weinig deelnemers om er conclusies aan te kunnen verbinden. Fusidinezuur is in twee studies met metronidazol vergeleken en in een van beide studies ook met vancomycine en teicoplanin.[153; 164b] Over verschillen tussen fusidinezuur en metronidazol is in deze matig gepowerde studies weinig te zeggen, maar het voorkomen van recidieven bleek bij fusidinezuur significant hoger dan bij teicoplanin. Bacitracine is in twee studies vergeleken met vancomycine.[165; 166] Behandeling met bacitracine resulteerde in minder remissie en genezing dan vancomycine. Nitazoxanide is in een studie vergeleken met metronidazol [167] en in een andere studie met vancomycine.[167; 168] Geen van beide studies toonde een statistisch significant verschil, maar de power van beide studies was laag.

Fidaxomicine

Onlangs is fidaxomicine toegelaten tot de Europese markt. Dit antibioticum grijpt aan op het RNA-polymerase van bepaalde grampositieve bacteriën, waaronder *C. difficile*, en heeft een smal werkingspectrum. Twee van de totnog toe gepubliceerde studies lieten een remissiepercentage van dit middel zien dat vergelijkbaar was met dat van vancomycine. Wel werd met fidaxomicine bij eerste

episoden en eerste recidieven van CDI vaker blijvende genezing bereikt dan met vancomycine.[169; 170] De oorzaak van deze superioriteit zou gelegen kunnen zijn in het smalle spectrum, waardoor het intestinaal microbioom meer intact blijft.[171] Dit verschil in blijvende genezing werd overigens niet overtuigend aangetoond voor infecties door PCR ribotype 027. Fidaxomicine wordt net als vancomycine niet geresorbeerd en bereikt daardoor hoge concentraties in feces. Hoewel primaire resistentie vooralsnog niet is aangetroffen, is er wel een stam met een verhoogde MIC na behandeling [172] gevonden. Al deze studies werden gesponsord door de fabrikant. Een 10-daagse kuur kost ongeveer € 1600 (januari 2014). Deze hoge kosten zullen moeten worden afgewogen tegen de klinische voordelen en de mogelijk uitgespaarde kosten door vermeden recidieven. Een formele kostenbatenanalyse valt echter buiten het doel van deze richtlijn. De standaardbehandelduur is, net als voor metronidazol en de glycopeptiden, 10 dagen.

Andere behandelmodaliteiten

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

De rationale voor probiotica is het opwerpen van een kolonisatiebarrière door middel van het toedienen van laag pathogene gisten (vooral *Saccharomyces boulardii*) of bacteriën (meestal *Lactobacillus* spp.). Deze behandelmodaliteit is alleen onderzocht als adjuvante therapie na behandeling met antibiotica en dan vooral bij recidiverende CDI.[173] Het gebruik van *S. boulardii* was geassocieerd met genezing, hetgeen voornamelijk toe te schrijven was aan de groep met recidiverende CDI. Deze resultaten konden echter niet worden bevestigd in een tweede studie, waarin alleen patiënten met recidiverende CDI werden geïncubeerd.[174] In twee zeer kleine gerandomiseerde studies was toediening van *Lactobacillus* spp. in combinatie met het gebruik van metronidazol of vancomycine niet duidelijk geassocieerd met genezing.[175; 176] Overigens moet vermeld worden dat behandeling met probiotica niet noodzakelijkerwijs veilig is, gezien de oversterfte in de groep patiënten met acute pancreatitis die probiotica toegediend kregen in een recente Nederlandse studie.[177] Daarnaast zijn gevallen van invasieve ziekte door probiotica beschreven bij ernstig zieke patiënten.[178; 179]

De rationale achter immunotherapie is het idee dat sommige patiënten niet in staat zijn een adequate humorale immuunrespons op te bouwen tegen *C. difficile* en zijn toxinen en dat suppletie van antistoffen tegen *C. difficile* en/of de toxinen de pathogeniciteit van *C. difficile* reduceert. Er zijn twee gerandomiseerde studies naar passieve immunotherapie voor het voorkómen van recrudescenties bij CDI gepubliceerd. De eerste studie betreft een experimenteel oraal toegediend product gemaakt uit colostrum van met gedood *C. difficile* gevaccineerde koeien.[180] In deze studie met een zeer lage power trad ongeveer even vaak genezing op bij een groep patiënten met recidiverende CDI als met

metronidazol. Helaas is het product niet beschikbaar door faillissement van de fabrikant. De tweede studie betreft twee intraveneus toegediende monoclonale antistoffen tegen de receptorbindende domeinen van TcdA en TcdB in combinatie met metronidazol of vancomycine.[181] Recrudescenties traden significant minder vaak op in de interventie-arm. Deze antistoffen zijn vooralsnog niet commercieel beschikbaar.

Het toedienen van donorfeces is gericht op het herstellen van het intestinaal microbioom, dat bij patiënten met CDI verarmd is, en zo de kolonisatie met *C. difficile* te bestrijden. Een recente gerandomiseerde studie bij patiënten met recidiverende CDI [182] toonde bij een ongeplande interimanalyse een zeer grote superioriteit van 4 dagen oraal vancomycine gevolgd door darmlavage en toediening van donorfeces via duodenumsonde ten opzichte van 14 dagen vancomycine met of zonder darmlavage. Een zwakte van de studie was de afwezigheid van blinding. Het resultaat komt echter overeen met een groot aantal ongecontroleerde patiëntenseries.

Samenvatting

Op grond van bovenstaande gegevens wordt metronidazol als middel van eerste keus aanbevolen bij niet-ernstige CDI vanwege de aangetoonde effectiviteit en de lage prijs. Bij ernstige CDI worden echter een glycopeptide of fidaxomicine aanbevolen. Recidiverende CDI heeft per definitie een hogere kans op recrudescenties na behandeling. De vraag is of een eerste recidief meteen moet worden beschouwd als recidiverende CDI. Er zijn aanwijzingen dat een eerste recidief reageert op dezelfde therapie als waarmee de eerste episode behandeld is.[126] De beste *evidence-based* behandelactiek voor recidiverende CDI (d.w.z. tweede en latere recidieven) is toediening van donorfeces. Dit is echter een logistieke uitdaging en brengt het risico op overdracht van feco-oraal overdraagbare infecties waarop de donor niet gescreend is met zich mee. De beste medicamenteuze therapie bij recidiverende CDI is nog niet vastgesteld. Het ligt voor de hand hiervoor middelen te kiezen die geassocieerd zijn met een lagere kans op recrudescenties na een eerste behandeling, d.w.z. glycopeptiden of fidaxomicine. In de praktijk wordt wel eens een ‘pulse’- (intermitterend een dosis toedienen) of afbouwschema met vancomycine na een normale behandeling toegepast met het oogmerk de resterende sporen te laten ontkiemen en de vegetatieve stadia vervolgens met antibiotica te doden. Er zijn nooit gerandomiseerde studies verricht naar deze strategie en het enige bewijs dat voor handen is, is observationeel.[183]

Orale toedieningsweg afwezig

Een tweede klinisch probleem waarvoor de beste behandelstrategie niet bekend is, is CDI waarbij orale inname van antibiotica niet mogelijk is, bijvoorbeeld in het geval van een ileus. Een rationele aanpak is metronidazol intraveneus te geven - het enige gangbare middel tegen *C. difficile* dat intraveneus kan worden toegediend, en tegelijkertijd te proberen vancomycine op enigerlei wijze in het colonlumen te krijgen. Hiervoor kan toediening in hoge dosis via een duodenumsonde of

afgeklemde maaghevel, in een clyisma of via een coloscoop een optie zijn. Er is echter geen formeel bewijs dat dit werkt. Een ander middel met activiteit tegen *C. difficile* dat intraveneus kan worden toegediend en redelijk hoge spiegels in het colon bereikt door biliare excretie is tigecycline. Dit is alleen in case reports als behandeling voor ernstige, niet op conventionele therapie reagerende CDI beschreven.[184-187]

Tot slot wordt chirurgische interventie (colectomie) in het uiterste geval wel eens toegepast, maar dit gaat gepaard met een hoge mortaliteit.[188] Uiteraard is er in geval van toxisch megacolon of perforatie geen andere keus.

Niveau 3	<p>Het onderbreken van de uitlokkende antibiotische therapie wordt als een belangrijke factor in de behandeling van CDI gezien. In 15-33% van de gevallen treedt dan spontaan herstel op.</p> <p>C Teasley ¹²⁵, Olson ¹²⁶, Bartlett ¹²⁷</p>
Niveau 2	<p>Behandelen van asymptomatische dragers wordt vooralsnog als niet zinvol en potentieel schadelijk voor de drager beschouwd.</p> <p>A2 Johnson ¹²⁸</p>
Niveau 3	<p>Antiperistaltica moeten vermeden worden bij patiënten met CDI.</p> <p>B Kato ¹³⁰ C Koo ¹²⁹</p>
Niveau 2	<p>Orale glycopeptiden, teicoplanin (2 dd 100 mg) en in mindere mate vancomycine (4 dd 125 mg), zijn geassocieerd met een hogere kans op genezing van CDI na een kuur van 7 – 10 dagen dan oraal metronidazol (3 dd 500 mg), oraal fusidinezuur en oraal bacitracine. Met de laatste 2 middelen is daarnaast ook zeer weinig klinische ervaring opgedaan.</p> <p>A2 Zar ¹⁴¹ B Teasley ¹²⁵, Wenisch ¹⁵³, Young ¹⁶⁵, Dudley ¹⁶⁶, De Lalla ¹⁵⁷</p>
Niveau 1	<p>Oraal fidaxomicine (2 dd 200 mg) is even effectief als vancomycine m.b.t. verkorten van de ziekte duur en wordt geassocieerd met een lagere kans op recidieven dan oraal vancomycine (4 dd 125 mg) na een kuur van 10 dagen.</p> <p>Dit verschil is niet overtuigend aangetoond voor infecties door PCR ribotype 027.</p> <p>A2 Louie ¹⁶⁹, Cornely ¹⁷⁰</p>
Niveau 2	<p>Over de effectiviteit van de toepassing van rifaximine en nitazoxanide bij CDI bestaat onzekerheid.</p> <p>B Boero ^{164a}, Musher ¹⁶⁷, Musher ¹⁶⁸</p>
Niveau 2	<p>Voor de effectiviteit van de toevoeging van probiotica aan standaard antibiotische therapie bestaat geen overtuigend bewijs.</p> <p>B McFarland ¹⁷³, Surawicz ¹⁷⁴, Wullt ¹⁷⁵, Lawrence ¹⁷⁶</p>

Aanbeveling	<p>Voor niet-ernstige CDI wordt oraal metronidazol (3 dd 500 mg gedurende 10 dagen) als middel van eerste keus aanbevolen vanwege de aangetoonde effectiviteit, de uitgebreide ervaring die met dit middel is opgedaan en de lage prijs.</p> <p>Voor ernstige CDI wordt een oraal glycopeptide (teicoplanin injectievloeistof 2 dd 100 mg of vancomycine 4 dd 125 mg gedurende 10 dagen) aangeraden. Fidaxomicine kan in deze situatie worden overwogen (2 dd 200 mg oraal gedurende 10 dagen), maar de lagere kans op recidieven moet worden afgewogen tegen de hoge kosten van behandeling. Verder is het voordeel van fidaxomicine niet aangetoond voor infecties met PCR ribotype 027.</p>
Niveau 4	<p>In geval van een kritische situatie waarin de orale toedieningsweg niet kan worden gebruikt, -bijvoorbeeld in het geval van een ileus of een toxisch megacolon-, is intraveneuze therapie met metronidazol (3 dd 500 mg), eventueel gecombineerd met intraluminaal toegediend vancomycine (4 dd 500 mg per duodenumsonde of maaghevel danwel 2 – 6 dd 500 mg in 100 ml NaCl 0,9% via clysmas of coloscoop) mogelijk effectief.</p> <p>D Expert opinion</p>
Niveau 3	<p>Het gebruik van intraveneus tigecycline in geval van een kritische situatie is alleen in case reports beschreven.</p> <p>C Herpers¹⁸⁴, Lu¹⁸⁵, Cheong¹⁸⁶, El-Herte¹⁸⁷</p>
Aanbeveling	<p>In geval van een kritische situatie waarin de orale toedieningsweg niet kan worden gebruikt wordt geadviseerd om metronidazol i.v. te geven in een dosering van 3dd 500 mg, eventueel aangevuld met intraluminaal (via maag/duodenumsonde of clysmas) toegediend vancomycine in een dosering van 4dd 500 mg.</p>
Niveau 3	<p>Recidieven lijken vrijwel nooit voort te vloeien uit resistentie en hernieuwde behandeling met het oorspronkelijk verstrekte middel bij een eerste recidief is in de meeste gevallen succesvol.</p> <p>C Olson¹²⁶</p>
Aanbeveling	<p>Bij een niet ernstig 1^e recidief CDI wordt geadviseerd om de</p>

	<p>oorspronkelijke antibiotische behandeling te herhalen. Indien dit metronidazol betreft, dient de patient enkele dagen geobserveerd te worden. Wanneer een klinische respons uitblijft of wanneer er sprake is van ernstige ziekte kan worden overgegaan op een oraal glycopeptide of op fidaxomicine.</p> <p>Omdat er bij een 1^e recidief een grotere kans bestaat op een volgend recidief dan bij een 1^e episode, kan, laagdrempeliger dan bij een 1^e episode, een behandeling met fidaxomicine worden overwogen, in plaats van een oraal glycopeptide (zie tabel 3.).</p>
Niveau 2	<p>Vanaf een 2^e recidief CDI zou een afbouw- of puls-schema met vancomycine per os mogelijk werkzaam kunnen zijn. Het gebruik van fidaxomicine is een alternatief, hoewel de werking van dit middel voor dit specifieke klinische probleem niet is onderzocht. Toediening van donorfeces is effectiever dan vancomycine per os.</p> <p>A2 Van Nood¹⁸² B McFarland¹⁸³</p>
Aanbeveling	<p>Vanaf een 2^e recidief CDI kan, met name als al een eerdere behandeling met vancomycine heeft plaatsgevonden, worden overwogen om een afbouw- of puls schema met vancomycine per os te gebruiken gedurende 3-4 weken, of een combinatie van beide gedurende 6 weken. Voorbeelden van een afbouwschema resp. een ‘pulse’-schema zijn elke 3-7 dagen de dagdosis met 125 mg verlagen resp. elke 3 dagen een dosis van 125 mg (zie tabel 3 blz. 52).</p> <p>Het gebruik van fidaxomicine is een alternatief, hoewel de werkzaamheid van dit middel voor dit specifieke klinische probleem niet is onderzocht.</p> <p>Indien beschikbaar is toediening van feces van gezonde donoren een effectiever en veilig alternatief, mits de donor gescreend is op dragerschap van feco-oraal overdraagbare infecties.</p>

V.3 Parasieten

V.3.1 *Giardia lamblia*

Giardia lamblia is een wereldwijd verspreid protozoön dat leeft in duodenum en jejunum. De trofozoëet, die flagellen bezit, hecht zich door middel van een zuignap aan het darmepitheel waardoor schade ontstaat aan de 'brush-border'. Transmissie verloopt feco-oraal via cysten, die zowel bij personen met ziekteverschijnselen als bij asymptomatische dragers in de ontlasting kunnen worden aangetroffen. Epidemiologisch gezien kunnen er een endemische en een epidemische vorm worden onderscheiden. De eerste vorm ontstaat als gevolg van directe overdracht en wordt daarom vooral bij (jonge) kinderen gezien. De tweede vorm zien we voornamelijk bij reizigers naar gebieden met een lage hygiënische standaard. In beide gevallen bestaat de infectiebron veelal uit gecontamineerd water. Na besmetting ontstaat bij 5-15% van de mensen asymptomatisch dragerschap. Bij 25-50% ontwikkelt zich AID die al of niet een chronische vorm aanneemt. Ziekte gaat veelal gepaard met buikkrampen, boeren en flatulentie. Malabsorptie, waaronder lactose intolerantie, treedt op in 40-60% van de gevallen, hetgeen klinisch herstel kan vertragen.[189; 190] In geval van chroniciteit treedt er vaak gewichtsverlies op.

In een systematische Cochrane review werd effectiviteit van behandelen met de nitroimidazolen metronidazol en tinidazol (afgemeten aan eliminatie van parasieten) bevestigd bij mensen met ernstige ziekte.[191] De in 2012 gepubliceerde update van deze review laat zien dat er door de veelheid aan zwakke studies met tinidazol, metronidazol en nitazoxanide als single-dose therapie geen betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over eventuele effectiviteit van deze regimes in vergelijking met metronidazol 1dd 2g gedurende 5-10 dagen.[192] In een kleine vergelijkende studie met patienten met en zonder klachten in Bangladesh vond men een goede en gelijkwaardige effectiviteit met betrekking tot parasitologische genezing van 1dd metronidazol (60 mg/kg met max. 2.4 g) gedurende 3 dagen en 'single dose' behandeling met tinidazol (50 mg/kg met max. 2.0 g).[193] Om deze reden wordt metronidazol in een dosering van 1dd 2 g gedurende 3 dagen nog steeds aangeraden als het middel van eerste keus.

Er is gedurende de laatste jaren melding gemaakt van het voorkomen van metronidazol resistentie met therapiefalen.[194] Daarnaast is er in studies meer nadruk komen te liggen op therapietrouw en het effect op de normale intestinale flora. Om die reden zijn therapeutische alternatieven onderzocht, waarvan albendazol op voorhand het grootste potentieel leek te hebben, gezien de uitgebreide ervaring die met dit middel reeds bestaat, de lage kosten en het gebruiksgemak. In een recente meta-analyse waarin de effectiviteit van albendazol versus metronidazol in de curatie van giardiasis werd bestudeerd liet men zien dat een dosis van 400 mg albendazol die 1 maal daags wordt gegeven gedurende 5 dagen even effectief was als metronidazol gedurende 5-7 dagen.[194] Tevens leek albendazol een gunstiger toxiciteitsprofiel te hebben. De Cochrane update van 2012 concludeert dat behandeling met albendazol en metronidazol in deze dosering waarschijnlijk gelijkwaardig zijn qua parasitologische genezing en symptoomreductie, maar dat o.a. vanwege de

korte follow-up in de betrokken studies meer onderzoek nodig is om dit te bevestigen, ondanks het goede bijwerkingen profiel.[192]

Cysten kunnen langdurig overleven buiten het lichaam van de patient en opgenomen patienten met diarree en een aangetoonde Giardia infectie moeten worden geïsoleerd om verspreiding te voorkomen. Familieleden moeten worden geïnstrueerd over handhygiëne. Behandeling van asymptomatische dragers heeft geen significant effect op infectiepreventie en familieleden dienen slechts gescreend en behandeld te worden wanneer er sprake is van klachten.[195]

Wanneer na antibiotische behandeling opnieuw diarree optreedt of wanneer de diarree aanhoudt moet feces diagnostiek worden herhaald om lactose intolerantie als enige oorzaak uit te sluiten. Als klinisch sprake lijkt te zijn van re-infectie kan de oorspronkelijke behandeling worden herhaald. Een advies voor de behandeling van mensen met vermeend therapie falen op basis van resistentie is lastiger, omdat geen gecontroleerd klinisch onderzoek voor handen is om beleidskeuzes te ondersteunen. Hoewel case-reports in het verleden hebben laten zien dat (kortdurende) combinatie therapie succesvol kan zijn, ligt het voor de hand om een behandeling in te stellen met een middel uit een andere klasse. Albendazol lijkt een logische keus te zijn, hoewel het middel voor deze specifieke situatie niet is getest.[194] Overigens heeft nitazoxanide activiteit laten zien tegen metronidazole-resistente giardia stammen.[196]

Tinidazol is sinds mei 2005 om economische redenen van de markt gehaald. Paromomycine lijkt in vitro minder effectief te zijn dan andere middelen. Er zijn een beperkt aantal klinische studie die een grote effectiviteitsrange lieten zien, van 50% tot 90%. Het middel wordt in verband met de beperkte absorptie vanuit de darm wel geadviseerd voor de behandeling van zwangere vrouwen.[197] In Nederland is het overigens niet opgenomen in het vergoedingen systeem.

Niveau 1	<p>Bij de behandeling van <i>G. lamblia</i> infecties is er onvoldoende bewijs voor gelijkwaardigheid m.b.t. parasitologische genezing van ‘single-dose’ therapie en een 5-10 daagse behandeling met imidazolen.</p> <p>A1 Granados ¹⁹²</p>
Niveau 3	<p>Behandeling met 1dd metronidazol gedurende 3 dagen lijkt even effectief te zijn als ‘single dose’ therapie met tinidazol m.b.t. parasiologische genezing.</p> <p>B Speelman ¹⁹³</p>
Niveau 1	<p>Albendazol 1dd 400 mg gedurende 5 dagen is mogelijk even effectief als metronidazol gedurende 5-10 dagen.</p> <p>A1 Granados ¹⁹² Solaymani-Mohammadi ¹⁹⁴</p>
Aanbeveling	<p>Vooralsnog lijkt metronidazol in een dosering van 1dd 2 g gedurende minimaal 3 dagen de beste keus te zijn.</p> <p>Voor zwangere vrouwen wordt aangeraden de behandeling uit te stellen. Als dit niet mogelijk is kan paromomycine worden gebruikt in een dosering van 3dd 500 mg gedurende 10 dagen.</p>

V.3.2 *Entamoeba histolytica*

Ziekte als gevolg van infectie met *Entamoeba histolytica* wordt gezien in landen met een lage hygiënische standaard. De mens is, naast enkele andere primaten, de enige gastheer. Infectie begint met ingestie van besmet voedsel of water en kan uiteenlopende intestinale ziektebeelden tot gevolg hebben zoals AID (amoebendysenterie) en chronische diarree, soms gepaard gaande met granuloom vorming. Na invasie van de darmwand kan de parasiet ook extra-intestinale ziekte veroorzaken. Het leverabces is hiervan het meest bekende voorbeeld. Sinds eind jaren tachtig is via DNA-onderzoek komen vast te staan dat *E. histolytica* in feite bestaat uit twee genetisch verschillende species, waarvan de een pathogeen is (*E. histolytica*) en de ander een commensaal (*E. dispar*).[198] AID veroorzaakt door *E. histolytica* verdient behandeling vanwege de kans op het ontstaan van invasieve ziekte en de besmettelijkheid. Dit geldt eens te meer voor personen met een immuunstoornis (AIDS), ondervoede mensen, zwangere vrouwen en kinderen.

Van metronidazol, het middel waar de meeste ervaring mee is opgedaan, wordt algemeen aangenomen dat het effectief is, hoewel er geen direct bewijs is afkomstig van placebo gecontroleerde studies, en ditzelfde geldt voor tinidazol.[199; 200] Studies die het effect van metronidazol en

tinidazol met elkaar vergeleken zijn er wel, en de resultaten lijken te wijzen op een voordeel voor tinidazol met betrekking tot parasitologische genezing. Daarnaast lijkt tinidazol duidelijk minder bijwerkingen te hebben dan metronidazol wanneer een dosering van 3 dd 750 mg gedurende 5-10 dagen wordt gebruikt.[201] Nitazoxanide (een nitrothiazolyl-salicylamide derivaat) is een middel waar nog relatief weinig ervaring mee is opgedaan. De resultaten van 2 gerandomiseerde studies maken aannemelijk dat het middel een klinisch effect heeft bij volwassenen met amoeben dysenterie.[202] Het is echter onduidelijk of behandeling met nitazoxanide een effect heeft op parasitologische genezing. Hoewel het middel veelbelovend lijkt vanwege de goede resultaten bij infecties met vele andere protozoa zijn meer studies nodig om de effectiviteit van dit middel ten opzichte van placebo zowel als ten opzichte van andere middelen aan te tonen.[201]

Zowel na behandeling van ziekte, als bij asymptomatisch dragerschap van *E. histolytica* wordt doorgaans aangeraden om intraluminaal (cyste-) dragerschap met een contact-amoebicide middel te elimineren ter voorkoming van een relapse. Met zowel diloxanide furoaat als het slecht resorbeerbare aminoglycoside paromomycine is in het verleden veel ervaring opgedaan.[203; 204] Hoewel beide middelen tot voor kort werden aangeraden door de WHO, laat onderzoek, verricht na de identificatie van *E. dispar* als een aparte non-pathogene stam, zien dat paromomycine mogelijk effectiever is in het elimineren van cyste dragerschap dan diloxanide furoaat.[205] Er zijn echter geen gecontroleerde studies die het effect van intraluminale behandeling bij symptomatische en asymptomatische infecties op de relapse frequentie hebben bestudeerd. In Nederland zijn diloxanide furoaat en paromomycine niet verkrijgbaar (en niet opgenomen in het vergoedingen systeem). Over het algemeen wordt gekozen voor clioquinol, een middel waarmee in het verleden ervaring is opgedaan bij de behandeling van amoebendysenterie. Studies die de werkzaamheid van dit middel aantonen bij *E. histolytica* (te onderscheiden van *E. dispar*) zijn echter niet voorhanden. Clioquinol moet oraal als suspensie worden toegediend en hiervoor bestaat een Formularium Nederlandse Apothekers (FNA) bereidingsvoorschrift.

Niveau 2	<p>Metronidazol, het middel waar de meeste ervaring mee is opgedaan, lijkt effectief te zijn in een dosering van 3dd 750 mg gedurende 5-10 dagen.</p> <p>B Rubidge¹⁹⁹, Scott²⁰⁰</p>
Niveau 1	<p>Tinidazol 1 dd 2 g gedurende 3 dagen lijkt een betere parasitologische genezing te geven dan metronidazol en heeft minder bijwerkingen. Het middel is echter sinds 31 mei 2005 niet meer verkrijgbaar in Nederland.</p> <p>A1 Gonzales²⁰¹</p>
Niveau 3	<p>Het gebruik van een contact-amoebicide middel verkort de duur van intra-luminaal cyste dragerschap.</p> <p>B Blessmann²⁰⁵</p>
Aanbeveling	<p>Geadviseerd wordt om te behandelen met metronidazol in een dosering van 3dd 750 mg gedurende 5-10 dagen.</p> <p>Zowel na behandeling van ziekte als bij asymptomatisch dragerschap van <i>E. histolytica</i> wordt geadviseerd intra-luminaal cyste dragerschap te behandelen met clioquinol suspensie FNA 100 mg/ml in een dosering van 3 dd 250 mg gedurende 10 dagen; tijdens zwangerschap geen clioquinol maar paromomycine.</p>

V.3.3 *Cryptosporidia*

Dit zijn parasieten die behoren tot de Coccidia. Endogene stadia bevinden zich op het epitheel van de dunne darm en ondergaan daar een aseksuele en seksuele ontwikkeling, waarbij uiteindelijk oöcysten worden gevormd die in de faeces worden uitgescheiden. De transmissie verloopt feco-oraal. Cryptosporidiose is een belangrijke oorzaak van AID bij kinderen en volwassenen, vooral in gebieden met een lage hygiënische standaard.[206] Een infectie verloopt in veel gevallen asymptomatisch en in het algemeen heeft de ziekte bij immuun competente personen een mild beloop met een spontaan herstel binnen enkele weken. Persisterende en recidiverende diarree worden overigens wel beschreven. De resultaten van twee door de farmaceutische industrie gesponsorde placebo-gecontroleerde studies uitgevoerd bij immuuncompetente volwassenen in Egypte met diarree en *Cryptosporidium* oöcysten in de ontlasting laten een gunstig effect zien van nitazoxanide (500 mg, 2dd gedurende 3 dagen) op de uitscheiding van oöcysten in de ontlasting en een reductie van symptomen, zowel bij acute als chronische diarree.[207; 208] De resultaten werden overigens niet gestratificeerd voor duur van de

diarree. In een studie bij hiv-negatieve kinderen met persisterende diarree in Zambia werd een vergelijkbaar effect gezien van nitazoxanide op oocyste dragerschap en op de symptomatologie.[209]

Bij immuungecompromitteerden, en met name bij patiënten met een hiv-infectie met een CD4 getal van $<150 \times 10^9$, kan ernstige, levensbedreigende diarree ontstaan met dehydratie en gewichtsverlies. Paromomycine en nitazoxanide zijn getest op hun bruikbaarheid bij de behandeling van deze groep patiënten, maar lijken geen effect te hebben op de duur van diarree en op eradicatie van de parasiet in feces.[210]

Niveau 2	<p>Behandeling met nitazoxanide (500 mg, 2dd gedurende 3 dagen) had een gunstig effect op de uitscheiding van oöcysten in de ontlasting bij immuun competente patiënten met persisterende diarree.</p> <p>B Rossignol²⁰⁷, Rossignol²⁰⁸, Amadi²⁰⁹</p>
Niveau 1	<p>Er is vooralsnog geen bewijs voor het bestaan van een effectief antibioticum voor de behandeling van cryptosporidiose bij immuun gecompromitteerden, zoals hiv-geïnfekteerden.</p> <p>A1 Abubakar²¹⁰</p>
Aanbeveling	<p>Cryptosporidiose behoeft bij immuuncompetente personen in principe geen antibiotische behandeling.</p> <p>In afwezigheid van een werkzaam middel wordt bij immuungecompromitteerden geadviseerd af te zien van het inzetten van antibiotische behandeling.</p>

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

Bij gezonde personen varieert het klinisch beeld van infectie met deze parasiet van asymptomatisch tot diarree, soms met heftige buikpijn, gewichtsverlies en geringe temperatuursverhoging. De ziekte heeft bij deze groep overigens een self-limiting karakter. Bij patiënten een ernstige immuunstoornis en bij patiënten met AIDS kenmerkt ziekte zich door chronische diarree gepaard gaande met koorts, buikpijn en gewichtsverlies. De behandeling bestaat uit TMP-SMZ 2dd 960 mg gedurende 7-10 dagen, maar de relapse frequentie is hoog zolang het CD4 getal laag is ($<150 \times 10^6/l$). Secundaire profylaxe is in deze situatie derhalve geïndiceerd.[211; 212; 213] De frequentie van dit ziektebeeld is overigens dramatisch afgenomen sinds de komst van cART.

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

V.3.5. Cyclospora

Cyclospora kunnen bij immuuncompetente personen ziekte veroorzaken en zijn belangrijke verwekkers van diarree bij reizigers. De behandeling bestaat uit TMP-SMZ, 2 dd 960 mg gedurende 7 dagen.[214; 215] Immuungecompromitteerden, zoals AIDS patiënten, moeten 10 dagen worden behandeld en ook bij deze verwekker geldt dat secundaire profylaxe moet worden gegeven zolang het CD4 getal $< 150 \times 10^6/l$ is.[216a; 213] Ciprofloxacin zou een alternatief kunnen zijn bij deze groep patiënten wanneer er sprake is van een sulfa allergie.

Niveau 1	<p><i>Cyclospora</i> kunnen ook bij immuuncompetente personen ziekte veroorzaken en zijn belangrijke verwekkers van diarree bij reizigers. Behandeling met TMP-SMZ, 2 dd 960 mg gedurende 7 dagen, is effectief.</p> <p>A2 Hoge²¹⁴, Madico²¹⁵</p>
Aanbeveling	<p>Geadviseerd wordt om te behandelen met TMP-SMZ in een dosering van 2dd 960 mg gedurende 7-10 dagen. Bij immuungecompromitteerden dient eveneens secundaire profylaxe te worden gegeven met hetzelfde middel zolang het CD4 getal $< 150 \times 10^9/l$ is.</p>

V.3.6. Dientamoeba fragilis

D. fragilis is een anaerobe intestinale protozoaire parasiet. Het micro-organisme behoort net zoals trichomonas tot de familie van de flagellaten, maar het bestaat in tegenstelling tot andere intestinale protozoaire organismen, voor zover tot nu toe bekend, alleen in trophozoieten stadium. *D. fragilis* kan wereldwijd worden aangetroffen, en de transmissie lijkt te verlopen via de feco-orale route. In de periode van 1992-1995 werd in Nederland een *D. fragilis* prevalentie van 8% gevonden bij patiënten die zich met diarree van langer dan 1 week meldden voor parasitologisch onderzoek van de ontlasting in een ziekenhuis met een tropencentrum.[216b]

D. fragilis is lange tijd beschouwd als een intestinale commensaal. Hoewel het nog steeds niet duidelijk is hoe consequent *D. fragilis* symptomen veroorzaakt, zijn er aanwijzingen dat bepaalde typen van deze parasiet wel degelijk intestinale ziekte veroorzaakt, zowel bij kinderen als volwassenen.[217-221] In Nederland vond men echter in een door het RIVM uitgevoerde case-control studie naar gastroenteritis en verwekkers dat er bij volwassenen in de controle groep vaker *D. fragilis* werd gedetecteerd dan in de groep met intestinale klachten.[222] Een recentere studie bij kinderen naar de performance van de multiplex real-time PCR voor intestinale protozoa liet zien dat klachten verdwenen bij behandelde en onbehandelde patienten met een postieve PCR voor *D. fragilis*. [223] In verband met de bestaande onzekerheden, wordt in de regel geadviseerd alleen te behandelen wanneer klachten 1 week of langer bestaan en infectie met andere pathogene darmparasieten is uitgesloten.

D. fragilis lijkt in vitro goed gevoelig te zijn voor nitroimidazolen zoals metronidazol.[224] De effectiviteit van behandeling met metronidazol ligt rond de 70%. [225] Er is één gerandomiseerde studie die bij een groep met voornamelijk volwassenen met een *D. fragilis* infectie behandeling met metronidazol en ‘single-dose’ ornidazol met elkaar vergeleek, waarbij het latse middel betere resultaten liet zien wat betreft eradicatie en symptoomvermindering.[226] In een retrospectieve studie bij 43 kinderen met een chronische symptomatische infectie verdwenen of verminderden buikklachten na behandeling met clioquinol in een dosering van 15 mg/kg gedurende 5-7 dagen of een nitroimidazol bij 81% van de kinderen, met parasitologische genezing.[225] In een kleine klinische, niet gecontroleerde studie bij kinderen met onder meer acute diarree, leek de behandeling met paromomycine effectief, zowel wat betreft parasitologische eradicatie (80%) als symptoom reductie (87%). [227] In een studie uit 1967 leek de effectiviteit bij kinderen van behandeling met paromomycine, in een dosering van 25-35 mg/kg per dag gedurende 7 dagen, 93% te zijn 2 weken na het beëindigen van de kuur.[228] Bij volwassenen was een kuur van 1.75 gram per dag verdeeld over 4 doses gedurende 5 dagen 100% effectief. Meer studies zijn nodig om een goed gefundeerd behandeladvies te kunnen geven, maar op basis van voor handen zijnde data en expert opinion zou behandeling van *D. fragilis* kunnen plaats vinden met clioquinol of met paromomycine. Omdat paromomycine in Nederland niet geregistreerd is wordt over het algemeen clioquinol suspensie FNA gegeven.

Clioquinol is in de gebruikelijke dosering, 3dd 250 mg gedurende 10 dagen, veilig in gebruik. [229, 230, 231] Neurotoxiciteit is beschreven bij overdosering, met name in Japan.[232, 229] Buiten Japan is deze complicatie zeldzaam. [233, 234] Complicaties worden met name gezien bij accumulatie van clioquinol bij langdurig (maanden tot jaren) gebruik, of bij het toedienen van hoge doseringen in korte tijd.[229] Bij een dosering van 750 mg/dag gedurende 7-14 dagen is 3 tot 4 dagen na de kuur clioquinol niet meer aantoonbaar in plasma.[235] Bij recente studies met clioquinol met een dosis van 800 mg/dag gedurende 8 dagen werden geen bijwerkingen gezien, intracellulaire concentraties van clioquinol waren zeer laag.[231]

Om accumulatie van clioquinol te voorkomen wordt, arbitrair, aanbevolen het gebruik van clioquinol te beperken tot maximaal 3 kuren (per kuur 3dd 250 mg gedurende 10 dagen) per jaar, en een interval van minimaal 2 maanden aan te houden tussen de kuren.

Niveau 3	<p><i>D. fragilis</i> kan intestinale ziekte veroorzaken, zoals diarree.</p> <p>C Banik ²¹⁷, Stark ²¹⁸, Barrat ²¹⁹</p>
Niveau 3	<p>Behandeling met metronidazol kan symptoomvermindering en parasitologische genezing geven.</p> <p>B Kurt ²²⁶ C Bosman ²²⁵</p>
Niveau 3	<p>Behandeling met ornidazol leidt bij volwassenen mogelijk vaker tot eradicatie van de parasiet en tot symptoom reductie.</p> <p>B Kurt ²²⁶</p>
Niveau 3	<p>Paromomycine lijkt zowel bij kinderen als volwassenen effectief te zijn.</p> <p>C Vandenberg ²²⁷, Simon ²²⁸</p>
Niveau 3	<p>Bij de behandeling van kinderen lijken paromomycine en clioquinol effectiever te zijn dan metronidazol.</p> <p>C Bosman ²²⁵</p>
Aanbeveling	<p>Geadviseerd wordt om behandeling van een <i>D. fragilis</i> infectie slechts te overwegen bij langdurige klachten en bij uitsluiting van andere oorzaken. Behandeling met paromomycine verdient de voorkeur, maar omdat dit middel in Nederland niet geregistreerd is, kan een behandeling met clioquinol suspensie FNA worden gegeven in een dosering 3dd van 250 mg gedurende 10 dagen.</p> <p>Om accumulatie van clioquinol te voorkomen wordt, arbitrair, aanbevolen het gebruik van clioquinol te beperken tot maximaal 3 kuren per jaar, en een interval van minimaal 2 maanden aan te houden tussen de kuren.</p>

V.3.7 *Blastocystis species*

Blastocystis spp. (voorheen *Blastocystis hominis*) zijn anaerobe protozoaire intestinale parasieten. Ze behoren tot de meest aangetroffen micro-organismen in feces monsters wereldwijd. Bij mensen worden tenminste 9 verschillende subtypes gevonden waarbij 1, 2, 3 en 4 het meest voorkomen. De prevalentie in ontwikkelingsgebieden lijkt hoger te zijn dan in westerse landen. Ook bij reizigers naar tropische landen wordt deze parasiet frequent in de ontlasting aangetroffen. Net als bij *D. fragilis* wordt verondersteld dat de transmissie feco-oraal verloopt.[236]

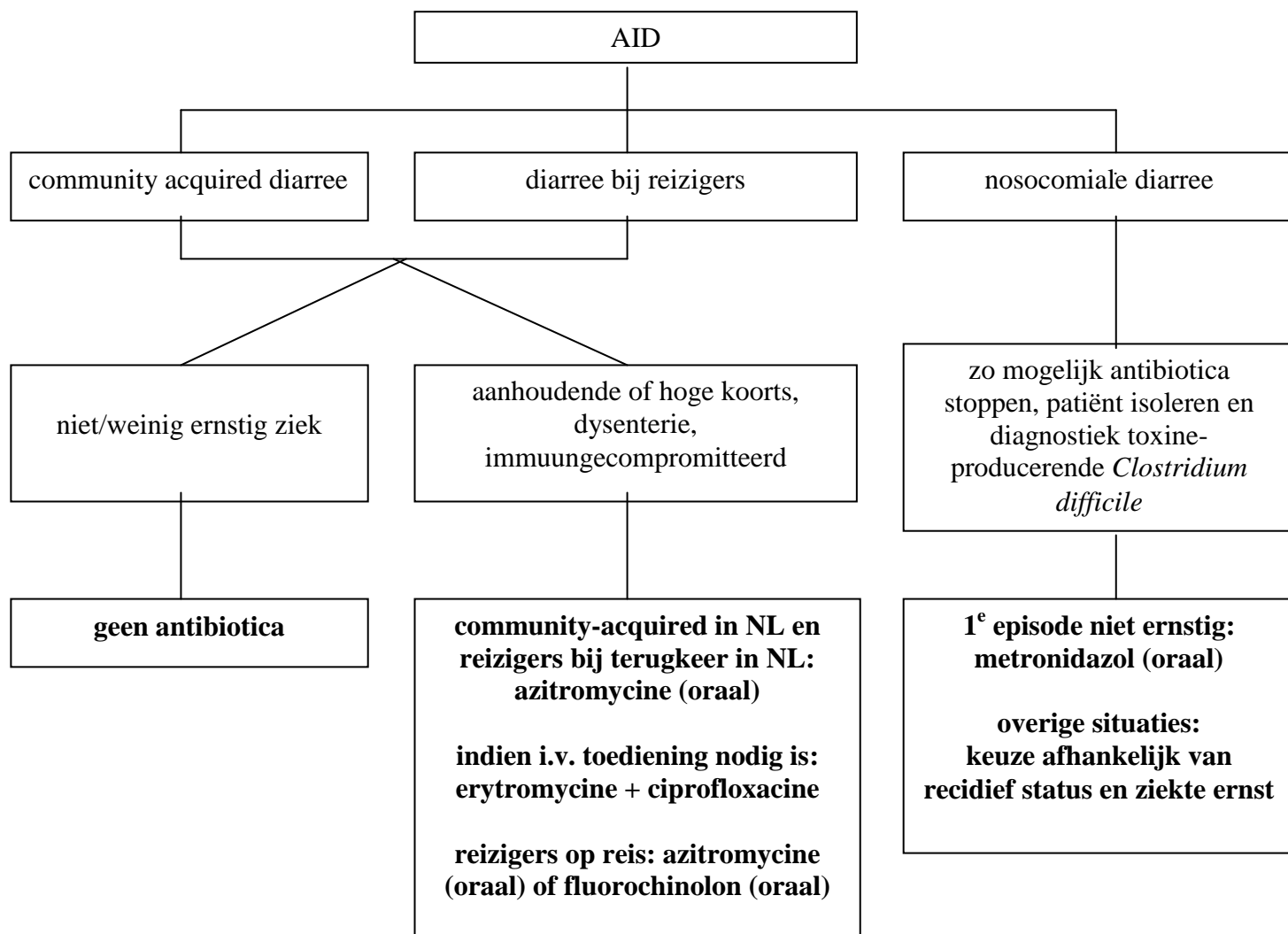
Een *blastocystis* infectie wordt wel geassocieerd met buikpijn, flatulentie en met acute zowel als chronische diarree.[236] In een Nederlandse studie bij kinderen leek co-infectie met *D. fragilis* veel voor te komen en kon geen verschil gevonden worden in intestinale klachten tussen kinderen met en zonder positieve PCR op intestinale parasieten.[223] Een door het RIVM uitgevoerde case-control studie naar gastroenteritis en verwekkers liet zien dat er bij volwassenen in de controle groep vaker *B. hominis* werd gedetecteerd dan in de groep met intestinale klachten.[222] Terughoudendheid met betrekking tot antibiotische behandeling wordt daarom aanbevolen. Bij persisterende klachten waarbij geen andere oorzaak voor de klachten gevonden kan worden, kan therapie wellicht zinvol zijn.

Hoewel metronidazol wordt gezien als de behandeling van 1^o keuze, lijkt eradicatie met dit middel verre van gegarandeerd te zijn. Er zijn 2 placebo-gecontroleerde studies met metronidazol die concluderen dat symptoom vermindering is geassocieerd met parasitaire genezing, hoewel bij de studie van Moghaddham eradicatie in de meeste gevallen niet optreedt.[237; 238] TMP-SMZ lijkt in één studie mogelijk een alternatief te zijn voor metronidazol, maar dit werd nooit bevestigd in andere studies.[239] Een Nederlandse retrospectieve cohort studie vond dat behandeling met paromomycine vaker tot parasitologische genezing leidde dan behandeling met clioquinol of metronidazol, maar meer data zijn nodig om de superioriteit van dit middel te bevestigen en om het effect van behandeling op klinische symptomen te bestuderen.[240]

In afwezigheid van voldoende bewijslast voor pathogeniciteit bestaat er geen consensus over of, hoe en wie er behandeld zou moeten worden. Het lijkt echter redelijk om een behandeling te overwegen wanneer andere oorzaken van diarree goed zijn onderzocht, de patiënt klachten blijft houden en *blastocystis spp.* als enige mogelijke verwekker kunnen worden aangemerkt. In afwachting van prospectieve data met paromomycine, wordt metronidazol vooralsnog gezien als het middel van eerste keuze, hoewel bij persisterende klachten en het uitblijven van parasitologische genezing een behandeling met paromomycine kan worden overwogen. Aangeraden wordt om metronidazol voor te schrijven in een dosering van 1dd 1500 mg gedurende 10 dagen.[237]

Niveau 2	<p>Metronidazol kan mogelijk symptoomvermindering in combinatie met parasitologische genezing geven.</p> <p>A2 Nigro²³⁷</p> <p>B Moghaddam²³⁸</p>
Aanbeveling	<p>Behandeling van een vermeende <i>Blastocystis spp.</i> infectie kan worden overwogen bij langdurige klachten en bij uitsluiting van andere oorzaken. Metronidazol is dan het middel van eerste keuze (1dd 1500 mg gedurende 10 dagen).</p>

VI. Empirische therapie



VI.1 Community acquired diarrhea (fig. 1)

Van alle patiënten met community acquired AID in Nederland meldt slechts 5% zich hiervoor bij de huisarts. Bij jonge kinderen is de oorzaak veelal viraal, waarbij rotavirus de belangrijkste verwekker is bij kinderen onder de 5 jaar. Hoewel bij volwassenen in deze setting meer bacteriële infecties (met name *Campylobacter jejuni*) en parasitaire infecties (met name *Giardia lamblia*) worden gezien, wordt in recenter Noord Europees onderzoek naar verwekkers van acute gastro-enteritis bij volwassenen opgenomen in het ziekenhuis in ongeveer 30% van de ziektegevallen waarbij een verwekker wordt aangetoond, een virale verwekker gevonden.[241] In een studie verricht in de Nederlandse ziekenhuis setting werd in respectievelijk 32% en 34% van alle feces monsters een virale of een bacteriële verwekker gevonden. In ongeveer de helft van de gevonden infecties was sprake van een viraal/bacteriële co-infectie. Rotavirus- en norovirus infecties werden het vaakst gezien, gevolgd door infecties met *Clostridium difficile* en *Campylobacter jejuni*. (tabel 3).[20] In 2010 waren er landelijk naar schatting 8300 laboratorium bevestigde campylobacter gevallen en ongeveer 25% van deze mensen werd opgenomen in een ziekenhuis.[245] Het aantal (non-typhi) Salmonella infecties in Nederland, met *Salmonella enteridis* en *Salmonella typhimurium* als belangrijkste verwekkers, is de afgelopen decennia gestaag gedaald. Wel hebben zich gedurende de afgelopen jaren zonder uitzondering belangrijke epidemische verheffingen voorgedaan veroorzaakt door besmet voedsel. De gemiddelde incidentie van STEC infecties (STEC O-157 en STEC non-O-157) in Nederland gedurende de afgelopen jaren wordt geschat op 6-7 per miljoen inwoners. In het algemeen worden bij een ziekte duur van een week of korter vooral virale en bacteriële verwekkers gevonden, terwijl bij een langere ziekte duur vaker parasitaire verwekkers worden gezien.

Bij patiënten met een community acquired AID die zich bij een huisarts of een polikliniek presenteren is een gunstig effect waargenomen op duur en ernst van symptomen wanneer binnen een week na aanvang van de klachten wordt begonnen met een fluorochinolon. Het effect is onafhankelijk van de kweekuitslag.[242; 243; 244] De meeste studies zijn uitgevoerd met een 5 daags behandelingschema zodat dit als de geadviseerde standaard behandelduur moet worden gezien wanneer diagnostiek niet conclusief is of niet is verricht. Het potentieel gunstige effect van fluorochinolonen moet echter worden afgewogen tegen de (ontwikkeling van) resistentie van *Campylobacter* stammen tegen deze groep middelen.[21] Zoals besproken, is het percentage humane endemische *Campylobacter* isolaten dat resistent is tegen fluorochinolonen van ongeveer 30% in 2005 doorgestegen naar ruim 50% in 2010.[32] In de praktijk kan empirische therapie voor AID met ciprofloxacine dus onvoldoende zijn. Als gevolg van deze ontwikkeling wordt dan ook een empirisch alternatief voorgesteld. Waar erytromycine inadequaat is voor behandeling van andere verwekkers van AID dan *Campylobacter*, lijkt azitromycine wel adequaat te zijn. De MIC₉₀ van azitromycine voor darm pathogenen is minstens 8 keer lager dan die van erytromycine.[247; 248] Het gunstige farmacokinetisch profiel maakt dat dit middel in een 1 maal daags dosering kan worden toegepast.

Voorts is in een aantal onderzoeken de werkzaamheid van azitromycine bij AID veroorzaakt door (fluorochinolon resistente) *Campylobacter*, *non-typhi Salmonella* en *Shigella* aangetoond.[29; 60; 61; 30] *Salmonella* spp. hebben het vermogen om te overleven in macrofagen. Des te belangrijker is het dus dat in vitro- en proefdieronderzoek laat zien dat met azitromycine hoge intracellulaire concentraties c.q. een bactericide respons voor *Salmonella* spp. kan worden bereikt.[249; 250; 251; 252] Daarnaast laten ook vergelijkende humane studies met azitromycine bij *Salmonella typhi* infecties een gunstig behandelresultaat zien.[253; 254] Één studie bij reizigers liet ook een gunstig effect zien van azithromycine in vergelijking met ciprofloxacin bij non-typhi salmonella infecties, hoewel het hier slechts een klein aantal isolaten betrof.[30] Er zijn 5 gecontroleerde studies die de behandeling van AID met azithromycine hebben onderzocht, die allen een gunstig effect van dit middel op ziekte duur laten zien. [29; 60; 61; 30; 255] Omdat in deze studies geen sprake is van vergelijkbare groepen verwekkers en er 3 verschillende doseringen van azithromycine worden onderzocht, is er wel een uitspraak te doen over de werkzaamheid van azithromycine in het algemeen, maar veel minder over te verkiezen dosering, en met name over het gebruik van een lagere cumulatieve dosis van 1000 mg als eenmalige dosering bij individuele verwekkers. Wij adviseren daarom vooralsnog om een dosering van 1dd 500 mg aan te houden, gedurende 3 dagen.

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

Niveau 1	<p>Bij community acquired AID is een gunstig effect waargenomen op duur en ernst van symptomen wanneer binnen een week na aanvang van de klachten gedurende 5 dagen met een fluorochinolon wordt behandeld.</p> <p>A2 Wiström²⁴², Goodman²⁴³, Dryden²⁴⁴</p>
Niveau 1	<p>In een Cochrane Review uit 2008 is de werkzaamheid van azitromycine bij buiktyfus aangetoond.</p> <p>A1 Effa²⁵⁴</p>
Niveau 3	<p>Azithromycine lijkt ook werkzaam te zijn bij non-typhi salmonella infecties</p> <p>B Tribble³⁰</p>
Niveau 2	<p>Azithromycine is even effectief als een fluorochinolon voor de behandeling van AID veroorzaakt door (fluorochinolon resistente) <i>Campylobacter</i>, non-typhi <i>Salmonella</i> en <i>Shigella</i>.</p> <p>B Shanks⁶¹, Kushner²⁹, Adachi²⁵⁵, Tribble³⁰, Khan⁶⁰</p>
Niveau 2	<p><i>Campylobacter</i> is de meest voorkomende bacteriële verwekker van AID bij volwassenen in Nederland.</p> <p>A2 de Wit⁵ B Friesema²⁰</p>
Niveau *	<p>De resistentiepercentages van humane endemische <i>Campylobacter</i>-isolaten in Nederland tegen fluorochinolonen in 2010 waren 53.1% voor <i>C. jejuni</i> en 51.1% voor <i>C. coli</i>.</p> <p>Maran 2012³²</p>
Aanbeveling	<p>Empirische antibiotische behandeling is alleen geïndiceerd bij aanhoudende of hoge koorts, bij dysenterie, of als de patiënt immuungecompromitteerd is.</p> <p>Gelet op de grote kans op fluorochinolon resistentie van humane <i>Campylobacter</i>-isolaten kan empirische therapie voor AID in de vorm van ciprofloxacin onvoldoende zijn.</p> <p>Aangeraden wordt om te behandelen met azitromycine per os. Bij de noodzaak tot intraveneuze behandeling komt de combinatie van ciprofloxacin en erytromycine in aanmerking.</p>

VI.2 Diarree bij reizigers (fig.1)

AID is nog steeds de meest voorkomende ziekte bij reizigers naar gebieden buiten Europa en in Nederland reizen jaarlijks zo'n 2 miljoen mensen naar tropische en sub-tropische bestemmingen. [256] Hoewel er aanwijzingen zijn de incidentie van AID door verbeterde hygiënische omstandigheden op veel reisbestemmingen enigszins is afgenomen, lijkt ongeveer de helft van de Nederlandse reizigers AID te ontwikkelen, waarvan zo'n 4% een ernstige ziekteverschijnselen heeft.[256; 257] De verwekkers van reizigersdiarree zijn slechts een deelverzameling van de verwekkers die worden gevonden bij de bevolking van het betreffende land. Dit is het gevolg van een verschil in expositie en immuniteit. Hoewel in ongeveer 40% van de gevallen geen verwekker kan worden aangetoond, lijkt ETEC de meest voorkomende verwekker te zijn. Infecties met EAEC spelen daarnaast eveneens een belangrijke rol.[94; 86; 97] In (Zuidoost) Azië zijn *Campylobacter spp.* verantwoordelijk voor 15-30% van het totaal aantal gevallen van AID bij reizigers.[258; 259] Onderzoek naar virale verwekkers bij reizigers is beperkt, maar infecties veroorzaakt door Norovirus lijken een relatief klein maar significant aandeel te hebben.

Dat behandeling met antibiotica ziekte duur verkorting bij reizigers met AID kan bewerkstelligen werd vastgesteld in een Cochrane review.[260] TMP-SMZ is jarenlang het middel van eerste (empirische) keus geweest, maar ondanks de geringe kosten en de goede toepasbaarheid bij kinderen wordt het gebruik ervan nu sterk beperkt door de wereldwijde resistentie problematiek.[261] Fluorochinolonen worden sindsdien veel gebruikt. Een 3-5 daagse kuur met een fluorochinolon kan bij volwassenen leiden tot een ziekte duurvermindering van 3-5 dagen naar < 1-2 dagen.[89; 90; 262]. Een eenmalige dosis van een fluorochinolon is even effectief als een meerdaagse behandeling.[263; 264; 265]

Analoog aan de Nederlandse situatie komt ciprofloxacin ongevoeligheid van *Campylobacter spp.* wereldwijd veel voor. In studies uit Thailand werd zelfs een percentage van 50-84% gevonden.[29; 266; 267] Een studie uit België naar antibacteriële resistentie van verwekkers van reizigersdiarree bij terugkerende reizigers liet zien dat fluorochinolon resistentie van *Campylobacter* isolaten van reizigers terugkerend uit Afrika was toegenomen tot ruim 30%. Ook voor andere verwekkers van AID vormt met name in Zuidoost Azië naast TMP-SMZ fluorochinolonresistentie een toenemend probleem, hoewel er een sterke regionale spreiding lijkt te bestaan.[43; 261; 266; 268; 269] Azitromycine lijkt voor de behandeling van de belangrijkste verwekkers van reizigersdiarree even effectief te zijn als een chinolon.[255; 30] Een aantal vrij recente reviews over resistentie van *Campylobacter spp.* laat echter wel zien dat in sommige landen zoals Zuid-Afrika en Nigeria het resistentie percentage van humane isolaten kan oplopen tot ruim 70%. [270; 271] Het is tevens verontrustend dat verschillende studies laten zien dat er bij community acquired *Campylobacter* isolaten in Thailand in beperkte mate (6%) gecombineerde resistentie voorkomt tegen ciprofloxacin en azitromycine.[266; 268] In Nederland waren de resistentiepercentages van reisgerelateerde *Campylobacter*-isolaten tegen fluorochinolonen tussen 2008 en 2010 63.0% voor *C. jejuni* en 48.3%

voor *C.coli*. De vergelijkbare percentages voor erytromycine zijn resp. 4.3% en 10.0%. [32] Een ander, wat nieuwer probleem voor de reiziger is de toegenomen kans om besmet te raken met ESBL producerende enterobacteriaceae. Het vóórkomen van ESBL producerende *Enterobacteriaceae* is inmiddels een wereldwijde epidemie, maar landen in Azië, Zuid- en Oost Europa en Noord Afrika lijken speciaal met dit probleem behept te zijn. Een Zweedse studie uit 2009 liet zien dat reizigers bij terugkomst in Zweden na een reis in Europa in 3% van de gevallen drager waren van ESBL producerende *E. coli*'s, terwijl dit percentage 36% was bij reizigers die terug keerden na een reis buiten Europa. [272]

Milde tot matig ernstige AID bij (gezonde) reizigers, niet gepaard gaande met bloederige ontlasting en/of koorts behoeft geen antibiotische behandeling. Matig ernstige AID of AID tijdens de reis bij reizigers met een immuunstoornis kan worden behandeld met een fluorochinolon. Afhankelijk van lokale epidemiologie en resistentiepatronen moet een fluorochinolon moeten worden vervangen door azitromycine. Dat geldt momenteel met name voor reizigers naar ZO Azië (inclusief India). [273] Er zijn 2 studies (1 met voornamelijk ETEC en 1 met voornamelijk fluorochinolon resistente campylobacter isolaten) waarvan de resultaten het aannemelijk maken dat azithromycine bij reizigers tijdens het reizen ook als eenmalige dosis van 1000 mg gegeven kan worden. [30; 255] Het is inmiddels erg aannemelijk gemaakt dat de combinatie van een beide middelen met loperamide meer effect heeft op ziekte duur dan het antibioticum alleen. [93; 264; 265; 274; 275] Bij ernstige ziekte en dysenterie wordt verondersteld dat het gebruik van loperamide gecontra-indiceerd is.

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

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

Om deze reden, en gezien de al eerder gemelde hoge resistentiepercentages van reisgerelateerde *Campylobacter*-isolaten tegen fluorochinolonen [32; 273], lijkt het reëel om bij een in Nederland teruggekeerde ernstig zieke patiënt, die zich presenteert vanwege AID na een buitenlandse reis, dezelfde adviezen te geven zoals opgesteld voor 'community acquired' diarree (te weten

azitromycine per os gedurende 3 dagen respectievelijk erytromycine/ciprofloxacine bij i.v. toediening). Voor de microbiologische diagnostiek is het daarbij belangrijk om, afhankelijk van het reisgebied, specifiek microbiologisch onderzoek aan te vragen naar verwekkers als *Vibrio* spp, *Plesiomonas shigelloides* en *Aeromonas* spp.

Niveau 1	Antibiotica geven een ziekteduur verkorting bij reizigers met AID A1 De Bruyn ²⁶⁰
Niveau 1	Een eenmalige dosis van een fluorochinolon is even effectief als een meerdaagse behandeling A2 Salam ²⁶³ , Petruccelli ²⁶⁴ B Ericsson ²⁶⁵
Niveau 2	Een eenmalige gift van 1000 mg azitromycine lijkt even effectief als een fluorochinolon wanneer de reiziger tijdens de reis wordt behandeld B Adachi ²⁵⁵ , Tribble ³⁰
Niveau 1	De combinatie van loperamide met een antibioticum heeft meer effect op de ziekteduur dan een antibioticum alleen. Bij ernstige ziekte en dysenterie wordt verondersteld dat het gebruik van loperamide gecontraïndiceerd is. A2 Murphy ⁹³ , Petruccelli ²⁶⁴ , Ericsson ²⁷⁴ , Taylor ²⁷⁵ B Ericsson ²⁶⁵
Aanbeveling	Milde tot matig ernstige AID bij gezonde reizigers, niet gepaard gaande met bloederige ontlasting en/of koorts, behoeft geen antibiotische behandeling. Matig ernstige AID of AID bij reizigers met een immuunstoornis kan worden behandeld met een fluorochinolon, eventueel gecombineerd met loperamide. Afhankelijk van lokale epidemiologie en resistentiepatronen moet het fluorochinolon moeten worden vervangen door azitromycine. Dat geldt momenteel m.n. voor reizigers naar ZO Azië (inclusief India). Bij een patiënt die zich in Nederland presenteert vanwege AID na een buitenlandse reis, wordt dezelfde behandelindicatie aangeraden als bij een in Nederland verworven ‘community acquired’ diarree, en ook dezelfde empirische behandeling, te weten azitromycine per os gedurende 3 dagen respectievelijk erytromycine/ciprofloxacine bij i.v. toediening.

Tabel 1. Methodologische kwaliteit van individuele studies [2]

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

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

Tabel 2. Bewijsniveaus

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

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

Verwekker	Antibiotische behandeling, indien geïndiceerd	Aanvullende adviezen
Bacterieel		
<i>Campylobacter spp</i>	1. azitromycine 1dd 500 mg (po) ged. 3 dgn. 2. erytromycine 2dd 500 mg (iv) ged. 5 dgn.	Geen behandeling tenzij ernstige infectie en/of immuun gecompromitteerd; dan zo vroeg mogelijk.
<i>Salmonella</i> (non-typhi spp.)	1. ciprofloxacin 2dd 400 mg (iv) / 500 mg (po) ged. 7 dgn. 2. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged. 7 dgn.	Geen behandeling tenzij ernstige infectie en/of endovasculair kunstmateriaal in situ en/of immuun gecompromitteerd. In de laatste twee omstandigheden behandelen gedurende 14 dgn. NB: langdurig fecesdragerschap is mogelijk.
<i>Shigella spp.</i>	1. ciprofloxacin eenmalig 1000 mg (po) 2. azitromycine 1dd 500 mg ged. 3 dgn. 3. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged. 3 dgn.	Geen behandeling tenzij ernstige infectie. Immuun gecompromitteerden: ciprofloxacin 2dd 500 mg ged. 7-10 dgn.
<i>Yersinia spp.</i>	1. ciprofloxacin 2dd 400 mg (iv) / 500 mg (po) ged. 5 dgn. 2. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged. 5 dgn.	Geen behandeling tenzij systemische verschijnselen en/of immuun gecompromitteerd. Bij immuun gecompromitteerden behandelduur 2 weken.
<i>Escherichia coli spp.</i>		
EHEC/STEC	Geen	Vermijd gebruik antiperistaltica.
ETEC	1. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged. 5 dgn. 2. ciprofloxacin 2dd	Geen behandeling, tenzij ernstige infectie.

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

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

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

Tabel 4. Epidemiologie van verwekkers van AID in de Nederlandse huisartspraktijk. Percentage patiënten / controles met een aangetoonde verwekker. (Aangepast overgenomen uit [222])

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

Financiering en Potentiële belangenconflicten

De totstandkoming van deze richtlijn werd gefinancierd door subsidie van het Ministerie van VWS/RIVM-CIb aan de SWAB. De leden van de voorbereidingscommissie hebben de volgende potentiële belangenconflicten gemeld: M. Bauer heeft op uitnodiging van Astellas een Clostridium-symposium bezocht in Londen, UK. De overige auteurs hebben gemeld geen belangenconflicten te hebben.

Toepasbaarheid

De richtlijn is opgesteld en goedgekeurd door vertegenwoordigers van de in de inleiding en methoden genoemde beroepsverenigingen, en verwoordt de geldende professionele standaard in februari 2014. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

De geldigheid van de richtlijn is 5 jaar; in 2019 of zoveel eerder als nodig is zal de richtlijn gereëvalueerd worden.

Dankbetuiging

Wij zijn dank verschuldigd aan mevr. Heleen Dyserinck, (voormalig) bibliothecaresse van de Medische Bibliotheek van het AMC voor haar bijdrage aan de tot stand koming van de zoekstrategie.

Referenties

- 1 Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Een leidraad voor de praktijk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2004.
- 2 CBO: Evidence-based richtlijn ontwikkeling, handleiding voor werkgroepleden. Utrecht: CBO, 2007.
- 3 World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2001.
- 4 Guerrant RL, Kosek M, Moore S, Lortz B, Brantley R, Lima AA. Magnitude and impact of diarrheal diseases. Arch Med Res 2002;33:351-55.
- 5 De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and etiology. Am J Epidemiol 2001;154:666-74.
- 6 Gommer AM, van Pelt W. Neemt het aantal mensen met infectieziekten van het maagdarmkanaal toe of af? Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven, Nederland: RIVM 31 maart 2011.
- 7 De Boer RF, Ou A, Kesztyüs B, Kooistra-Smid MD. Improved detection of five major gastrointestinal pathogens by use of a molecular screening approach. J Clin Microbiol 2010; 48:4140-46.
- 8 Operario DJ, Houpt E. Defining the causes of diarrhea: novel approaches. Curr Opin Infect Dis 2011;24:464-71.
- 9 Karch H, Bielaszewska M. Sorbitol-fermenting Shiga toxin-producing Escherichia coli O157:H(-) strains: epidemiology, phenotypic and molecular characteristics, and microbiological diagnosis. J Clin Microbiol 2001;39:2043-49.
- 10 Couturier MR, Lee B, Zelyas N, Chui L. Shiga-toxigenic Escherichia coli detection in stool samples screened for viral gastroenteritis in Alberta, Canada. J Clin Microbiol 2011;49:574-78.
- 11 Morb Mortal Wkly Rep, MMWR. Recommendations for Diagnosis of Shiga-toxin-Producing *Escherichia coli* Infections by Clinical Laboratories. MMWR 2009: 16 October: 1-14.
- 12 Lede IO, Kraaij-Dirkzwager MM, van den Kerkhof JHTC, Notermans DW. Gebrek aan uniformiteit bij melding van Shigatoxineproducerende Escherichia coli en Shigella aan en door GGD'en. Infectieziekten Bulletin 2012;23:166-8.
- 13 Crombach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009;15:1053-66. doi: 10.1111/j.1469.2009.03098.x.
- 14 Van Gool T, Weijts R, Lommerse E, Mank TG. Triple Faeces Test: an effective tool for detection of intestinal parasites in routine clinical practice. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:284-90.
- 15 Hines J, Nachamkin I. Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases. Clin Infect Dis 1996;23:1292-1301.
- 16 Morris AJ, Wilson ML, Reller LB. Application of rejection criteria for stool ovum and parasite examinations. J Clin Microbiol 1992;30:3213-16.

- 17 Bauer TM, Lalvani A, Fehrenbach J et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. *JAMA* 2001;285:313-19.
- 18 Morb Mortal Wkly Rep, MMWR. Outbreaks of gastroenteritis associated with noroviruses on cruise ships in the United States, 2002. *MMWR* 2002;13 December:1112-15.
- 19 Achterberg WP, van Kessel RP. An outbreak of vomiting and diarrhea in a nursing home caused by the Norwalk-like virus: implications of the Dutch law on infectious diseases and new diagnostic options. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2436-39.
- 20 Friesema IH, DE Boer RF, Duizer E et al. Aetiology of acute gastroenteritis in adults requiring hospitalization in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2012;140:1780-86.
- 21 Havelaar HA (red). *Campylobacteriose in Nederland. Risico's en interventiemogelijkheden*. Bilthoven, Nederland: RIVM 2002: 250911001.
- 22 Vanhoof R, Gordts B, Dierickx R, Coignau H, Butzler JP. Bacteriostatic and bactericidal activities of 24 antimicrobial agents against *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;18:118-21.
- 23 Lachance N, Gaudreau C, Lamothe F, Turgeon F. Susceptibilities of beta-lactamase-positive and -negative strains of *Campylobacter coli* to beta-lactam agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1174-76.
- 24 Mandal BK, Ellis ME, Dunbar EM, Whale K. Double-blind placebo-controlled trial of erythromycin in the treatment of clinical campylobacter infection. *J Antimicrob Chemother* 1984;13:619-23.
- 25 Salazar-Lindo E, Sack RB, Chea-Woo E et al. Early treatment with erythromycin of *Campylobacter jejuni*-associated dysentery in children. *J Pediatr* 1986;109:355-60.
- 26 Anders BJ, Lauer BA, Paisley JW, Reller LB. Double-blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of *Campylobacter enteritis*. *Lancet* 1982;1:131-32.
- 27 Pai CH, Gillis F, Tuomanen E, Marks MI. Erythromycin in treatment of *Campylobacter enteritis* in children. *Am J Dis Child* 1983;137:286-88.
- 28 Williams JD. Spectrum of activity of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:813-20.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 Gootz TD, Martin BA. Characterization of high-level quinolone resistance in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:840-45.
- 32 MARAN 2012: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic usage in animals in the Netherlands. Central Veterinary Institute (CVI)-Lelystad 2012.

- 33 Van der Beek MT, Claas EC, Mevius DJ, van Pelt W, Wagenaar JA, Kuijper EJ. Inaccuracy of routine susceptibility tests for detection of erythromycin resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:51-6.
- 34 Milberg P, Eckardt L, Bruns HJ et al. Divergent proarrhythmic potential of macrolide antibiotics despite similar QT prolongation: fast phase 3 repolarization prevents early afterdepolarizations and torsade de pointes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:218-25.
- 35 Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004;351:1089-96.
- 36 Gordon MA. Invasive nontyphoidal *Salmonella* disease: epidemiology, pathogenesis and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:484-89.
- 37 Onwuezobe IA, Oshun PO, Odigwe CC. Antimicrobials for treating symptomatic nontyphoidal *Salmonella* infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD001167.
- 38 Sperber SJ, Schleupner CJ. Salmonellosis during infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1987;9:925-34.
- 39 Musher DM, Rubenstein AD. Permanent carriers of nontyphosa salmonellae. *Arch Intern Med* 1973;132:869-72.
- 40 Prins JM, Speelman P. *Salmonella* carriers. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:2160-64.
- 41 vervallen
- 42 Easmon CS, Crane JP, Blowers A. Effect of ciprofloxacin on intracellular organisms: in-vitro and in-vivo studies. *J Antimicrob Chemother* 1986;18 Suppl D:43-8.
- 43 Threlfall EJ. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella*: problems and perspectives in food- and water-borne infections. *FEMS Microbiol Rev* 2002;26:141-48.
- 44 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.
- 45 MARAN 2013: Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2012. Central Veterinary Institute (CVI)-Lelystad 2013.
- 46 Veldman K, Dierikx C, van Essen-Zandbergen A, van PW, Mevius D. Characterization of multidrug-resistant, qnrB2-positive and extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Salmonella* Concord and *Salmonella* Senftenberg isolates. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:872-75.
- 47 Bardhan P, Faruque AS, Naheed A, Sack DA. Decrease in shigellosis-related deaths without *Shigella* spp.-specific interventions, Asia. *Emerg Infect Dis* 2010;16:1718-23.
- 48 Khatun F, Faruque AS, Koeck JL et al. Changing species distribution and antimicrobial susceptibility pattern of *Shigella* over a 29-year period (1980-2008). *Epidemiol Infect* 2011;139:446-52.
- 49 Bennish ML, Khan WA, Begum M et al. Low risk of hemolytic uremic syndrome after early effective antimicrobial therapy for *Shigella dysenteriae* type 1 infection in Bangladesh. *Clin Infect Dis* 2006;42:356-62.

- 50 Christopher PR, David KV, John SM. Antibiotic Therapy for Shigella dysentery. Cochrane Database Syst Rev 2010;8.:CD006784.
- 51 Bennish ML, Salam MA, Haider R, Barza M. Therapy for shigellosis. II. Randomized, double-blind comparison of ciprofloxacin and ampicillin. J Infect Dis 1990;162:711-16.
- 52 Bhattacharya SK, Bhattacharya MK, Dutta P et al. Randomized clinical trial of norfloxacin for shigellosis. Am J Trop Med Hyg 1991;45:683-87.
- 53 Bennish ML, Salam MA, Khan WA, Khan AM. Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy. A randomized, blinded trial. Ann Intern Med 1992;117:727-34.
- 54 Bassily S, Hyams KC, El-Masry NA et al. Short-course norfloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of shigellosis and salmonellosis in Egypt. Am J Trop Med Hyg 1994;51:219-23.
- 55 Gotuzzo E, Oberhelman RA, Maguina C et al. Comparison of single-dose treatment with norfloxacin and standard 5-day treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole for acute shigellosis in adults. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:1101-04.
- 56 Guerrant RL, Van GT, Steiner TS et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001;32:331-51.
- 57 Taneja N, Mewara A, Kumar A, Verma G, Sharma M. Cephalosporin-resistant Shigella flexneri over 9 years (2001-09) in India. J Antimicrob Chemother 2012;67:1347-53.
- 58 Vrints M, Mairiaux E, Van Meervenne E, Collard JM, Bertrand S. Surveillance of antibiotic susceptibility patterns among Shigella sonnei strains isolated in Belgium during the 18-year period 1990 to 2007. J Clin Microbiol. 2009 May;47(5):1379-85.
- 59 Gu B, Cao Y, Pan S et al. Comparison of the prevalence and changing resistance to nalidixic acid and ciprofloxacin of Shigella between Europe-America and Asia-Africa from 1998 to 2009. Int J Antimicrob Agents 2012;40:9-17.
- 60 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.
- 61 Shanks GD, Smoak BL, Aleman GM et al. Single dose of azithromycin or three-day course of ciprofloxacin as therapy for epidemic dysentery in Kenya. Acute Dysentery Study Group. Clin Infect Dis 1999;29:942-43.
- 62 Dupont HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. N Engl J Med 2009;361:1560-69.
- 63 Boumghar-Bourtchai L, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E et al. Macrolide-resistant Shigella sonnei. Emerg Infect Dis 2008;14:1297-99.
- 64 Rahman M, Shoma S, Rashid H et al. Increasing spectrum in antimicrobial resistance of Shigella isolates in Bangladesh: resistance to azithromycin and ceftriaxone and decreased susceptibility to ciprofloxacin. J Health Popul Nutr 2007;25:158-167.
- 65 Van Zeijl JH, Hottinga M, Notermans D, Visserman H, Weel JF. Shigella als soa. SekSoa 2012;3:4,5. <http://www.seksoa.nl/search/Shigella+als+soa>

- 66 Wunderink HF, Oostvogel PM, Frenay IH, Notermans DW, Fruth A, Kuijper EJ. Difficulties in diagnosing terminal ileitis due to *Yersinia pseudotuberculosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(2):197-200.
- 67 Cover TL, Aber RC. *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 1989;321:16-24.
- 68 Ostroff SM, Kapperud G, Lassen J, Aasen S, Tauxe RV. Clinical features of sporadic *Yersinia enterocolitica* infections in Norway. *J Infect Dis* 1992;166:812-17.
- 69 Pai CH, Gillis F, Tuomanen E, Marks MI. Placebo-controlled double-blind evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis. *J Pediatr* 1984;104:308-11.
- 70 Gayraud M, Scavizzi MR, Mollaret HH, Guillevin L, Hornstein MJ. Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia: a retrospective review of 43 cases. *Clin Infect Dis* 1993;17:405-10.
- 71 Crowe M, Ashford K, Ispahani P. Clinical features and antibiotic treatment of septic arthritis and osteomyelitis due to *Yersinia enterocolitica*. *J Med Microbiol* 1996;45:302-09.
- 72 Scavizzi M. *Yersinia enterocolitica*. In: Yu VL MTBS, editor. *Antimicrobial therapy and vaccines*. Baltimore: Williams & Wilkins; 2011:481-88.
- 73 Black RE, Slome S. *Yersinia enterocolitica*. *Infect Dis Clin North Am*. 1988 Sep;2(3):625-41.
- 74 Capilla S, Goni P, Rubio MC et al. Epidemiological study of resistance to nalidixic acid and other antibiotics in clinical *Yersinia enterocolitica* O:3 isolates. *J Clin Microbiol* 2003;41(10):4876-78.
- 75 Kuijper EJ, Timen A, Franz E, Wessels E, van Dissel JT. Outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3743.
- 76 Greenland K, de JC, Heuvelink A et al. Nationwide outbreak of STEC O157 infection in the Netherlands, December 2008-January 2009: continuous risk of consuming raw beef products. *Euro Surveill* 2009;14(8).
- 77 Van Duynhoven YT, Friesema IH, Schuurman T et al. Prevalence, characterisation and clinical profiles of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in The Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:437-45.
- 78 Havelaar AH, van Duynhoven YT, Nauta MJ et al. Disease burden in The Netherlands due to infections with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157. *Epidemiol Infect* 2004;132:467-84.
- 79 Heuvelink AE, te Loo DM, Monnens LA. [Hemolytic uremic syndrome in children]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:620-25.
- 80 Walterspiel JN, Ashkenazi S, Morrow AL, Cleary TG. Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on extracellular Shiga-like toxin I. *Infection* 1992;20:25-29.
- 81 Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000;342:1930-36.
- 82 Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:996-1001.

- 83 Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI. Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *Pediatrics* 1997;100:E12.
- 84 Cimolai N, Basalyga S, Mah DG, Morrison BJ, Carter JE. A continuing assessment of risk factors for the development of *Escherichia coli* O157:H7-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1994;42:85-9.
- 85 Nitschke M, Sayk F, Hartel C et al. Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4. *JAMA* 2012;307:1046-52.
- 86 Shah N, Dupont HL, Ramsey DJ. Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from 1973 to the present. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:609-14.
- 87 Fischer Walker CL, Sack D, Black RE. Etiology of diarrhea in older children, adolescents and adults: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2010;4:e768.
- 88 Dupont HL, Reves RR, Galindo E, Sullivan PS, Wood LV, Mendiola JG. Treatment of travelers' diarrhea with trimethoprim/sulfamethoxazole and with trimethoprim alone. *N Engl J Med* 1982;307:841-44.
- 89 Ericsson CD, Johnson PC, Dupont HL, Morgan DR, Bitsura JA, de la Cabada FJ. Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for travelers' diarrhea. A placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;106:216-20.
- 90 Mattila L, Peltola H, Siitonen A, Kyronseppä H, Simula I, Kataja M. Short-term treatment of traveler's diarrhea with norfloxacin: a double-blind, placebo-controlled study during two seasons. *Clin Infect Dis* 1993;17:779-82.
- 91 Prado D, Lopez E, Liu H et al. Cefitibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:644-47.
- 92 Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:142-201.
- 93 Murphy GS, Bodhidatta L, Echeverria P et al. Ciprofloxacin and loperamide in the treatment of bacillary dysentery. *Ann Intern Med* 1993;118:582-86.
- 94 Adachi JA, Jiang ZD, Mathewson JJ et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a major etiologic agent in traveler's diarrhea in 3 regions of the world. *Clin Infect Dis* 2001;32:1706-09.
- 95 Huang DB, Mohanty A, Dupont HL, Okhuysen PC, Chiang T. A review of an emerging enteric pathogen: enteroaggregative *Escherichia coli*. *J Med Microbiol* 2006;55:1303-11.
- 96 Flores J, Okhuysen PC. Enteroaggregative *Escherichia coli* Infection. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008;25:8-11.
- 97 Paschke C, Apelt N, Fleischmann E et al. Controlled study on enteropathogens in travellers returning from the tropics with and without diarrhoea. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1194-1200.
- 98 Glandt M, Adachi JA, Mathewson JJ et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a cause of traveler's diarrhea: clinical response to ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1999;29:335-38.
- 99 Infante RM, Ericsson CD, Jiang ZD et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* diarrhea in travelers: response to rifaximin therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:135-38.

- 100 Hong KS, Kim JS. Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:227-35.
- 101 Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK. Cholera. *Lancet* 2004;363:223-33.
- 102 Alam AN, Alam NH, Ahmed T, Sack DA. Randomised double blind trial of single dose doxycycline for treating cholera in adults. *BMJ* 1990;300:1619-21.
- 103 Gotuzzo E, Seas C, Echevarria J, Carrillo C, Mostorino R, Ruiz R. Ciprofloxacin for the treatment of cholera: a randomized, double-blind, controlled clinical trial of a single daily dose in Peruvian adults. *Clin Infect Dis* 1995;20:1485-90.
- 104 Khan WA, Begum M, Salam MA, Bardhan PK, Islam MR, Mahalanabis D. Comparative trial of five antimicrobial compounds in the treatment of cholera in adults. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:103-06.
- 105 Khan WA, Bennish ML, Seas C et al. Randomised controlled comparison of single-dose ciprofloxacin and doxycycline for cholera caused by *Vibrio cholerae* O1 or O139. *Lancet* 1996;348:296-300.
- 106 Khan WA, Saha D, Rahman A, Salam MA, Bogaerts J, Bennish ML. Comparison of single-dose azithromycin and 12-dose, 3-day erythromycin for childhood cholera: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2002;360:1722-27.
- 107 Saha D, Karim MM, Khan WA, Ahmed S, Salam MA, Bennish ML. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults. *N Engl J Med* 2006;354:2452-62.
- 108 Harris JB, Larocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. *Lancet* 2012;379:2466-76.
- 109 Morb Mortal Wkly Rep, MMWR. Cholera Outbreak Haiti, October 2010. *MMWR* 2010;5 November: 1411.
- 110 Tran HD, Alam M, Trung NV et al. Multi-drug resistant *Vibrio cholerae* O1 variant El Tor isolated in northern Vietnam between 2007 and 2010. *J Med Microbiol* 2012;61:431-37.
- 111 Barbut F, Corthier G, Charpak Y et al. Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalized patients. A French multicenter study. *Arch Intern Med* 1996;156:1449-54.
- 112 Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1339-50.
- 113 Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*--Associated diarrhea: A review. *Arch Intern Med* 2001;161:525-33.
- 114 Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Galgiani JN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med* 1994;120:272-77.
- 115 Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:742-48.
- 116 Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006;12 Suppl 6:2-18.

- 117 McDonald LC, Killgore GE, Thompson A et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-41.
- 118 Loo VG, Poirier L, Miller MA et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-49.
- 119 Kuijper EJ, van den Berg RJ, Debast S et al. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2006;12:827-30.
- 120 Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008;13:art 5.
- 121 Roberts K, Smith CF, Snelling AM et al. Aerial dissemination of *Clostridium difficile* spores. *BMC Infect Dis* 2008;8:7.
- 122 Best EL, Fawley WN, Parnell P, Wilcox MH. The potential for airborne dispersal of *Clostridium difficile* from symptomatic patients. *Clin Infect Dis* 2010;50:1450-57.
- 123 Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH et al. Characterisation of *Clostridium difficile* hospital ward-based transmission using extensive epidemiological data and molecular typing. *PLoS Med* 2012;9:e1001172.
- 124 Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1087-92.
- 125 Teasley DG, Gerding DN, Olson MM et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium-difficile*-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-46.
- 126 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.
- 127 Bartlett JG. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis* 1984;6 Suppl 1:S235-S241.
- 128 Johnson S, Homann SR, Bettin KM et al. Treatment of asymptomatic *Clostridium difficile* carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1992;117:297-302.
- 129 Koo HL, Koo DC, Musher DM, Dupont HL. Antimotility agents for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Clin Infect Dis* 2009;48:598-605.
- 130 Kato H, Kato H, Iwashima Y, Nakamura M, Nakamura A, Ueda R. Inappropriate use of loperamide worsens *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 2008;70:194-95.
- 131 McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:140-45.
- 132 Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1067-79.

- 133 Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 2009 Apr;136(4):1206-14.
- 134 Tal S, Gurevich A, Guller V, Gurevich I, Berger D, Levi S. Risk factors for recurrence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the elderly. *Scand J Infect Dis* 2002;34:594-97.
- 135 Huttunen R, Vuento R, Syrjanen J, Tissari P, Aittoniemi J. Case fatality associated with a hypervirulent strain in patients with culture-positive *Clostridium difficile* infection: a retrospective population-based study. *Int J Infect Dis* 2012;16:e532-e535.
- 136 Abou Chakra CN, Pepin J, Valiquette L. Prediction tools for unfavourable outcomes in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One*.2012;7(1):e30258.
- 137 Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis* 2009;15:415-22.
- 138 Lungulescu OA, Cao W, Gatskevich E, Tlhabano L, Stratidis JG. CSI: a severity index for *Clostridium difficile* infection at the time of admission. *J Hosp Infect* 2011;79:151-54.
- 139 Greenstein AJ, Byrn JC, Zhang LP, Swedish KA, Jahn AE, Divino CM. Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgery* 2008;143:623-29.
- 140 Farne HA, Martin NK, Main J, Orchard T, Tyrrell-Price J. C-reactive protein is a useful predictor of metronidazole treatment failure in mild-to-moderate *Clostridium difficile* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:33-36.
- 141 Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-07.
- 142 Moshkowitz M, Ben-Baruch E, Kline Z, Shimoni Z, Niven M, Konikoff F. Risk factors for severity and relapse of pseudomembranous colitis in an elderly population. *Colorectal Dis* 2007;9:173-77.
- 143 Pepin J, Saheb N, Coulombe MA et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;41:1254-60.
- 144 Welfare MR, Lalayiannis LC, Martin KE, Corbett S, Marshall B, Sarma JB. Co-morbidities as predictors of mortality in *Clostridium difficile* infection and derivation of the ARC predictive score. *J Hosp Infect* 2011;79:359-63.
- 145 Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, et al. Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of *Clostridium difficile* infection if measured on day of diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55 Suppl 2:S149-53.
- 146 Crook DW, Walker AS, Kean Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2012;55 Suppl 2:S93-103.
- 147 Ramaswamy R, Grover H, Corpuz M, Daniels P, Pitchumoni CS. Prognostic criteria in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:460-64.

- 148 Nair S, Yadav D, Corpuz M, Pitchumoni CS. Clostridium difficile colitis: factors influencing treatment failure and relapse--a prospective evaluation. Am J Gastroenterol 1998;93:1873-76.
- 149 Fernandez A, Anand G, FriedenberG F. Factors associated with failure of metronidazole in Clostridium difficile-associated disease. J Clin Gastroenterol 2004;38(5):414-418.
- 150 Lamontagne F, Labbé AC, Haeck O, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant Clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. Ann Surg. 2007 Feb;245(2):267-72.
- 151 Eyre DW, Walker AS, Wyllie D et al. Predictors of first recurrence of Clostridium difficile infection: implications for initial management. Clin Infect Dis 2012;55 Suppl 2:S77-S87.
- 152 Keighley MR, Burdon DW, Arabi Y et al. Randomised controlled trial of vancomycin for pseudomembranous colitis and postoperative diarrhoea. Br Med J 1978;2:1667-69.
- 153 Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1996;22:813-18.
- 154 Louie TJ, Gerson M., Grimard D. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD). Program and abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17 September 2007, Chicago, USA Abstract K-425. 2007.
- 155 Bouza E., Dryden M, Mohammed R. Results of a phase III trial comparing tolevamer, vancomycin and metronidazole in patients with clostridium difficile-associated diarrhoea. Program and abstracts of the 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 19 April 2008, Barcelona, Spain. Abstract O464. 2008.
- 156 Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011;9:CD004610.
- 157 De Lalla F, Nicolin R, Rinaldi E et al. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and Clostridium difficile-associated diarrhea. Antimicrob Agents Chemother 1992;36(10):2192-2196.
- 158 Kuijper EJ, Wilcox MH. Decreased effectiveness of metronidazole for the treatment of Clostridium difficile infection? Clin Infect Dis 2008;47:63-65.
- 159 Al-Nassir WN, Sethi AK, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Jump RL, Donskey CJ. Comparison of clinical and microbiological response to treatment of Clostridium difficile-associated disease with metronidazole and vancomycin. Clin Infect Dis 2008;47:56-62.
- 160 Pogue JM, DePestel DD, Kaul DR, Khaled Y, Frame DG. Systemic absorption of oral vancomycin in a peripheral blood stem cell transplant patient with severe graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. Transpl Infect Dis 2009;11:467-70.
- 161 Gonzales M, Pepin J, Frost EH et al. Faecal pharmacokinetics of orally administered vancomycin in patients with suspected Clostridium difficile infection. BMC Infect Dis 2010;10:363.
- 162 Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Donskey CJ. Skin and environmental contamination with vancomycin-resistant Enterococci in patients receiving oral metronidazole or oral vancomycin treatment for Clostridium difficile-associated disease. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:13-17.

- 163 Miller M, Bernard L, Thompson M, Grima D, Pepin J. Lack of increased colonization with vancomycin-resistant enterococci during preferential use of vancomycin for treatment during an outbreak of healthcare-associated *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:710-15.
- 164a Boero M, Berit E, Morgando A. Terapia della colite da *Clostridium difficile*: Risultati di uno studio randomizzato aperto rifamixina vs. vancomicina. *Mircrobiologia Medica* 1990;5:74-7.
- 164b Wullt M, Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:211-16.
- 165 Young GP, Ward PB, Bayley N et al. Antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*: double-blind comparison of vancomycin with bacitracin. *Gastroenterology* 1985;89:1038-45.
- 166 Dudley MN, McLaughlin JC, Carrington G, Frick J, Nightingale CH, Quintiliani R. Oral bacitracin vs vancomycin therapy for *Clostridium difficile*-induced diarrhea. A randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 1986;146:1101-04.
- 167 Musher DM, Logan N, Hamill RJ et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:421-27.
- 168 Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2009;48:e41-e46.
- 169 Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-31.
- 170 Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281-89.
- 171 Louie TJ, Cannon K, Byrne B, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55 Suppl 2:S132-42.
- 172 Goldstein EJ, Babakhani F, Citron DM. Antimicrobial activities of fidaxomicin. *Clin Infect Dis*. 2012 Aug;55 Suppl 2:S143-8.
- 173 McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913-18.
- 174 Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis* 2000;31:1012-17.
- 175 Wullt M, Hagslatt ML, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2003;35:365-67.
- 176 Lawrence SJ, Korzenik JR, Mundy LM. Probiotics for recurrent *Clostridium difficile* disease. *J Med Microbiol* 2005;54:905-906.

- 177 Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-59.
- 178 Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* after treatment with *Saccharomyces boulardii*. *Am J Med* 1998;105:71-2.
- 179 Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005;40:1625-34.
- 180 Mattila E, Anttila VJ, Broas M et al. A randomized, double-blind study comparing *Clostridium difficile* immune whey and metronidazole for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: efficacy and safety data of a prematurely interrupted trial. *Scand J Infect Dis* 2008;40:702-08.
- 181 Lowy I, Molrine DC, Leav BA et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010;362:197-205.
- 182 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):407-15.
- 183 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.
- 184 Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2009;48:1732-35.
- 185 Lu CL, Liu CY, Liao CH, Huang YT, Wang HP, Hsueh PR. Severe and refractory *Clostridium difficile* infection successfully treated with tigecycline and metronidazole. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:311-12.
- 186 Cheong EY, Gottlieb T. Intravenous tigecycline in the treatment of severe recurrent *Clostridium difficile* colitis. *Med J Aust* 2011;194:374-75.
- 187 El-Herte RI, Baban TA, Kanj SS. Recurrent refractory *Clostridium difficile* colitis treated successfully with rifaximin and tigecycline: a case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2012;44:228-30.
- 188 Morris JB, Zollinger RM, Jr., Stellato TA. Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous enterocolitis. *Am J Surg* 1990;160:535-39.
- 189 Farthing MJ. Giardiasis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996 Sep;25(3):493-515.
- 190 Vega-Franco L, Meza C, Romero JL, Alanis SE, Meijerink J. Breath hydrogen test in children with giardiasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987 May-Jun;6(3):365-8.
- 191 Zaat JO, Mank TH, Assendelft WJ. WITHDRAWN: Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(2):CD000217.
- 192 Granados CE, Reveiz L, Uribe LG, Criollo CP. Drugs for treating giardiasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD007787.
- 193 Speelman P. Single-dose tinidazole for the treatment of giardiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27:227-29.

- 194 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.
- 195 Bartlett AV, Englander SJ, Jarvis BA, Ludwig L, Carlson JF, Topping JP. Controlled trial of *Giardia lamblia*: control strategies in day care centers. *Am J Public Health*. 1991 Aug;81(8):1001-6.
- 196 Abboud P, Lemée V, Gargala G, et al. Successful treatment of metronidazole- and albendazole-resistant giardiasis with nitazoxanide in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2001 Jun 15;32(12):1792-4.
- 197 Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:114-28.
- 198 Stanley SL, Jr. Amoebiasis. *Lancet* 2003;361:1025-34.
- 199 Rubidge CJ, Scragg JN, Powell SJ. Treatment of children with acute amoebic dysentery. Comparative trial of metronidazole against a combination of dehydroemetine, tetracycline, and diloxanide furoate. *Arch Dis Child* 1970;45:196-97.
- 200 Scott F, Miller MJ. Trials with metronidazole in amoebic dysentery. *JAMA* 1970;211:118-20.
- 201 Gonzales ML, Dans LF, Martinez EG. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD006085.
- 202 Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001;184:381-84.
- 203 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.
- 204 McAuley JB, Juraneck DD. Luminal agents in the treatment of amoebiasis. *Clin Infect Dis* 1992;14:1161-62.
- 205 Blessmann J, Tannich E. Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1384.
- 206 Shirley DA, Moonah SN, Kotloff KL. Burden of disease from cryptosporidiosis. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:555-63.
- 207 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.
- 208 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.
- 209 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.
- 210 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.

- 211 DeHovitz JA, Pape JW, Boncy M, Johnson WD, Jr. Clinical manifestations and therapy of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986;315:87-90.
- 212 Pape JW, Verdier RI, Johnson WD, Jr. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:1044-47.
- 213 Verdier RI, Fitzgerald DW, Johnson WD, Jr., Pape JW. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with ciprofloxacin for treatment and prophylaxis of *Isospora belli* and *Cyclospora cayetanensis* infection in HIV-infected patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:885-88.
- 214 Hoge CW, Shlim DR, Ghimire M et al. Placebo-controlled trial of co-trimoxazole for *Cyclospora* infections among travellers and foreign residents in Nepal. *Lancet* 1995;345:691-93.
- 215 Madico G, McDonald J, Gilman RH, Cabrera L, Sterling CR. Epidemiology and treatment of *Cyclospora cayetanensis* infection in Peruvian children. *Clin Infect Dis* 1997;24:977-81.
- 216a Pape JW, Verdier RI, Boncy M, Boncy J, Johnson WD, Jr. *Cyclospora* infection in adults infected with HIV. Clinical manifestations, treatment, and prophylaxis. *Ann Intern Med* 1994;121:654-57.
- 216b Van Gool T, Dankert J. 3 emerging protozoal infections in The Netherlands: *Cyclospora*, *Dientamoeba*, and *Microspora* infections. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:155-60.
- 217 Banik GR, Barratt JL, Marriott D, Harkness J, Ellis JT, Stark D. A case-controlled study of *Dientamoeba fragilis* infections in children. *Parasitology* 2011; Apr 27:1-5.
- 218 Stark D, Barratt J, Roberts T, Marriott D, Harkness J, Ellis J. A review of the clinical presentation of *dientamoebiasis*. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:614-19.
- 219 Barratt JL, Harkness J, Marriott D, Ellis JT, Stark D. A review of *Dientamoeba fragilis* carriage in humans: several reasons why this organism should be considered in the diagnosis of gastrointestinal illness. *Gut Microbes* 2011;2:3-12.
- 220 Bart A, van der Heijden HM, Greve S, Speijer D, Landman WJ, van Gool T. Intragenomic variation in the internal transcribed spacer 1 region of *Dientamoeba fragilis* as a molecular epidemiological marker. *J Clin Microbiol* 2008; 46:3270-5.
- 221 Stensvold CR, Clark CG, Roser D. Limited intra-genetic diversity in *Dientamoeba fragilis* housekeeping genes. *Infect Gen Evol* 2013; 18:284-6.
- 222 De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, van Leeuwen NJ, Vinje J, van Duynhoven YT. Etiology of gastroenteritis in sentinel general practices in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2001;33:280-88.
- 223 Maas L, Dorigo-Zetsma JW, de Groot CJ, Bouter S, Plötz FB, van Ewijk BE. Detection of intestinal protozoa in paediatric patients with gastrointestinal symptoms by multiplex real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2013; Sept 5 [Epub ahead of print].
- 224 Nagata N, Marriott D, Harkness J, Ellis JT, Stark D. In vitro susceptibility testing of *Dientamoeba fragilis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:487-94.
- 225 Bosman DK, Benninga MA, van de Berg P, Kooijman GC, van GT. [*Dientamoeba fragilis*: possibly an important cause of persistent abdominal pain in children]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:575-79.

- 226 Kurt O, Girinkardesler N, Balcioglu IC, Ozbilgin A, Ok UZ. A comparison of metronidazole and single-dose ornidazole for the treatment of dientamoebiasis. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:601-04.
- 227 Vandenberg O, Souayah H, Mouchet F, Dediste A, van GT. Treatment of Dientamoeba fragilis infection with paromomycin. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:88-90.
- 228 Simon M, Shookhoff HB, Terner H, Weingarten B, Parker JG. Paromomycin in the treatment of intestinal amebiasis; a short course of therapy. *Am J Gastroenterol* 1967;48:504-11.
- 229 Clifford Rose F, Gawel M. Clioquinol neurotoxicity: an overview. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1984;100:137-45.
- 230 Kager PA. Comment on an outbreak of amoebiasis in a Dutch family; tropics unexpectedly nearby. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149(1):51-2; author reply 52-3.
- 231 Schimmer AD, Jitkova Y, Gronda M, et al. A phase I study of the metal ionophore clioquinol in patients with advanced hematologic malignancies *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12:330-6.
- 232 Oakley GP Jr. The neurotoxicity of the halogenated hydroxyquinolines. A commentary. *JAMA.*1973;225:395-7
- 233 Meade TW. Subacute myelo-optic neuropathy and clioquinol. An epidemiological case-history for diagnosis. *Br J Prev Soc Med.* 1975;29:157-69.
- 234 Baumgartner G, Gawel MJ, Kaeser HE, et al. Neurotoxicity of halogenated hydroxyquinolines: clinical analysis of cases reported outside Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979;42:1073-83.
- 235 Jack DB, Riess W. Pharmacokinetics of iodochlorhydroxyquin in man. *J Pharm Sci.* 1973;62:1929-32.
- 236 Coyle CM, Varughese J, Weiss LM, Tanowitz HB. Blastocystis: to treat or not to treat. *Clin Infect Dis* 2012;54:105-10.
- 237 Nigro L, Larocca L, Massarelli L et al. A placebo-controlled treatment trial of Blastocystis hominis infection with metronidazole. *J Travel Med* 2003;10:128-130.
- 238 Moghaddam DD, Ghadirian E, Azami M. Blastocystis hominis and the evaluation of efficacy of metronidazole and trimethoprim/sulfamethoxazole. *Parasitol Res* 2005;96:273-75.
- 239 Ok UZ, Girinkardesler N, Balcioglu C, Ertan P, Pirildar T, Kilimcioglu AA. Effect of trimethoprim-sulfamethaxazole in Blastocystis hominis infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3245-47.
- 240 Van Hellemond JJ, Molhoek N, Koelewijn R, Wismans PJ, van Genderen PJ. Is paromomycin the drug of choice for eradication of Blastocystis in adults? *J Infect Chemother* 2012.
- 241 Jansen A, Stark K, Kunkel J, Schreier E, Ignatius R, Liesenfeld O, Werber D, Gobel UB, Zeitz M, Schneider T. Aetiology of community acquired, acute gastroenteritis in hospitalized adults: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2008; 8:143. doi: 10.1186/1471-2334-8-143.
- 242 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.

- 243 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.
- 244 Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1996;22:1019-25.
- 245 Aalten M., de Jong A., Stenvers O. et al. *Staat van Zoonosen 2010*. Bilthoven, Nederland: RIVM, 2011.
- 246 vervallen
- 247 Gordillo ME, Singh KV, Murray BE. In vitro activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1203-05.
- 248 Jones K, Felmingham D, Ridgway G. In vitro activity of azithromycin (CP-62,993), a novel macrolide, against enteric pathogens. *Drugs Exp Clin Res* 1988;14:613-15.
- 249 Butler T, Girard AE. Comparative efficacies of azithromycin and ciprofloxacin against experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:313-19.
- 250 Rakita RM, Jacques-Palaz K, Murray BE. Intracellular activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1915-21.
- 251 Chiu CH, Lin TY, Ou JT. A clinical trial comparing oral azithromycin, cefixime and no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated *Salmonella enteritis* in children. *J Paediatr Child Health* 1999;35:372-74.
- 252 Gunell M, Kotilainen P, Jalava J, Huovinen P, Siitonen A, Hakanen AJ. In vitro activity of azithromycin against nontyphoidal *Salmonella enterica*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3498-3501.
- 253 Girgis NI, Butler T, Frenck RW et al. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1441-44.
- 254 Effa EE, Lassi ZS, Critchley JA et al. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;10:CD004530.
- 255 Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD et al. Azithromycin found to be comparable to levofloxacin for the treatment of US travelers with acute diarrhea acquired in Mexico. *Clin Infect Dis* 2003;37:1165-71.
- 256 Belderok SM, van den Hoek A, Kint JA, Schim van der Loeff MF, Sonder GJ. Incidence, risk factors and treatment of diarrhoea among Dutch travellers: reasons not to routinely prescribe antibiotics. *BMC Infect Dis* 2011;11:295.
- 257 Ryan ET, Kain KC. Health advice and immunizations for travelers. *N Engl J Med* 2000;342:1716-25.
- 258 Black RE. Epidemiology of travelers' diarrhea and relative importance of various pathogens. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 1:S73-S79.
- 259 Dupont HL. Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:187-96.

- 260 De Bruyn G, Hahn S, Borwick A. Antibiotic treatment for travellers' diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD002242.
- 261 Gomi H, Jiang ZD, Adachi JA et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:212-16.
- 262 Dupont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, DuPont MW. Five versus three days of ofloxacin therapy for traveler's diarrhea: a placebo-controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:87-91.
- 263 Salam I, Katelaris P, Leigh-Smith S, Farthing MJ. Randomised trial of single-dose ciprofloxacin for travellers' diarrhoea. *Lancet* 1994;344:1537-39.
- 264 Petruccioli BP, Murphy GS, Sanchez JL et al. Treatment of traveler's diarrhea with ciprofloxacin and loperamide. *J Infect Dis* 1992;165:557-60.
- 265 Ericsson CD, Dupont HL, Mathewson JJ. Single Dose Ofloxacin plus Loperamide Compared with Single Dose or Three Days of Ofloxacin in the Treatment of Traveler's Diarrhea. *J Travel Med* 1997;4:3-7.
- 266 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.
- 267 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.
- 268 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.
- 269 Hakanen A, Kotilainen P, Huovinen P, Helenius H, Siitonen A. Reduced fluoroquinolone susceptibility in *Salmonella enterica* serotypes in travelers returning from Southeast Asia. *Emerg Infect Dis* 2001;7:996-1003.
- 270 Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:243-55.
- 271 Luangtongkum T, Shen Z, Seng VW et al. Impaired fitness and transmission of macrolide-resistant *Campylobacter jejuni* in its natural host. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1300-08.
- 272 Tham J, Odenholt I, Walder M, Brolund A, Ahl J, Melander E. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010;42:275-80.
- 273 Hakanen A, Jousimies-Somer H, Siitonen A, Huovinen P, Kotilainen P. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* isolates in travelers returning to Finland: association of ciprofloxacin resistance to travel destination. *Emerg Infect Dis* 2003;9:267-70.
- 274 Ericsson CD, Dupont HL, Mathewson JJ, West MS, Johnson PC, Bitsura JA. Treatment of traveler's diarrhea with sulfamethoxazole and trimethoprim and loperamide. *JAMA* 1990;263:257-61.
- 275 Taylor DN, Sanchez JL, Candler W, Thornton S, McQueen C, Echeverria P. Treatment of travelers' diarrhea: ciprofloxacin plus loperamide compared with ciprofloxacin alone. A placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med* 1991;114(9):731-734.

APPENDIX: Zoekstrategie (PUBMED)

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

acute diarree

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

campylobacter

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

salmonella

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

shigella

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

yersinia

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

e. coli

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

cholera

- #1 vibrio cholerae [mesh] OR cholera [mesh] OR cholera [tiab]
- #2 antibacterial agents [mesh] OR antibiotic* [tiab]
- #3 #1 AND #2
- #4 systematic [sb]
- #5 randomized controlled trial [pt] OR controlled trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh] OR randomly [tiab] OR trial [ti]
- #6 #3 AND #4

#7 #3 AND #5

#8 #6 OR #7

giardia

#1 giardia lamblia [mesh] OR giardia lamblia [tiab]

#2 giardia intestinalis [tiab] OR giardia duodenalis [tiab]

#3 giardiasis [mesh] OR giardiasis [tiab]

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 antibacterial agents [mesh] OR antibiotic* [tiab]

#6 #4 AND #5

entamoeba

#1 entamoeba histolytica [mesh] OR entamoeba histolytica [tiab] OR entamoebiasis [tiab]

#2 entamoeba dispar [tiab]

#3 #1 OR #2

#4 diarrhea [mesh] OR diarr* [tiab] OR dysentery [mesh] OR dysentery [tiab]

#5 #3 AND #4

#6 systematic [sb]

#7 randomized controlled trial [pt] OR controlled trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh] OR randomly [tiab] OR trial [ti]

#8 #5 AND #6

#9 #5 AND #7

#10 #8 OR #9

entamoeba carrierstate

#1 entamoeba histolytica [mesh] OR entamoeba histolytica [tiab]

#2 carrier state [mesh] OR carrier state* [tiab]

#3 #1 AND #2

cryptosporidium

#1 cryptosporidium [mesh] OR cryptosporidiosis [mesh] OR cryptospor* [tiab]

#2 diarrhea [mesh] OR diarr* [tiab]

#3 #1 AND #2

#4 antibacterial agents [mesh] OR antibiotic* [tiab]

#5 #3 AND #4

isospora

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

cyclospora

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

Dientamoeba (publicatie datum niet gelimiteerd)

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

blastocystis (publicatie datum niet gelimiteerd)

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

travellers

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