



**STICHTING WERKGROEP ANTIBIOTICABELEID**

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

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

Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), September 2005

Vorbereidingscommissie: Mw. drs. J.C. Bos (internist-infectioloog), mw. dr. C. Schultsz (medisch microbioloog), mw. prof.dr. C.M.J. Vandenbroucke-Grauls (medisch microbioloog), prof.dr. P. Speelman (internist-infectioloog) en dr. J.M. Prins (internist-infectioloog).

© 2005 SWAB  
Secretariaat SWAB  
AMC Afd. Infectieziekten, Tropische Geneeskunde en AIDS  
F4-217  
Postbus 22660  
1100 DD AMSTERDAM  
Tel. 020 566 43 80  
Fax 020 697 22 86  
[secretariaat@swab.nl](mailto:secretariaat@swab.nl)  
[www.swab.nl](http://www.swab.nl)

## I. Achtergrond

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

De 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](http://www.update-software.com/ebmg)) en National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)), werd relevante literatuur uit de databases Embase en Medline geraadpleegd. Aanbevelingen in de richtlijn werden voorzien van graad van bewijskracht volgens de door het CBO opgestelde handleiding (tabel 1).

## 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.[2] In geïndustrialiseerde landen is de incidentie ook hoog (0,5 – 2 episodes per persoon per jaar), maar is de mortaliteit laag door verbeterde hygiëne, goede voedingstoestand van de bevolking en adequate behandeling.[3] Zo komen er in Nederland per jaar ongeveer 4,5 miljoen gevallen van gastroenteritis voor. Kinderen tot 5 jaar worden het vaakst getroffen.[4] 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.[5]

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

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

## III. Positionering richtlijn

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

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

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

#### IV. Diagnostiek

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

Vanuit het oogpunt van resistentie wordt bij community acquired AID het kweken van ontlasting op SSYC geadviseerd wanneer antibiotische therapie wordt overwogen. Dit dient zo vroeg mogelijk in het ziekteproces plaats te vinden opdat maximaal kan worden geprofiteerd van gerichte behandeling. Diagnostiek naar de aanwezigheid van een toxineproducerende *Clostridium difficile*-stam in de ontlasting moet worden overwogen bij antibioticagebruik in de weken voorafgaand aan het begin van de ziekteverschijnselen. Wanneer een infectie met shiga-toxine producerende *Escherichia coli* (STEC) wordt vermoed voldoet een feceskweek op SSYC niet, maar dient kweekmateriaal te worden geënt op MacConkey-agar waarbij lactose is vervangen door sorbitol; de rol van directe detectie van shiga-toxine is nog in onderzoek..

Diagnostiek naar virale verwekkers is bij gezonde volwassenen met community acquired AID niet geïndiceerd omdat de verschijnselen mild zijn en vrijwel nooit tot ziekenhuisopname leiden.

Wanneer aan een parasitaire verwekker wordt gedacht, bijvoorbeeld bij reizigers en bij immuungecompromitteerden, moet 3 maal op 3 verschillende dagen zo vers mogelijke ontlasting worden ingestuurd voor microscopisch onderzoek naar de aanwezigheid van parasieten, wormeieren en/of cysten. Omdat dit in de praktijk vaak op problemen stuit werd recentelijk de zogenaamde ‘triple feces test’ (TFT) ontwikkeld. Deze test combineert het vergaren van ontlasting op 3 verschillende dagen met de aanwezigheid van een fixatief, een speciale concentratiemethode en een kleuring, waardoor een onmiddellijke gang naar het laboratorium overbodig is.[6]

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 *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* en *Campylobacter* (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.[7, 8, 9] In de praktijk wordt van nosocomiale diarree gesproken wanneer deze na een minimale verblijfsduur van 48 uur ontstaat.

Wanneer er sprake is van nosocomiale AID moet gezocht worden naar de aanwezigheid van *Clostridium difficile*-toxinen omdat alleen toxineproducerende *C. difficile*-stammen AID veroorzaken. Een positieve feceskweek kan AID door *C. difficile* slechts aannemelijk maken. De meest specifieke test, de weefselcytotoxie-test, en de meest sensitieve test, de feceskweek, hebben als nadeel dat het resultaat ervan minstens 2 dagen op zich laat wachten. Snellere tests, zoals de EIA's voor detectie van toxine A en B, zijn specifiek (92-98%), maar wat minder sensitief (71-94%) dan de cytotoxie-test.[10]

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 verwekkers.

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

### V.1. Virussen

Rotavirus is een belangrijke verwekker van ernstige AID bij jonge kinderen, vooral onder de leeftijd van 2 jaar.[4] Een specifieke antimicrobiële therapie is niet voorhanden en de behandeling bestaat dan ook uit ondersteunende maatregelen. Norovirussen (voorheen ‘Norwalk-like virussen’) veroorzaken doorgaans milde AID met een selflimiting karakter bij verschillende leeftijdsgroepen. Bij ouderen kan de ziekte ernstiger verlopen. Net als bij rotavirus geldt dat slechts ondersteunende therapie mogelijk is. Transmissie van virale verwekkers van AID vindt voornamelijk plaats van mens naar mens, hoewel bij norovirussen transmissie in belangrijke mate verloopt via consumptie van met fecaliën besmet voedsel en drinkwater. Dit leidt met enige regelmaat tot epidemieën in instellingen en op cruiseschepen. [11, 12]

### V.2 Bacteriën

#### V.2.1 *Campylobacter*

Species (spp.) van het genus *Campylobacter*, met *C. jejuni* als belangrijkste vertegenwoordiger, zijn Gram-negatieve staafjes die slechts groeien bij een lage zuurstof spanning en met CO<sub>2</sub> toevoeging. *Campylobacter* is een wereldwijde zoönose en *Campylobacter* spp. kunnen als commensaal worden aangetroffen in de darm van zoogdieren en vogels, waardoor verspreiding via direct contact of via consumptie van besmet vlees en drinkwater naar de mens mogelijk wordt. Klinische manifestaties van *Campylobacter* infecties ontstaan na een incubatietijd van 1-7 dagen en variëren in ernst van milde ziekte tot ziekte met hoge koorts, bloederige diarree en hevige buikkrampen (dysenterie). De ziekteduur is zonder behandeling meestal niet langer dan 7 dagen. Een *C. jejuni* infectie kan worden gecompliceerd door extra-enterale ziekteverschijnselen zoals het syndroom van Guillain-Barré en reactieve arthritis.[13] *C. jejuni* is in vitro gevoelig voor erytromycine, doxycycline, gentamicine, clindamycine en fluoroquinolonen.[14] De meeste *Campylobacter* spp. zijn ongevoelig voor cefalosporines en penicillines.[15] Uit gecontroleerde studies bij kinderen en volwassenen met dysenterie veroorzaakt door *C. jejuni* is gebleken dat vroegtijdige behandeling met erytromycine verkorting van ziekte- en uitscheidingsduur kan opleveren.[16, 17] Uitgestelde behandeling leidt alleen tot verkorting van de uitscheidingsduur.[18,19] Nieuwe macroliden, zoals het azalide azitromycine, lijken even effectief te zijn.[20] (zie ook VI). Er zijn aanwijzingen dat azitromycine met betrekking tot de vermindering van de uitscheidingsduur superieur is aan het fluoroquinolon ciprofloxacine, dat werkzaam is tegen de meeste bacteriële verwekkers van AID.[21] Ontwikkeling van *Campylobacter* resistentie tijdens en/of na behandeling met ciprofloxacine is in verscheidene studies aangetoond. Verondersteld wordt dat een 1 steps mutatie in het gen dat codeert voor DNA-gyrase hieraan ten grondslag ligt.[22] Daarnaast hebben we in Nederland in toenemende mate te maken met infecties met primair ciprofloxacine ongevoelige *Campylobacter* spp.. Het vóórkomen van resistentie lijkt voornamelijk voort te vloeien uit het gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren. Vleeskalveren en vleeskuikens waren in 1998 in respectievelijk 59% en 35% van de gevallen besmet met een ciprofloxacine resistente *Campylobacter*-stam.[13] Het RIVM nam ook bij humane *Campylobacter*-isolaten een duidelijke toename van fluoroquinolon-resistentie waar. Gegevens over

2002-2003, die zijn gebaseerd op uitslagen van 16 streeklaboratoria in Nederland (dekking plm. 62% van Nederland), laten zien dat dit heeft geleid tot een resistentie percentage bij endemische *Campylobacter*-isolaten tegen fluorochinolonen van 30.9% (*C. jejuni*) en 39.2% (*C.coli*). De vergelijkbare percentages voor erytromycine zijn resp. 3.9% en 6.3%.[23]. Het is aan te bevelen om bij een *Campylobacter* isolaat in het laboratorium de chinolon gevoeligheid mede te bepalen. Omdat een chinolon geen eerste keuze middel is voor een *Campylobacter* infectie, wordt deze test niet overal verricht, waardoor geen inzicht wordt verkregen in de reden van therapiefalen en in de epidemiologische ontwikkelingen.

Erytromycine wordt op grond van effectiviteit en lage kosten als middel van eerste keus aanbevolen in een dosering van 2dd 500mg gedurende 5 dagen.[16,17] Of een kortere behandelduur met dit middel volstaat is niet duidelijk. Recent onderzoek laat echter zien dat met 1dd 500 mg azitromycine een kuur van 3 dagen volstaat.[21] Erytromycine verlengt het QTc interval, en gezien het twee maal verhoogde risico op sudden cardiac death bij het gebruik van erytromycine zou bij orale behandeling het gebruik van azitromycine daarom mogelijk de voorkeur hebben.[24]

Niveau 3	Het resistentiepercentage bij endemische <i>Campylobacter</i> -isolaten tegen fluorochinolonen varieert tussen 30.9% ( <i>C. jejuni</i> ) en 39.2% ( <i>C.coli</i> ). De vergelijkbare percentages voor erytromycine zijn resp. 3.9% en 6.3%.  A2 van Pelt <sup>23</sup>
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 <sup>16</sup> Salazar-Lindo <sup>17</sup> Anders <sup>18</sup> B Pai <sup>19</sup>
Niveau 3	Behandeling met 1dd 500 mg azitromycine gedurende 3 dagen lijkt eveneens effectief te zijn.  B Kushner <sup>21</sup>

### V.2.2 Salmonella

*Salmonella* spp. behoren tot de Enterobacteriaceae. Het zijn Gram-negatieve staven die zowel aëroob als anaëroob kunnen groeien. Er moet onderscheid gemaakt worden tussen het tyfeuze- en het non-tyfeuze ziektebeeld. Het eerste is een ernstig tot zeer ernstig systemisch ziektebeeld ('enteric fever', 'typhoid'), dat wordt veroorzaakt door de strikt humane pathogenen *S. typhi* en *S. paratyphi* A, B en C. Het wordt meestal gekenmerkt door koorts en buikpijn, al of niet vergezeld van diarree en een maculo-papulair exantheem op borst en buik ('rose spots'). In het kader van AID zal het verder buiten beschouwing worden gelaten. Non-tyfeuze salmonellose is een zoönose en veroorzaakt bij mensen meestal milde AID, zonder 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. Complicaties, zoals een bacteriëmie die kan resulteren in metastatische infecties zoals meningitis, septische arthritis en osteomyelitis, treden voornamelijk op bij jonge, oude en immuungecompromitteerde patiënten.[25] Zo werd o.a. bij een studie onder AIDS-patiënten in 78% van de gevallen een bacteriëmie vastgesteld.[26] 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*. [27, 28] Het gebruik van antibiotica lijkt de duur en de ernst van de ziekteverschijnselen bij gezonde kinderen en volwassenen met milde diarree niet gunstig te beïnvloeden.[29, 30, 31] Ook het feces dragerschap wordt niet geëlimineerd. Er zijn zelfs 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.[25] Indien op klinische gronden antibiotische therapie wenselijk is, lijkt kortdurende ( $\leq 7$  dagen) therapie te volstaan. Hoewel er geen data beschikbaar zijn die gebruik van antibiotica ondersteunen bij patiënten met predispositie voor complicaties, zoals immuungecompromitteerden of patiënten met kunstmateriaal in situ,[25] lijkt onder die omstandigheden langdurige (14 dagen) therapie met een bactericide middel met intracellulaire activiteit, zoals ciprofloxacine [32], raadzaam. Trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP-SMZ = co-trimoxazol) is een alternatief. Ook voor *S. typhimurium* en *S. enteritidis* geldt dat er in toenemende mate sprake is van resistentie.[33] Dit betreft in Nederland, anders dan bij *Campylobacter*, geen fluorochinolon-resistentie, maar multi-resistentie tegen amoxicilline, doxycycline, TMP (-SMZ) en chlooramfenicol. In de periode 1996-2001 hing het voorkomen van multiresistentie bij humane isolaten samen met het serovar: 45% van de *S. typhimurium* was multiresistent, vergeleken met 2.2% van de *S. enteritidis* isolaten.[34] Resistentie tegen ciprofloxacine en cefotaxim is waargenomen bij veterinaire isolaten, maar werd tot 2003 vrijwel niet bij humane isolaten gezien.[35]

Niveau 1	In 2001 werd bij humane <i>Salmonella</i> isolaten in Nederland afhankelijk van het serovar tot 45% multiresistente stammen gevonden. Resistentie tegen chinolonen en cefotaxim werd tot 2003 vrijwel niet bij humane isolaten gezien.  A2 van Duijkeren <sup>34</sup> Maran <sup>35</sup>
Niveau 1	Het gebruik van antibiotica bij ongecompliceerde, door non-tyfeuze <i>Salmonella</i> veroorzaakte AID wordt afgeraden.  A1 Sirinavin <sup>25</sup>
Niveau 4	Hoewel er geen data beschikbaar zijn die gebruik van antibiotica ondersteunen bij immuungecompromitteerden en/of bij patiënten met kunstmateriaal in situ, lijkt in die omstandigheden therapie met een bactericide middel met intracellulaire activiteit, zoals een fluorochinolon, raadzaam.  A1 Sirinavin <sup>25</sup> D Mening

### V.2.3 Shigella

Shigellose of bacillaire dysenterie komt wereldwijd uitsluitend bij de mens en bij bepaalde primaten voor. In Nederland worden per jaar ongeveer 100-120 infecties gemeld volgens de Infectieziektenwet. In (sub)tropische landen en onder slechte hygiënische omstandigheden wordt de ziekte veel vaker gezien. In Nederland komen infecties met *S. flexneri* en *S. sonnei* het meeste voor (Bron: Staatstoezicht op de gezondheidszorg, Meldingen bacteriële ziekteverwekkers in 2003), terwijl in derdewereldlanden *S. dysenteriae* en *S. flexneri* de belangrijkste verwekkers zijn. Transmissie verloopt via ingestie van besmet voedsel. Na een incubatietijd van 1-5 dagen ontstaat een ziektebeeld met hoge koorts en waterige diarree, dat na enkele dagen over gaat in bloederige diarree, gepaard gaande met hevige 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 verloopende infecties behoeven geen antibiotische behandeling, slechts bij ernstige infecties wordt een behandeling geadviseerd. Van TMP-SMZ en ciprofloxacin is aangetoond dat deze de duur van ziekteverschijnselen en uitscheiding van gevoelige micro-organismen in de ontlasting kunnen verkorten. Aangeraden wordt om te behandelen met TMP-SMZ gedurende 3 dagen bij gebleken gevoeligheid. Omdat identificatie en resistentie bepaling evenveel tijd in beslag nemen is er vooral behoefte aan een goede empirische antibioticakeus. Ciprofloxacin (norfloxacin) in een eenmalige dosering van 1 gram, is daarom een alternatief, met als mogelijke uitzondering infecties veroorzaakt door *S. dysenteriae* type 1. [36, 37, 38, 39, 40] 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.[41] Omdat in niet westerse landen resistentie tegen TMP-SMZ en ciprofloxacin sterk toenemen, is het van belang dat ook azitromycine werkzaam is.[42]

Niveau 1	Aangeraden wordt shigellose indien nodig te behandelen met TMP-SMZ gedurende 3 dagen bij gebleken gevoeligheid. Ciprofloxacin in een eenmalige dosering van 1 gram (of norfloxacin 800 mg), is een alternatief. A2 Bennis <sup>38</sup> Bassily <sup>39</sup> B Bhattacharya <sup>37</sup> Gotuzzo <sup>40</sup>
Niveau 3	Azitromycine gedurende 5 dagen is een goed alternatief A2 Khan <sup>42</sup>
Niveau 4	Wanneer er sprake is van een immuundeficiëntie, bijvoorbeeld in het kader van een HIV-infectie, wordt geadviseerd 7-10 dagen te behandelen. D Guerrant <sup>41</sup> Mening

#### V.2.4 *Yersinia*

*Yersinia enterocolitica* is een Gram-negatieve staaf die behoort tot de Enterobacteriaceae. Ziekte treedt slechts op door infectie met pathogene serogroepen, in Europa voornamelijk O:3 en O:9. Varkens en knaagdieren vormen een belangrijk reservoir. Ziekte ontstaat vooral bij kinderen en ouderen na een incubatietijd van 4-7 dagen. Diarree, vaak zonder bloed en slijm, buikpijn en koorts zijn de belangrijkste verschijnselen. Ulceratie van het terminale ileum kan het beeld van appendicitis nabootsen. Een infectie kan weken duren, waarbij complicaties als arthritis en erythema nodosum kunnen optreden. Ook hier geldt dat de meeste infecties spontaan herstellen en geen antibiotische behandeling behoeven. [43, 44, 45] Aangeraden wordt om, afhankelijk van het resistentiepatroon, bij immuungecompromitteerden en bij gecompliceerde infecties een antibiotische behandeling in te stellen met TMP-SMZ of een fluorochinolon. [43, 46, 47, 48] Cefalosporinen zijn ongeschikt voor behandeling.[46]

Niveau 2	De meeste <i>Yersinia</i> infecties herstellen spontaan en behoeven geen antibiotische behandeling. A2 Pai <sup>45</sup> B Ostroff <sup>44</sup>
Niveau 3	Bij immuungecompromitteerden en bij gecompliceerde infecties wordt geadviseerd te behandelen met TMP-SMZ of een fluorochinolon. C Gayraud <sup>46</sup> Crowe <sup>47</sup> D Scavizzi <sup>48</sup>

#### V.2.5 Shigatoxine producerende *Escherichia coli* (STEC)

*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). Enterohemorragische *E. coli* (EHEC), eerder ook wel verotoxine-producerende *E. coli* (VTEC) en tegenwoordig shigatoxine producerende *E. coli* (STEC) genoemd, werd in 1982 voor het eerst in verband gebracht met ziekte toen in verpleegtehuizen en crèches in de VS en Canada 2 epidemieën van hemorrhagische colitis met het serotype O157:H7 uitbraken.[49] Al snel werd ook de associatie van STEC infecties met het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) duidelijk.[50] Sindsdien zijn er talloze epidemieën beschreven waarbij ook andere serotypes betrokken waren. Vee vormt het belangrijkste reservoir van STEC en transmissie geschiedt vooral via consumptie van besmet rundvlees, maar ook van water en (rauwe) melk. STEC infecties komen vrijwel alleen in de westerse wereld voor. Ziekte ontstaat na een incubatietijd van 1-8 dagen, waarbij (bloederige) diarree gepaard gaande met heftige buikpijn op de voorgrond staat en waarbij koorts vaak opvallend afwezig is. Virulentie van STEC wordt in belangrijke mate bepaald door productie van cytotoxinen (1, 2, 2c). Tegenwoordig worden ze shigatoxinen (stx) genoemd vanwege de grote gelijkenis met toxine van *Shigella dysenteriae*.

Wanneer een infectie met shigatoxine producerende *E. coli* (STEC) wordt vermoed voldoet een feceskweek op SSYC niet, maar dient kweekmateriaal te worden geënt op MacConkey-agar waarbij lactose is vervangen door sorbitol (SMAC). Hiermee worden echter sorbitol-fermenting (SF) STEC (O157:H) gemist.[51] Het relatieve belang van deze stammen wordt momenteel door het RIVM onderzocht. Directe detectie van stx, bijvoorbeeld met behulp van EIA, lijkt echter minder gevoelig dan kweek op SMAC platen om O157:H7 stammen te detecteren.[52]

STEC is wereldwijd de belangrijkste verwekker van hemorrhagische colitis en is de belangrijkste oorzaak van acuut nierfalen bij kinderen.[53] In Nederland zijn er jaarlijks geschat 1250 gevallen van STEC-geassocieerde gastro-enteritis (waarvan er ongeveer 40 worden aangegeven), en hiervan worden er 20 door HUS gecompliceerd, dit zijn vooral kinderen.[54] HUS verloopt bij volwassenen nogal eens fataal, in tegenstelling tot het meer goedaardige beloop bij kinderen. In het geval van HUS gaat het meestal om het serotype O157:H7 (stx2 of stx1 en 2 positief). 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.[55]. Een prospectieve studie uit 2000 concludeerde dat antibiotica het risico op het ontwikkelen van HUS mogelijk zou kunnen vergroten.[56] In een meta-analyse kon dit verhoogde risico op HUS bij gebruik van antibiotica echter niet worden bevestigd.[57] Het gebruik van loperamide dient te worden vermeden omdat het de kans op het ontwikkelen van systemische ziekte lijkt te vergroten.[58, 59]

Niveau 1	De relatie tussen antibioticagebruik en het ontstaan van HUS is niet overtuigend aangetoond. In het algemeen geldt toch dat STEC infecties alleen symptomatisch behandeld dienen te worden.  A1 Safdar <sup>57</sup>
Niveau 3	Het gebruik van loperamide dient te worden vermeden omdat het de kans op het ontwikkelen van systemische ziekte lijkt te vergroten.  C Bell <sup>58</sup> Cimolai <sup>59</sup>

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

Voor de nu volgende *E. coli* varianten geldt dat discriminerende diagnostiek niet beschikbaar is en de klinische verschijnselen sterk overeenkomen. Een gedifferentieerd antibiotisch advies is dus niet mogelijk. Desalniettemin zullen ze kort worden besproken.

Enterotoxische *E. coli* (ETEC) is de belangrijkste verwekker van diarree bij reizigers.[60, 61] 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. [62, 63, 64]

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 gewone feceskweken worden gediagnosticeerd. Voor behandeling geldt hetzelfde als voor ETEC, ofschoon de bewijslast hiervoor zwakker is. [65]

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.[66, 67] Ook hier wordt een behandeling als bij ETEC geadviseerd.[41]

Enteroaggregerend hechtende *E. coli*'s (EAEC) vormen een heterogene groep bacteriën die sinds enige tijd kunnen worden onderscheiden door hun aggregerend hechtingspatroon aan de

zogenaamde Hep-2 cellijn. Zij worden steeds vaker in verband gebracht met slijmige diarree bij kinderen in ontwikkelingslanden en met reizigersdiarree.[68, 69] Op grond van reeds bekende goede behandelresultaten van kweek-negatieve reizigersdiarree, wordt verondersteld dat antibiotische therapie overeenkomt met die van ETEC.[68,69,70]

Niveau 1	<p>ETEC is de belangrijkste verwekker van diarree bij reizigers. Een kortdurende behandeling van 3-5 dagen met TMP-SMZ of fluorochinolonen leidt tot ziekteduur verkorting, wanneer deze vroeg wordt aangevangen.</p> <p>A2 DuPont <sup>62</sup> Ericsson <sup>63</sup> Mattila <sup>64</sup></p>
Niveau 3	<p>De behandeling van EIEC, EPEC en EAEC komt overeen met die van ETEC.</p> <p>B Prado <sup>65</sup> D Guerrant <sup>41</sup></p>

### V.2.7 *Vibrio cholerae*

Infectie met deze bacterie vertoont qua pathogenese grote gelijkens met ETEC. Beide bacteriën hechten door middel van fimbriae aan het darmepitheel. Het cholera-toxine is in structuur en functie gelijk aan het hitte-labiele toxine van ETEC en het zet de dunne darm aan tot vochtsecretie en verminderde absorptie. Cholera gaat gepaard met zeer volumineuze waterige diarree, waarbij in korte tijd ernstige dehydratie ontstaat. De sterfte in derdewereldlanden is dan ook hoog. Behalve door kweek kan de diagnose direct met donkerveldmicroscopie worden gesteld op het ‘shooting star’-fenomeen. Zowel serotype O1 als O139 zijn in principe gevoelig voor doxycycline, TMP-SMZ, erytromycine en fluorochinolonen.[71, 72, 73, 74] Deze middelen zijn alle even effectief gebleken. Sommige studies vonden echter een snellere afname van diarree en snellere bacteriologische ‘clearance’ na behandeling met ciprofloxacine.[74] Inmiddels is duidelijk dat azitromycine ook uiterst effectief is.[75] Het lijkt verstandig om de keuze voor een bepaald antibioticum mede af te laten hangen van de lokale resistentie. Voor doxycycline, ciprofloxacine en azitromycine geldt dat een eenmalige dosis volstaat.[71,72,74,75] Uit het oogpunt van resistentie ligt het voor de hand om te kiezen voor doxycycline als voorkeursbehandeling.

Niveau 1	<p>Doxycycline, TMP-SMZ, erytromycine, azitromycine en fluorochinolonen zijn alle even effectief gebleken bij de behandeling van <i>Vibrio cholerae</i> infecties. Voor doxycycline, ciprofloxacine en azitromycine geldt dat een eenmalige dosis volstaat.</p> <p>A2 Alam <sup>71</sup> Gotuzzo <sup>72</sup> Khan <sup>74</sup> Khan <sup>75</sup></p>
Niveau 4	<p>Uit het oogpunt van resistentie ligt het voor de hand om te kiezen voor doxycycline als voorkeursbehandeling.</p> <p>D Mening</p>

### V.3 Parasieten

#### V.3.1 *Giardia lamblia*

*Giardia lamblia* is een wereldwijd verspreid protozoön dat leeft in duodenum en jejunum. De trophozoiet, die flagellen bezit, hecht zich door middel van een zuignap aan het darmepitheel waardoor schade ontstaat aan de 'brush-border'. Transmissie verloopt feco-oraal via cysten, die zowel bij personen met ziekteverschijnselen als bij asymptomatische dragers in de ontlasting kunnen worden aangetroffen. Epidemiologisch gezien kunnen er een endemische en een epidemische vorm worden onderscheiden. De eerste vorm ontstaat als gevolg van directe overdracht en wordt daarom vooral bij (jonge) kinderen gezien. De tweede vorm zien we voornamelijk bij reizigers naar gebieden met een lage hygiënische standaard. In beide gevallen bestaat de infectiebron veelal uit gecontamineerd water. Na besmetting ontstaat bij 5-15% van de mensen asymptomatisch dragerschap. Bij 25-50% ontwikkelt zich AID die al of niet een chronische vorm aanneemt. Ziekte gaat veelal gepaard met buikkrampen, boeren en flatulentie. In geval van chroniciteit treedt er vaak gewichtsverlies op. In een systematische review van het Cochrane instituut wordt effectiviteit van behandelen met metronidazol en tinidazol, afgemeten aan eliminatie van parasieten, bevestigd bij mensen met ernstige ziekte.[76] Voor de veronderstelling dat dit ook gepaard gaat met symptoomreductie bestaan slechts indirecte aanwijzingen.[76] Behandelresultaten met betrekking tot de categorie mensen met weinig ernstige symptomen zijn niet goed bestudeerd: er is slechts één case-control studie voorhanden.[77] Ondanks de heterogeniteit van studies lijkt er geen duidelijk verschil te bestaan qua parasitologische en klinische genezing tussen single-dose therapie en langdurige behandeling met imidazolen.[76] Tinidazol lijkt gemeten aan klinische genezing de meest effectieve 'single dose' behandeling (1.5-2g). [76,78, 79, 80, 81, 82] Omdat het spectrum van bijwerkingen van de verschillende middelen overeenkomt, wordt keuze van therapie hierdoor niet beïnvloed. Helaas is tinidazol sinds 31 mei 2005 (tijdelijk?) van de Nederlandse markt gehaald. Metronidazol gedurende minimaal 3 dagen lijkt de beste tweede keus te zijn.[76,82]

Niveau 1	Bij de behandeling van <i>G. lamblia</i> infecties is er geen verschil tussen single-dose therapie en langdurige behandeling met imidazolen. Tinidazol is gemeten aan klinische genezing de meest effectieve 'single dose' behandeling (1.5-2g). A1 Zaat <sup>76</sup>
Niveau 1	Metronidazol gedurende minimaal 3 dagen (1 dd 2 g) lijkt de beste tweede keus te zijn A1 Zaat <sup>76</sup> A2 Speelman <sup>82</sup>

#### 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*).<sup>[83]</sup> 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. Metronidazol, het middel waar de meeste ervaring mee is opgedaan, is effectief gebleken in een dosering van 3 dd 750 mg gedurende 5-10 dagen. <sup>[84, 85]</sup> In deze dosering treden regelmatig misselijkheid en buikkoliken op. Een klein aantal mensen is met 1dd 2 gram metronidazol gedurende 3 dagen behandeld, maar met dit behandelingschema werd een aanzienlijk lager genezingspercentage gevonden.<sup>[86, 87]</sup> Inmiddels is het duidelijk geworden dat tinidazol even effectief is. <sup>[88, 89, 90]</sup> In een dosering van 1dd 2 gram gedurende 3 dagen wordt in  $\geq 95$  % van de gevallen genezing bereikt.<sup>[88-90]</sup> Nitazoxanide (een nitrothiazolyl-salicylamide derivaat) is een middel waar nog weinig ervaring mee is opgedaan, maar dat veelbelovend lijkt, mede vanwege de goede resultaten bij infecties met vele andere protozoa.<sup>[91, 92]</sup>

Zowel na behandeling van ziekte, als bij asymptomatisch dragerschap dient eliminatie van intraluminaal (cyste-) dragerschap plaats te vinden met een contact-amoebicide middel. Met zowel diloxanide furoaat als het slecht resorbeerbare aminoglycoside paromomycine is in het verleden veel ervaring opgedaan.<sup>[93, 94]</sup> 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 effectiever is dan diloxanide furoaat.<sup>[95]</sup> Het laatste middel is in Nederland niet meer verkrijgbaar en paromomycine is niet opgenomen in het vergoedingensysteem. Daarom wordt nogal eens gekozen voor clioquinol, een middel waar in het verleden wat ervaring mee is opgedaan bij de behandeling van amoebendysenterie. Studies die de werkzaamheid aantonen bij *E. histolytica* (onderscheiden van *E. dispar*) zijn echter niet voorhanden.

Niveau 2	Metronidazol, het middel waar de meeste ervaring mee is opgedaan, is effectief gebleken in een dosering van 3 dd 750 mg gedurende 5-10 dagen. B Rubidge <sup>84</sup> Scott <sup>85</sup>
Niveau 3	Tinidazol 1 dd 2 g gedurende 3 dagen lijkt minstens even effectief. B Swami <sup>90</sup> C Apte <sup>88</sup> Scragg <sup>89</sup>
Niveau 3	Zowel na behandeling van ziekte, als bij asymptomatisch dragerschap dient eliminatie van intraluminaal (cyste-) dragerschap plaats te vinden met een contact-amoebicide middel. Geadviseerd wordt om paromomycine als middel van eerste keus te hanteren. B Blessmann <sup>95</sup>

### 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 veroorzaker van AID bij kinderen en volwassenen. Nitazoxanide

was effectiever dan placebo bij de behandeling van cryptosporidiose bij kinderen.[96] In het algemeen heeft cryptosporidiose bij immunocompetente personen geen behandeling gezien het milde beloop en vlot herstel binnen een week. Bij immunogecompromitteerden, en met name bij patiënten met een HIV-infectie met een CD4 getal van  $< 150 \times 10^6$ , kan ernstige diarree ontstaan met dehydratie en gewichtsverlies. Paromomycine en nitazoxanide zijn getest op hun bruikbaarheid bij de behandeling. Het effect van iedere antibiotische therapie blijft echter omstreven.[97] Geadviseerd wordt om in afwezigheid van een andere verklaring een behandeling met paromomycine in te stellen.

Niveau 4	<p>Cryptosporidiose is een belangrijke veroorzaker van AID bij kinderen en volwassenen, maar heeft bij immunocompetente personen geen behandeling.</p> <p>D    Guerrant <sup>41</sup> Mening</p>
----------	--

#### V.3.4 *Isospora*

Symptomatische infecties veroorzaakt door deze parasiet worden vrijwel nooit gezien bij gezonde mensen. Dit geldt niet voor patiënten met AIDS. De ziekte kenmerkt zich bij deze groep door (chronische) diarree gepaard gaande met koorts buikpijn en gewichtsverlies. De behandeling bestaat uit TMP-SMZ 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. [98, 99] De frequentie van dit ziektebeeld is overigens dramatisch afgenomen sinds de komst van HAART.

Niveau 4	<p>Symptomatische Isospora-infecties worden vrijwel nooit gezien bij gezonde mensen.</p> <p>D    Mening</p>
----------	---

#### V.3.5. *Cyclospora*

*Cyclospora* kunnen ook bij immunocompetente personen ziekte veroorzaken en zijn belangrijke verwekkers van diarree bij reizigers. De behandeling bestaat uit TMP-SMZ gedurende 7 dagen. [100, 101] Immunogecompromitteerden, 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. [102, 103]

Niveau 1	<p><i>Cyclospora</i> kunnen ook bij immunocompetente personen ziekte veroorzaken en zijn belangrijke verwekkers van diarree bij reizigers. De behandeling bestaat uit TMP-SMZ gedurende 7 dagen.</p> <p>A2    Hoge <sup>100</sup> Madico <sup>101</sup></p>
----------	---

#### V.4.1 *Clostridium difficile*

*Clostridium difficile* is in de westerse wereld de belangrijkste verwekker van AID die ontstaat tijdens hospitalisatie.[104] Het is een Gram-positieve, 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. *C. difficile* wordt beschouwd als behorend tot de normale darmflora: tot 50% van gezonde volwassenen is drager.[105] Wanneer expositie aan een toxine producerende *C. difficile* stam plaatsvindt, kan ofwel (passagère) kolonisatie, ofwel *C. difficile* geassocieerde ziekte (CDAD) ontstaan. CDAD vormt een spectrum van klachten en symptomen variërend van buikkramp met of zonder diarree tot systemische ziekte met bloederige diarree, toxisch megacolon en dood. Een stam die geen toxinen produceert veroorzaakt geen CDAD. De exotoxinen A en/of B stimuleren de cytokine productie en veroorzaken celdood, waarbij ulceratie en necrose van de darmwand kan leiden tot de ontwikkeling van 'pseudomembranen' i.e. lagen bestaande uit leukocyten, necrose en fibrine.

Bijna alle antibiotica zijn inmiddels in verband gebracht met het ontstaan van CDAD. Hoewel de associatie tussen clindamycine en CDAD het sterkst lijkt, zien we in de dagelijkse praktijk vaker CDAD na gebruik van andere (breedspectrum) antibiotica, m.n. amoxicilline en cefalosporines, als afspiegeling van frequentere toepassing van deze middelen.[106,107,108] Volgens het huidige inzicht loopt een willekeurige patiënt die blootgesteld wordt aan een toxineproducerende stam een verwaarloosbaar risico op CDAD totdat antibiotica worden toegediend. Verder wordt gesuggereerd dat er naast expositie en antibioticagebruik een derde factor ('three-hits') nodig is voor het ontstaan van CDAD. Dit idee wordt ondersteund door het feit dat zelfs de meest virulente *C. difficile* stammen aanzienlijk vaker kolonisatie veroorzaken dan CDAD.[10,109] De transmissie geschiedt feco-oraal. In ziekenhuizen verloopt dit proces vaak via handen van gezondheidswerkers door contaminatie met sporen vanuit de omgeving. Transmissie is geassocieerd met de aanwezigheid van diarree en niet met het al of niet aantoonbaar zijn van toxinen. Isolatiemaatregelen kunnen in de praktijk dan ook worden opgeheven wanneer de diarree verdwijnt, zonder herhaling van diagnostiek.

Mede op grond van het feit dat het ontstaan van CDAD zeer duidelijk is geassocieerd met antibiotica gebruik, wordt het onderbreken van de antibiotische therapie als de belangrijkste factor in de behandeling van CDAD gezien. In 15-23% van de gevallen treedt dan spontaan herstel op.[110, 111] Behandelen van asymptomatische dragers is niet zinvol.[112] Antibiotische behandeling van CDAD moet worden ingesteld bij patiënten met langdurige of ernstige symptomen en bij mensen met een ernstig onderliggend lijden. Daarnaast komen patiënten die in een ziekenhuis verblijven onafhankelijk van de ernst van de symptomen in aanmerking voor behandeling om transmissie te voorkomen. *C. difficile* is gevoelig voor metronidazol, vancomycine, teicoplanin, fusidinezuur en bacitracine. Resistentie voor deze middelen komt vrijwel niet voor: er zijn slechts enkele gevallen van metronidazol resistentie beschreven.[113] Metronidazol en vancomycine zijn in een kuur van 10 dagen even effectief gebleken bij behandeling van CDAD.[110,114] Hoge (4dd 500 mg) en lage dosis (4dd 125 mg) vancomycine bleken daarbij even effectief.[115] Teicoplanin lijkt iets effectiever dan vancomycine, m.n. met betrekking tot de bacteriologische 'cure rate'. [114,116] Fusidinezuur lijkt even effectief als metronidazol.[117] In een recente Cochrane analyse werd geconcludeerd dat het effect op de symptomen vergelijkbaar is voor alle genoemde middelen, maar dat teicoplanin een significant hogere bacteriologische 'cure rate' heeft.[118] Daarbij moet echter wel worden opgemerkt dat de aantallen patiënten waarop deze conclusies zijn gebaseerd laag zijn.

Op grond van deze gegevens wordt metronidazol als middel van eerste keus aanbevolen vanwege de aangetoonde effectiviteit, de lage prijs, en de afwezigheid van risico op ontwikkeling van

vancomycine-resistente enterococcen (VRE).[10,119] In hoeverre bij de recent beschreven, epidemische *C. difficile* 027 stam vancomycine de voorkeur zou moeten hebben is onderwerp van discussie.[120]

Wanneer metronidazol in aanwezigheid van diarree enteraal wordt toegediend ontstaat er een bactericide concentratie in de feces. Door de versnelde darmassage wordt de absorptie van metronidazol namelijk verminderd; daarnaast secerneert het ontstoken darmepitheel het middel. Wanneer de diarree verdwijnt, neemt de intestinale absorptie toe waardoor de lumenale concentratie in het colon vaak tot een niet detecteerbaar niveau daalt.[121] In de praktijk uit zich dit niet in een verhoogde relapsefrequentie in vergelijking met vancomycine, een middel dat in het geheel niet wordt geabsorbeerd en dus ook in afwezigheid van diarree adequate spiegels bereikt. Hoewel metronidazol na intraveneuze toediening ook bactericide concentraties in de feces kan bereiken,[121] is de effectiviteit van het middel alleen bij enterale toediening aangetoond. Wanneer er sprake is van een kritische situatie waarin de orale toedieningsweg niet kan worden gebruikt, bijvoorbeeld in het geval van een ileus of een toxisch megacolon, kan intraveneuze therapie met metronidazol worden gegeven, eventueel gecombineerd met intraluminaal toegediend vancomycine.[10,121] Goede gegevens over de effectiviteit van deze combinatie ontbreken. Chirurgische interventie wordt in het uiterste geval wel eens toegepast, maar gaat gepaard met een hoge mortaliteit.[122]

Niveau 3	<p>Het onderbreken van de antibiotische therapie wordt als een belangrijke factor in de behandeling van CDAD gezien. In 15-23% van de gevallen treedt dan spontaan herstel op.</p> <p>C Teasley<sup>110</sup> Olson<sup>111</sup></p>
Niveau 3	<p>Behandelen van asymptomatische dragers is niet zinvol.</p> <p>A2 Johnson<sup>112</sup></p>
Niveau 1	<p>Metronidazol, vancomycine, teicoplanin, fusidinezuur en bacitracine geven een vergelijkbare verbetering van symptomen, teicoplanin heeft een significant hogere bacteriologische cure rate dan de andere middelen.</p> <p>Oraal metronidazol (4 dd 250 mg of 3 dd 500 mg) en vancomycine (4 dd 125 mg) zijn in een kuur van 10 dagen even effectief gebleken bij behandeling van CDAD.</p> <p>Metronidazol wordt als middel van eerste keus aanbevolen vanwege de aangetoonde effectiviteit, de lage prijs, en de afwezigheid van risico op ontwikkeling van vancomycine-resistente enterococcen (VRE).</p> <p>A1 Bricker<sup>118</sup> B Teasley<sup>110</sup> Wenisch<sup>114</sup></p>
Niveau 4	<p>Wanneer er sprake is van een kritische situatie waarin de orale toedieningsweg niet kan worden gebruikt, bijvoorbeeld in het geval van een ileus of een toxisch megacolon, kan intraveneuze therapie met metronidazol worden gegeven, eventueel gecombineerd met intraluminaal toegediend vancomycine. Goede gegevens over de effectiviteit van deze combinatie ontbreken.</p> <p>D Mening</p>

#### V.4.2 Recidief *Clostridium difficile* infectie

Recidief CDAD treedt bij 20-30% van de aanvankelijk succesvol behandelde patiënten binnen 2 weken na behandeling op, onafhankelijk van het gebruikte antibioticum. Wanneer een eerste recidief CDAD eenmaal is ontstaan, is de kans op het ontstaan van multipale recidieven hoog, tot 45%. [10,107,119,123] Een recidief kan het gevolg zijn van een persisterende infectie met de oorspronkelijke stam ('relapse') of van reïnfectie met een andere stam. [124] Recidieven lijken vrijwel nooit voort te vloeien uit resistentie. Het is dan ook gebleken dat hernieuwde behandeling met het oorspronkelijk verstrekte middel bij een eerste recidief bijna altijd succesvol is. [111] Toch is het nog steeds onduidelijkheid wat de beste behandeling van recidieven is omdat de tot nog toe uitgevoerde studies ofwel te klein zijn, ofwel zijn uitgevoerd met patiënten zonder bewezen recidief. [125, 126] In een prospectieve studie uit 2002 met 163 recidief CDAD patiënten werden afbouw ('taper')- en pulse-regimes met vancomycine en metronidazol met elkaar vergeleken. Hoewel niet werd gerandomiseerd en gecontroleerd voor de verschillende behandelstrategieën werd het aannemelijk gemaakt dat bij recidief CDAD metronidazol en vancomycine in een hoge dosis ( $\geq 2$  g/dag) effectiever zijn dan een lagere dosis vancomycine. [123] Afbouw- en pulse-regimes met vancomycine lieten de hoogste respons zien. Het gebruik van pulse-schema's is gebaseerd op het idee dat sporen die zich tijdens de therapieonderbreking ontwikkelen tot vegetatieve vormen worden gedood wanneer vancomycine opnieuw wordt gegeven, en dat in de antibioticavrije periode de normale flora zich kan herstellen.

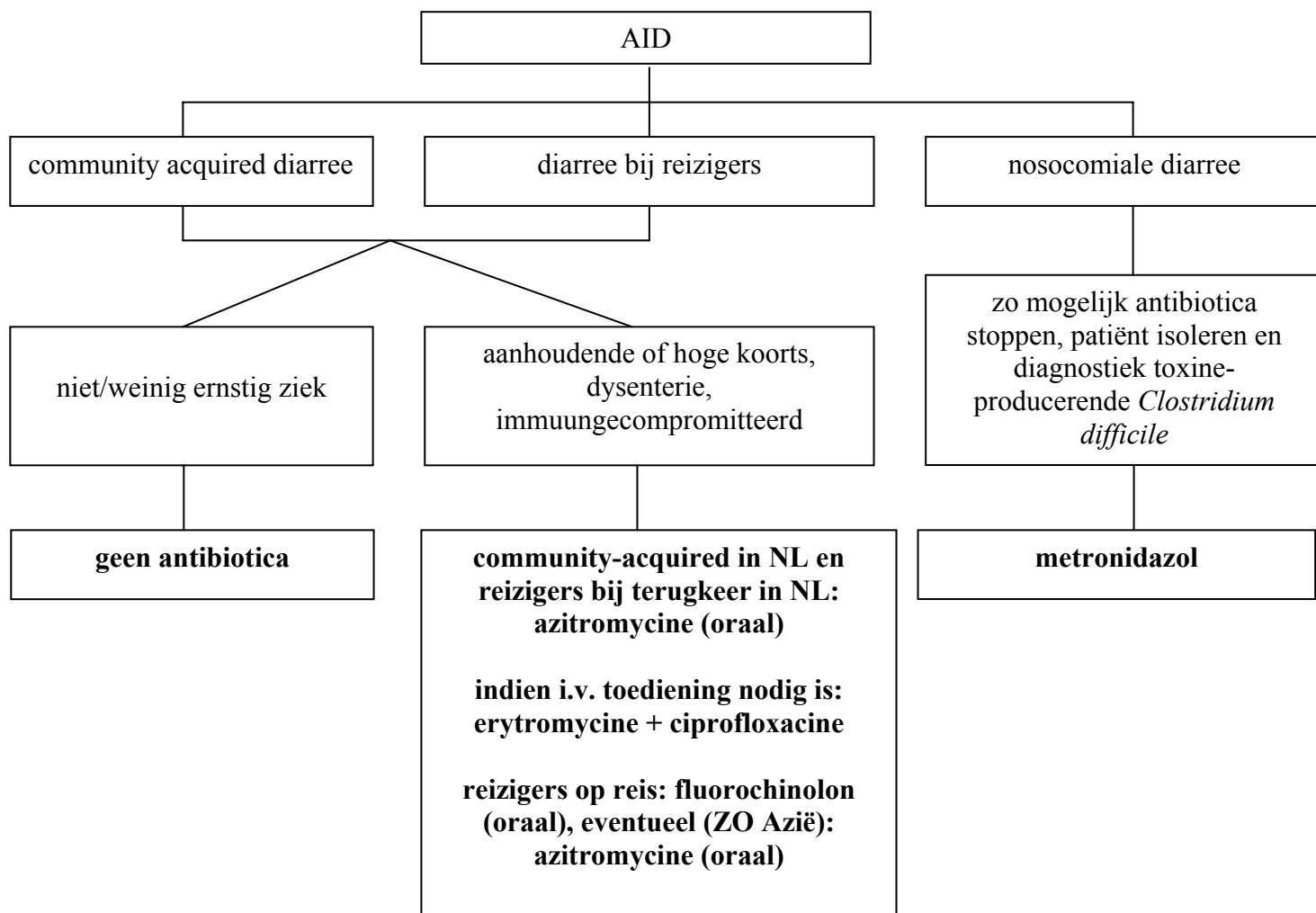
*Saccharomyces boulardii*, een non-pathogene gist geïsoleerd uit lychees, is eveneens gebruikt bij de behandeling van (recidief) CDAD. Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat toediening van *S. boulardii* een beschermend effect heeft op het ontstaan van CDAD. Dit is waarschijnlijk het gevolg van afbraak van exotoxine A en B en van stimulatie van de gastheer specifieke immuunrespons tegen *C. difficile* toxine. [127] Toevoeging van *S. boulardii* aan het antibiotische regime gedurende 28 dagen bij recidief CDAD kan het aantal volgende recidieven van CDAD verminderen. [128, 129]. In het eerste onderzoek bleek *Saccharomyces* de relapse rate echter alleen te reduceren in de subgroep patiënten die met een hoge dosering vancomycine (2 g/dag) waren behandeld, en niet bij degenen die een lage dosis vancomycine (500 mg/dag) of metronidazol hadden gekregen. [128] In de tweede studie was de antibiotische therapie (metronidazol of vancomycine) niet gestandaardiseerd. [129] Ook zijn inmiddels meerdere gevallen beschreven van gedissemineerde *S. cerevisiae* infectie na het gebruik ervan als probioticum. [130] Het is niet bekend hoe groot dit risico is.

Omdat onderzoek aannemelijk heeft gemaakt dat de immuunrespons tegen *C. difficile* in meerdere of mindere mate beschermt tegen CDAD [131, 132], is bij recidief CDAD behandeling met immuunglobulinen toegepast. Hoewel enkele klinische observationele studies een gunstig effect melden, is het te voorbarig om immuunglobulinen als behandeling voor recidief CDAD aan te bevelen. [133, 134,135] Recent is in een dierexperimenteel onderzoek gebleken dat orale toediening van wei met een hoge concentratie van anti-*C. difficile* specifieke immuunglobulinen bescherming geeft tegen CDAD. In een eerste pilotstudie bij 9 patiënten met recidiverende CDAD werden na een behandeling met 'immuunwei' gedurende 2 weken geen relapses meer waargenomen gedurende een observatie periode van 333 dagen. [136]

Mede gelet op de moeilijke verkrijgbaarheid van *S. boulardii* preparaten luidt het advies om vanaf een tweede recidief CDAD een afbouw- of pulseschema met vancomycine te hanteren gedurende 3-4 weken, of een combinatie van beide gedurende 6 weken. [107,123] Een mogelijk afbouwschema zou kunnen zijn: eerste week na therapie 4dd 125 mg, tweede week 2dd 125 mg, derde week 1dd 125mg, vervolgens nog 1-2 weken tweemaal per week vancomycine 250-500 mg po. [120,123]

Niveau 3	<p>Recidieven lijken vrijwel nooit voort te vloeien uit resistentie. Het is dan ook gebleken dat hernieuwde behandeling met het oorspronkelijk verstrekte middel bij een eerste recidief bijna altijd succesvol is.</p> <p>C Olson <sup>111</sup></p>
Niveau 3	<p>Vanaf een tweede recidief CDAD wordt geadviseerd een afbouw- of pulsuschema met vancomycine per os te hanteren gedurende 3-4 weken, of een combinatie van beide gedurende 6 weken.</p> <p>B McFarland <sup>123</sup> D Mylonakis <sup>107</sup></p>
Niveau 2	<p>Toevoeging van <i>S. boulardii</i> gedurende 28 dagen aan het standaard antibiotisch regime bij recidief CDAD zou het aantal volgende recidieven van CDAD mogelijk verminderen. De verkrijgbaarheid in Nederland is echter een probleem, en de bijdrage van de ondersteunende antibiotische therapie (metronidazol /vancomycine) is niet goed uitgezocht. Ook staat de veiligheid van deze interventie nog niet vast.</p> <p>B Surawicz <sup>128</sup> McFarland <sup>129</sup></p>
Niveau 3	<p>Hoewel enkele klinische observationele studies gunstige resultaten hebben gemeld, is het te voorbarig om (orale) immuunglobulinen als behandeling voor recidief CDAD aan te bevelen.</p> <p>C Leung <sup>133</sup> Salcedo <sup>134</sup> Wilcox <sup>135</sup> van Dissel <sup>136</sup></p>

## VI. Empirische therapie



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

Bij patiënten die zich in Nederland bij de huisarts presenteren met community acquired AID is de oorzaak bij jonge kinderen veelal viraal, waarbij rotavirus de belangrijkste verwekker is bij kinderen onder de 5 jaar. Bij volwassenen worden meer bacteriële infecties (met name *Campylobacter jejuni*) en parasitaire infecties (met name *Giardia lamblia*) gezien. Norovirussen (voorheen ‘Norwalk-like’ virussen) zijn bij volwassenen de belangrijkste virale verwekkers (tabel 3).[137] In het algemeen worden bij een ziekte duur van een week of korter vooral virale en bacteriële verwekkers gevonden, bij een langere ziekte duur vaker parasitaire verwekkers.[137] In Nederland maken ongeveer 300.000 personen per jaar een meer of minder ernstige episode met AID door als gevolg van een *Campylobacter* infectie,[13,138] en geschat 1250 personen een STEC-geassocieerde gastroenteritis.[54]

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.[139, 140, 141] 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.[13, 23] Zoals besproken, is ongeveer 30% van de humane *Campylobacter* stammen in Nederland resistent tegen fluorochinolonen. In de praktijk kan empirische therapie voor AID in de vorm van ciprofloxacine dus onvoldoende zijn. Als gevolg van deze ontwikkeling wordt gezocht naar een empirisch alternatief. Waar erytromycine inadequaat is voor behandeling van andere verwekkers van AID dan *Campylobacter*, lijkt azitromycine wel adequaat te zijn. De MIC<sub>90</sub> van azitromycine voor darmpathogenen is minstens 8 keer lager dan die van erytromycine.[142, 143] Voorts is in een aantal onderzoeken de werkzaamheid van azitromycine bij AID veroorzaakt door *Campylobacter* en *Shigella* aangetoond.[21,42,144] *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.[145, 146, 147] Daarnaast laten vergelijkende humane studies met azitromycine bij *Salmonella typhi* infecties een gunstig behandelresultaat zien.[148, 149] Het gunstige farmacokinetisch profiel maakt dat dit middel slechts 1x per dag hoeft te worden gegeven.

Empirische antibiotische behandeling is alleen geïndiceerd bij aanhoudende of hoge koorts, bij dysenterie, of als de patiënt immuungecompromitteerd is. Geadviseerd wordt om dan 1 dd 500 mg azitromycine te geven gedurende 3 dagen. Wanneer er een noodzaak bestaat om intraveneus te behandelen, lijkt de combinatie van ciprofloxacine en erytromycine in aanmerking te komen, gedurende 5-7 dagen.

Niveau 1	<p>Bij community acquired AID is een gunstig effect waargenomen op duur en ernst van symptomen wanneer binnen een week na aanvang van de klachten gedurende 5 dagen met een fluorochinolon wordt behandeld.</p> <p>A2 Wiström<sup>139</sup> Goodman<sup>140</sup> Dryden<sup>141</sup></p>
Niveau 2	<p>In een aantal onderzoeken is de werkzaamheid van azitromycine gedurende 3-5 dagen aangetoond bij buiktyfus en bij AID veroorzaakt door <i>Campylobacter</i> of <i>Shigella</i>.</p> <p>A2 Khan<sup>42</sup> Shanks<sup>144</sup> B Kuschner<sup>21</sup> Girgis<sup>148</sup> Chinh<sup>149</sup></p>
Niveau 1	<p><i>Campylobacter</i> is de meest voorkomende verwekker van gastroenteritis bij volwassenen in Nederland.</p> <p>Het resistentiepercentage van endemische <i>Campylobacter</i>-isolaten tegen fluorochinolonen varieert tussen 30.9% (<i>C. jejuni</i>) en 39.2% (<i>C.coli</i>). De vergelijkbare percentages voor erytromycine zijn resp. 3.9% en 6.3%.</p> <p>A2 de Wit<sup>137</sup> van Pelt<sup>23</sup></p>

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

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

AID is de meest voorkomende ziekte bij reizigers (hiermee wordt bedoeld: reizigers buiten Europa). Van de reizigers ontwikkelt 10-60% AID, waarvan zo'n 20% gedurende enige tijd bedlegerig is.[150] De verwekkers van reizigersdiarree zijn slechts een deelverzameling van de verwekkers die worden gevonden bij de bevolking van het betreffende land. Dit is het gevolg van andere expositie en immuniteit. ETEC is meest voorkomende verwekker, hoewel wordt aangenomen dat ook EAEC een belangrijke rol speelt.[68]

Dat antibiotica ziekte duur verkorting bij reizigers met AID kunnen bewerkstelligen werd vastgesteld in een Cochrane review.[151] 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.[152] 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.[63,64,153]. Een eenmalige dosis van een fluorochinolon is even effectief als een meerdaagse behandeling. [154, 155, 156, 157]

In Azië is niet alleen ETEC een belangrijke verwekker van AID.[158] In dit werelddeel lijken *Campylobacter spp.* 'emerging pathogens' te zijn, verantwoordelijk voor 15-25 % van het totaal aantal gevallen van AID bij reizigers.[158,159,160] Analooq aan de Nederlandse situatie komt ciprofloxacine ongevoeligheid van *Campylobacter spp.* veel voor. In recente studies uit Thailand werd zelfs een percentage van 50-84% gevonden.[21,161,162] In Nederland zijn de resistentiepercentages van reisgerelateerde *Campylobacter*-isolaten tegen fluorochinolonen 52.5% (*C. jejuni*) en 59.1% (*C.coli*). De vergelijkbare percentages voor erytromycine zijn resp. 2.7% en 10.5%. [23]. Ook voor andere verwekkers van AID vormt met name in Zuidoost Azië naast TMP-SMZ- nu ook fluorochinolonresistentie een toenemend probleem, hoewel er een sterke regionale spreiding lijkt te bestaan.[33,152,161,162,163] Azitromycine (eenmalig 1000 mg) leek even effectief te zijn als een chinolon in een studie bij reizigers naar Mexico.[164] Het is verontrustend dat verschillende studies laten zien dat er bij community acquired *Campylobacter* isolaten in Thailand in beperkte mate (6%) gecombineerde resistentie voorkomt tegen ciprofloxacine en azitromycine.[161,162]

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 eventueel gecombineerd met loperamide. Dat deze combinatie meer effect heeft op ziekte duur dan het antibioticum alleen is inmiddels erg aannemelijk gemaakt [67,155,157,165,166]. Bij ernstige ziekte en dysenterie wordt verondersteld dat het gebruik van loperamide gecontraïndiceerd is. Afhankelijk van lokale epidemiologie en resistentiepatronen zou het fluorochinolon moeten worden vervangen door azitromycine. Dat geldt momenteel m.n. voor reizigers naar ZO Azië (inclusief India).[167]

Bij patiënten die in Nederland terugkeren met reizigersdiarree en daarvoor medische hulp zoeken is de verdeling van verwekkers anders, omdat niet alle verwekkers even lang klachten geven. Precieze getallen van in Nederland met diarree teruggekeerde reizigers zijn niet bekend, maar het is aannemelijk dat bijvoorbeeld ETEC, gezien de doorgaans korte ziekte duur, bij teruggekeerde reizigers relatief minder belangrijk is.

Om deze reden, en gezien de al eerder gemelde hoge resistentiepercentages van reisgerelateerde *Campylobacter*-isolaten tegen fluorochinolonen (in Nederland 52.5% voor *C. jejuni*, 59.1% voor *C. coli*) [23,167], 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 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.

	Antibiotica geven een ziekte duur verkorting bij reizigers met AID	
Niveau 1	A1	De Bruyn <sup>151</sup>
Niveau 1	A2 B	Salam <sup>154</sup> Petruccelli <sup>155</sup> Ericsson <sup>156</sup> Ericsson <sup>157</sup>
Niveau 3	A2	Adachi <sup>164</sup>
Niveau 1	A2 B	Murphy <sup>67</sup> Petruccelli <sup>155</sup> Ericsson <sup>165</sup> Taylor <sup>166</sup> Ericsson <sup>157</sup>

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 zou 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 respectievelijk erytromycine/ciprofloxacine bij i.v. toediening.	

Tabel 1 CBO indeling literatuur en conclusies [168]

### Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

#### *Voor artikelen betreffende interventie*

- A1 systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
- A2 gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie
- B gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek)
- C niet-vergelijkend onderzoek
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

#### *Voor artikelen betreffende diagnostiek:*

- A1 onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
- A2 onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multi-pele, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
- B vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
- C niet-vergelijkend onderzoek
- D mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

### Niveau van bewijs van de conclusies

- 1 tenminste 1 systematische review (A1) of 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
- 2 tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3 tenminste 1 onderzoek van niveau A2, B of C
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Tabel 2. Antibiotische behandeling van acute infectieuze diarree per ziekteverwekker.

Verwekker	Behandeling	Aanvullende adviezen
<b>bacterieel</b>		
<i>Campylobacter spp</i>	1. azitromycine 1dd 500 mg ged 3 dgn (po) 2. erytromycine 2dd 500 mg ged 5 dgn (iv)	Geen behandeling tenzij ernstige infectie en/of immuungecompromitteerd; dan zo vroeg mogelijk.
<i>Salmonella</i> (non-typhi spp.)	1. ciprofloxacin 2dd 400 mg (iv) / 500 mg (po) ged 7 dgn 2. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged 7 dgn	Geen behandeling tenzij ernstige infectie en/of kunstmateriaal in situ en/of immuungecompromitteerd. In de laatste twee omstandigheden behandelen gedurende 14 dgn. NB: langdurig fecesdragerschap is mogelijk.
<i>Shigella spp.</i>	1. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged 3 dgn 2. ciprofloxacin eenmalig 1000 mg (po) 3. azitromycine 1dd 250 mg ged 5 dgn (eerste dag 500 mg)	Geen behandeling tenzij ernstige infectie. Immuungecompromitteerden: ciprofloxacin 2dd 500 mg of TMP-SMZ ged 7-10 dgn.
<i>Yersinia spp.</i>	1. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged 5 dgn 2. ciprofloxacin 2dd 400mg (iv) / 500 mg (po) ged 5 dgn.	Geen behandeling tenzij systemische verschijnselen en/of immuungecompromitteerd.
<i>Escherichia coli spp.</i>		
STEC 0157	Geen	Vermijd gebruik antiperistaltica.
ETEC	1. TMP-SMZ 2dd 960 mg ged 5 dgn 2. ciprofloxacin 2dd 400 mg (iv) / 500 mg (po) ged 3 dgn of eenmalig 1000 mg (po)	Geen behandeling, tenzij ernstige infectie.
EPEC, EIEC, EAEC	Als ETEC	Klinisch onderscheid met ETEC niet mogelijk.
<i>Vibrio cholerae O1 of O139</i>	doxycycline een- malig 300 mg (po) òf TMP-SMZ 2dd 960 mg ged 3 dgn òf ciprofloxacin een- malig 1000 mg (po)	
Toxine producerende <i>Clostridium difficile</i>	1. metronidazol 3dd 500mg po ged 10 dgn 2. vancomycine 4dd 125 mg po ged 10 dgn	Stop zo mogelijk verantwoordelijk antibioticum. Isoleer patiënt. Bij 1 <sup>e</sup> relapse/recidief: herhaal behandeling. Multiële recidieven: afbouwschema vancomycine: eerste week na therapie 4dd 125 mg, tweede week 2dd 125 mg, derde week 1dd 125mg, vervolgens nog 1-2 weken tweemaal per week vancomycine 250-500 mg po

<b>parasitair</b>		
<i>Giardia lamblia</i>	1. tinidazol eenmalig 2g 2. metronidazol 1dd 2 g ged 3 dgn	NB: symptoomloos dragerschap komt veel voor en behoeft geen behandeling.
<i>Entamoeba histolytica</i>	metronidazol 3dd 750 mg ged 5-10 dgn of tinidazol 1dd 2 g ged 3 dgn.	
<i>Entamoeba histolytica dragerschap</i>	1. paromomycine 3dd 500 mg ged 10 dgn 2. clioquinol ( ?)	
<i>Entamoeba dispar</i>	Geen	Apathogeen
<i>Cryptosporidium spp.</i>	Geen	Iedere antibiotische therapie is omstreden. Alleen therapie overwegen bij immuungecompromitteerden en HIV+ met CD4 < 150/mm <sup>3</sup> . Dan paromomycine 3dd 500mg ged 7 dgn.
<i>Cyclospora spp.</i>	TMP-SMZ 2dd 960 mg ged. 7 dgn	Immuungecompromitteerden (HIV+) 2dd 960 mg ged 10 dgn, gevolgd door levenslange secundaire profylaxe van 3x per week 960 mg.
<i>Isospora spp.</i>	Geen	Zie <i>Cyclospora spp.</i>

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

Tabel 3. Epidemiologie van verwekkers van AID in de Nederlandse huisartspraktijk. Percentage patiënten / controles met een aangetoonde verwekker. (Aangepast overgenomen uit [137])

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

### **Financiering en Potentiële belangenconflicten**

De totstandkoming van deze richtlijn werd gefinancierd door subsidie van het Ministerie van VWS aan de SWAB. De leden van de voorbereidingscommissie hebben de volgende potentiële belangenconflicten gemeld: P. Speelman: organiseren nascholing voor Pfizer. 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 september 2005. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

## Referenties

---

- [1] Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone 2000. ISBN 0443 06240 4.
- [2] World Health Report 2000. Health systems: improving performance. World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 2001.
- [3] Guerrant RL, Kosek M, Moore S, Lortz B, Brantley R, Lima AAM. Magnitude and impact of diarrheal disease. Arch Med Research 2002; 33: 351-5.
- [4] De Wit MAS, Koopmans MPG, Wannet WJB, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands, incidence and etiology. Am J Epidemiol 2001; 154: 666-74.
- [5] De Wit MAS, Kortbeek LM, Koopmans MPG, et al. Comparison of gastroenteritis cases in a general practice-based study and a community-based study. Epidemiol Infect 2001; 127: 389-97.
- [6] 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.
- [7] Hines J, Nachamkin I. Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases. Clin Infect Dis 1996; 23: 1292-301.
- [8] Morris AJ, Wilson JL, Reller LB. Application of rejection criteria for stool ovum and parasite examinations. J Clin Microbiol 1992; 30: 3213-6.
- [9] Bauer TM, Lalvani A, Fahrenbach J, et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. JAMA 2001;285:313-9.
- [10] Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis 1998; 26: 1027-36.
- [11] No authors listed. Outbreaks of gastroenteritis associated with noroviruses on cruise ships in the United States, 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 1112-5.
- [12] 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: 2401-4.
- [13] Havelaar HA (red). Campylobacteriose in Nederland. Risico's en interventiemogelijkheden. RIVM 2002; rapport 250911001.
- [14] Vanhoof R, Gordts B, Dierickx R, et al. Bacteriostatic and bactericidal activities of 24 antimicrobial agents against *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*. Antimicrob Agents Chemother 1980; 18:118-21.
- [15] Lachance N, Gaudreau C, Lamothe F, et al. Susceptibilities of  $\beta$ -lactamase-positive and -negative strains of *Campylobacter coli* to  $\beta$ -lactam agents. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37: 1174-6
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Anders BJ, Lauer Ba, Paisley JW, et al. Double-blind placebo controlled trial of erythromycin for treatment of *Campylobacter* enteritis. Lancet 1982; 1: 131-2.
- [19] Pai CH, Gillis F, Tuomanen E, Marks MI. Erythromycin in treatment of *Campylobacter* enteritis in children. Am J Dis Child 1983; 137: 286-8.
- [20] Williams JD. Spectrum of activity of azithromycin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10: 813-20.
- [21] Kuschner RA, Trofa AF, Thomas RJ, et al. Use of azithromycin for the treatment of *Campylobacter* enteritis in Thailand, an area where ciprofloxacin resistance is prevalent. Clin Infect Dis 1995;21:536-41.
- [22] Gootz TD, Martin BA. Characterization of high level quinolone resistance in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 840-5.

- 
- [23] van Pelt W, Wannet WJB, van de Giessen AW, Mevius DJ, van Duynhoven YTHP. Trends in gastroenteritis van 1996-2003. *Infectieziektenbulletin* 2004;15:335-41.
- [24] 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
- [25] Sirinavin S, Garner P. Antibiotics for treating salmonella gut infections (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK. John Wiley & Sons, Ltd.
- [26] Sperber SJ, Schleupner CJ. Salmonellosis during infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1987;9:925-34.
- [27] Musher DM, Rubenstein AD. Permanent carriers of nontyphosa salmonellae. *Arch Intern Med* 1973; 132: 869-72.
- [28] Prins JM, Speelman P. Salmonella carriers. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 2160-4.
- [29] Neill MA, Opal SM, Heelan J, et al. Failure of ciprofloxacin to eradicate convalescent fecal excretion after acute salmonellosis: experience during and outbreak in health care workers. *Ann Intern Med* 1991; 114: 195-9.
- [30] Nelson JD, Kusmiesz H, Jackson LH, Woodman E. Treatment of *Salmonella* gastroenteritis with ampicillin, amoxicillin or placebo. *Pediatrics* 1980; 65: 1125-30.
- [31] 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: 372-4.
- [32] Easmon CSF, Crane JP, Blowers A. Effect of ciprofloxacin on intracellular organisms: In-vitro and in-vivo studies. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18: 43-8.
- [33] Threlfall EJ. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella*: problems and perspectives in food- and water-borne infections. *FEMS Microbiol Rev* 2002; 26: 141-8.
- [34] van Duijkeren E, Wannet WJB, 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;41:3574-8.
- [35] MARAN 2003 - Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2003. CIDC Lelystad, 2003.
- [36] 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: 711-6.
- [37] Bhattacharya SK, Bhattacharya MK, Dutta P, et al. Randomized clinical trial of norfloxacin for shigellosis. *Am J Trop Med Hyg* 1991; 45: 683-7.
- [38] 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 randomised, blinded trial. *Ann Intern Med* 1992; 117: 727-34.
- [39] 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.
- [40] 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: 1101-4.
- [41] Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 331-50.
- [42] Khan WA, Seas C, Dhar U, Salam MA, Bennish ML. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 697-703.

- 
- [43] Cover TL, Aber RC. *Yersinia enterocolitica*. N Engl J Med 1989; 321: 16-24.
- [44] Ostroff SM, Kapperud G, Lassen J, Aasen S, Tauxe RV. Clinical features of sporadic *Yersinia enterocolitica* infections in Norway. J Infect Dis 1992; 166: 812-7.
- [45] 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.
- [46] Gayraud M, Scavizzi MR, Mollaret HH, et al. Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia. A retrospective review of 43 cases. Clin Infect Dis 1993; 17: 405-10.
- [47] 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: 302-9.
- [48] Scavizzi M. *Yersinia enterocolitica*. In: Yu VL, Merlgan TC, Barriere SL, eds. Antimicrobial therapy and vaccines. Baltimore: Williams & Wilkins 1999: 481-8.
- [49] Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Engl J Med 1983; 308: 681-5.
- [50] Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and haemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. JAMA 1994; 272: 1349-53.
- [51] 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.
- [52] Klein EJ, Stapp JR, Neill MA, et al. Shiga toxin antigen detection should not replace sorbitol MacConkey agar screening of stool specimens. J Clin Microbiol 2004; 42: 4416-7.
- [53] Heuvelink AE, te Loo DM, Monnens LA. Het hemolytisch uremisch syndroom bij kinderen. Ned Tijdschr Geneesk 2001; 145: 620-5.
- [54] 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.
- [55] Walterspiel JN, Ashkenazi S, Morrow AL, et al. Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on extracellular Shiga-like toxin I. Infection 1992; 20: 25-9.
- [56] Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. N Eng J Med 2000; 342: 1930-6.
- [57] 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.
- [58] 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
- [59] 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 haemolytic uremic syndrome. Clin Nephrol 1994; 42: 85-9.
- [60] Ericsson CD. Travellers' diarrhea: epidemiology, prevention, and self-treatment. Infect Dis Clin North Am 1998; 12: 285-303.
- [61] Ansdell VE, Ericsson CD. Prevention and empiric treatment of travellers' diarrhea. Med Clin North Am 1999; 83: 945-73.
- [62] DuPont HL. Treatment of travelers' diarrhea with trimethoprim/sulfamethoxazole and with trimethoprim alone. N Engl J Med 1982; 307: 841-4.

- 
- [63] Ericsson CD, Hohnson PC, DuPont HL, Morgan DR, Bitsura JA, de la Cabada FJ. Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for travelers' diarrhea. A placebo-controlled, randomised trial. *Ann Intern Med* 1987; 106: 216-20.
- [64] Mattila L, Peltola H, Siitonen A, Kyronseppa H, Simula I, Kataja M. Short-term treatment of travelers' diarrhea with norfloxacin: a double-blind, placebo-controlled study during two seasons. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 779-82.
- [65] Prado D, Lopez E, Liu H, et al. Cefibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Shigella* and entero-invasive *Escherichia coli* disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 644-7.
- [66] Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11: 142-201
- [67] Murphy GS, Bodhidatta L, Echeverria P, et al. Ciprofloxacin and loperamide in the treatment of bacillary disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 582-6.
- [68] Adachi JA, Ahi-Dong Jiang, 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 : 1706-9.
- [69] Adachi JA, Ericsson CD, Jiang ZD, DuPont MW, Pallegar SR, DuPont HL. Natural history of enteroaggregative and enterotoxigenic *Escherichia coli* infection among US travelers to Guadalajara, Mexico. *J Infect Dis* 2002; 185: 1681-3.
- [70] Nataro JP, Steiner T, Guerrant RL. Enteroaggregative *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 1998;4: 251-61.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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 Roy Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 103-6.
- [74] Khan WA, Bennish ML, Seas C, et al. Randomised controlled comparison of single-dose ciprofloxacin and doxycycline for cholera caused by *Vibrio cholerae* O1 and O139. *Lancet* 1996; 348: 296-300.
- [75] 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: 1722-7.
- [76] Zaat JOM, Mank ThG, Assendelft WJJ. Drugs for treating giardiasis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK. John Wiley & Sons, Ltd.
- [77] Hopkins RS, Juranek DD. Acute giardiasis. An improved clinical case definition for epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1991; 15: 402-7.
- [78] Bakshi JS, Ghiara JM, Nanivadekar AS. How does tinidazole compare with metronidazole? *Drugs* 1978; 15 (suppl 1): 33-42.
- [79] Gazder AJ, Banerjee M. Single -dose treatment of giardiasis in children; a comparison of tinidazole and metronidazole. *Curr Med Res Opin* 1977; 5: 164-8.
- [80] Kyronseppa H, Petterson T. Treatment of giardiasis: relative efficacy of metronidazole as compared to tinidazole. *Scand J Infect Dis* 1981; 13: 311-12.
- [81] Nigam P, Kapoor KK, Kumar A, Sarkari NB, Gupta AK. Clinical profile of giardiasis and comparison of its therapeutic response to metronidazole and tinidazole. *J Assoc Physicians India* 1991; 39: 613-5.
- [82] Speelman P. Single-dose tinidazole for treatment of giardiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 227-9.

- 
- [83] Stanley jr SL. Amoebiasis. *Lancet* 2003; 361: 1025-34.
- [84] 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: 196-7.
- [85] Scott F, Miller MJ. Trials with metronidazole in amoebic dysentery. *JAMA* 1970; 211: 118-20.
- [86] Misra NP, Gupta RC. A comparison of a short course of single daily dosage therapy of tinidazole with metronidazole in intestinal amoebiasis. *J Int Med Res* 1977;5:434-7.
- [87] Singh G, Kumar S. Short course of single daily dosage treatment with tinidazole and metronidazole in intestinal amoebiasis: a comparative study. *Curr Med Res Opin* 1977; 5: 157-60.
- [88] Apte VV, Packard RS. Tinidazole in the treatment of trichomoniasis, giardiasis and amoebiasis. Report of a multicenter study. *Drugs* 1978; 15 [suppl 1]: 43-8.
- [89] Scragg JN Proctor EM. Tinidazole treatment of acute amebic dysentery in children. *Am J Tropic Hyg* 1977; 26: 824-5.
- [90] Swami B, Lavakusulu D, Devi CS. Tinidazole and metronidazole in the treatment of intestinal amoebiasis. *Curr Med Res Opinion* 1977; 5: 152-6.
- [91] Cedillo-Rivera R, Chavez B, Gonzalez-Robles A, Tapia A, Yopez-Mulia L. In vitro effect of nitazoxanide against *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* and *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J Eukaryot Microbiol* 2002; 49: 201-8.
- [92] Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Giardia intestinalis* and *Entamoeba histolytica* or *E. dispar*: A randomised, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001; 184: 381-4.
- [93] 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: 464-8.
- [94] McAuley JB, Juranek DD. Luminal agents in the treatment of amebiasis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1161-2.
- [95] Blessmann J, Tannich E. Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1384.
- [96] Rossignol JF, Ayoub A, Ayers MS. Treatment of diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum*: A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. *J Infect Dis* 2001; 184: 103-6.
- [97] Hewitt RG, Yiannoutsos CT, Higgs ES, et al. Paromomycin: No more effective than placebo for treatment of cryptosporidiosis in patient with advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1084-92.
- [98] 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.
- [99] Pape JW, Verdier R, Johnson WD. Treatment and prophylaxis of *Isospora belli* infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 1044-7.
- [100] 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: 691-3.
- [101] 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.
- [102] Pape JW, Verdier RI, Boncy M, et al. *Cyclospora* infection in adults infected with HIV: clinical manifestations, treatment and prophylaxis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 654-7.

- 
- [103] 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 Int Med* 2000;132:885-8.
- [104] Barbut F, Corthier G, Charpak Y, et al. Prevalence and pathogenicity of *Clostridium difficile* in hospitalised patients. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1499-54.
- [105] Iizuka M, Konno S, Itou H, et al. Novel evidence suggesting *Clostridium difficile* is present in human gut microbiota more frequently than previously suspected. *Microbiol Immunol* 2004;48:889-92.
- [106] Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1339-50
- [107] Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea. A review. *Arch Intern Med* 2001; 161: 525-33.
- [108] Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Galgani JN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med* 1994; 120: 272-7.
- [109] Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerding DN. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *Lancet* 1990; 336: 97-100.
- [110] Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Lancet* 1983; ii: 1043-6.
- [111] Olson MM, Shanholzer 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: 371-81.
- [112] 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.
- [113] Johnson S, Sanchez JL, Gerding DN. Metronidazole Resistance in *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2000;31:625-6.
- [114] Wenisch C, Parschalk B, Hasenüendl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 813-8.
- [115] Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery HG. Treatment of antibiotic-associated *Clostridium difficile* colitis with oral vancomycin: comparison of two dosage regimens. *Am J Med* 1989;86:15-9.
- [116] de Lalla F, Nicolini R, Rinaldi E, et al. Prospective study of oral teicoplanin versus oral vancomycin for therapy of pseudomembranous colitis and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2192-6
- [117] 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;54:211-6.
- [118] Bricker E, Garg R, Nelson R, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 25;:CD004610
- [119] Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-9.
- [120] Krausz S, Bessems M, Boormeester MA, Kuijper EJ, Visser CE, Speelman P. Levensbedreigende infecties met een nieuwe variant van *Clostridium difficile*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2081-6.
- [121] Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic colitis due to *Clostridium difficile*. *Gut* 1986; 27: 1169-72.
- [122] Morris JB, Zollinger RM, Stellato TA. Role of surgery in antibiotic-induced pseudomembranous colitis. *Am J Surg* 1990; 160: 535-9.

- 
- [123] 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.
- [124] Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of Recurrences or Reinfections of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000;38:2386-8.
- [125] Buggy BP, Fekety R, Silva J Jr. Therapy of relapsing *Clostridium difficile* diarrhea and colitis with the combination of vancomycin and rifampin. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 155-9.
- [126] Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80:867-8.
- [127] Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Micobes and Infection* 2002; 4: 733-9.
- [128] 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;31:1012-7.
- [129] 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; 271:1913-8.
- [130] Munoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. *Clin Infect Dis* 2005;40:1625-34
- [131] Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000; 432: 390-7.
- [132] Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhea. *Lancet* 2001; 357:189-93.
- [133] Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M, et al. Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by *Clostridium difficile* toxin. *J Pediatr* 1991; 118: 633-7.
- [134] Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut* 1997;41:366-70.
- [135] Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:882-4.
- [136] van Dissel JT, de Groot N, Hensgens CMH, et al. Bovine antibody-enriched whey to aid in the prevention of a relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: preclinical and preliminary clinical data. *J Med Microbiol* 2005;54:197-205
- [137] 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;33:280-8.
- [138] Havelaar AH, Wit MAS de, Koningsveld R van, Kempen E van. Health burden in the Netherlands due to infection with thermophilic *Campylobacter* spp. *Epidemiol Infect* 2000; 125: 505-22.
- [139] Wiström J, Jertborn M, Ekwall E, et al. Empiric therapy of acute diarrheal disease with norfloxacin. A randomised, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 202-8.
- [140] Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL, et al. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. *Arch Intern Med* 1990; 150: 541-6.
- [141] Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1019-25.
- [142] Gordillo ME, Singh KV, Murray BE. In vitro activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1203-5.
- [143] Jones K, Felmingham D, Ridgway G. In vitro activity of azithromycin (CP-62, 993), a novel macrolide, against enteric pathogens. *Drugs Exp Clin Res* 1988; 14: 613-5.

- 
- [144] 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. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 942-3.
- [145] Butler T, Girard AE. Comparative efficacies of azithromycin and ciprofloxacin against experimental *Salmonella typhimurum* infection in mice. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 313-9.
- [146] Rakita RM, Jaques-Palaz K, Murray BE. Intracellular activity of azithromycin against bacterial enteric pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1915-21.
- [147] Chiu CH, Lin TY, Ou JT. In vitro evaluation of intracellular activity of antibiotics against non-typhoid *Salmonella*. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 47-52.
- [148] 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: 1441-4.
- [149] Chinh NT, Parry CM, Ly NT, et al. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant or nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1855-59.
- [150] Ryan ET, Kain KC. Health advice and immunizations for travelers. *N Eng J Med* 2000; 342:1716-25.
- [151] De Bruyn G, Hahn S, Borwick A. Antibiotic treatment for traveller's diarrhoea (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK. John Wiley & Sons, Ltd.
- [152] 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;45:212-6.
- [153] DuPont HL, Ericsson CD, Mathewson JJ, DuPont MW. Five vs. three days of ofloxacin therapy for traveler's diarrhea: a placebo-controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 87-91.
- [154] Salam I, Katelaris P, Leigh-Smith S, Farthing MJ. Randomised trial of single-dose ciprofloxacin for traveller's diarrhoea. *Lancet* 1994; 344: 1537-9.
- [155] Petruccioli BP, Murphy GS, Sanchez JL, et al. Treatment of traveler's diarrhea with ciprofloxacin and loperamide. *J Infect Dis* 1992; 165: 557-60.
- [156] Ericsson CD, DuPont HL, Mathewson JJ. Optimal dosing of ofloxacin with loperamide in the treatment of non-dysenteric traveler's diarrhea. *J Travel Med* 2001; 8: 207-9.
- [157] 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.
- [158] Black RE. Epidemiology of traveler's diarrhea and relative importance of various pathogens. *Rev Infect Dis*. 1990; 12 [suppl 1]: S73-9.
- [159] Echeverria P, Jachson LR, Hoge CW, Arness MK, Dunnavant GR, Larsen RR. Diarrhea in U.S. troops deployed to Thailand. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3351-2.
- [160] Sanders JW, Isenbarger DW, Walz SE, et al. An observational clinic-based study of diarrheal illness in deployed United States military personnel in Thailand: presentation and outcome of *Campylobacter* infection. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:533-8.
- [161] 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: 175-80.
- [162] 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: 341-5.
- [163] 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.

- 
- [164] 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.
- [165] 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.
- [166] Taylor DN, Sanchez JL, Candler W, Thornton S, McQueen C, Echeverria P. Treatment of traveler's diarrhea: ciprofloxacin plus loperamide compared with ciprofloxacin alone: a placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med* 1991;114: 731-4.
- [167] 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.
- [168] CBO. Richtlijnontwikkeling binnen het kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. handleiding voor werkgroepleden. Utrecht: CBO, 2000.