

Belangrijke wijzigingen

- Naast conventioneel onderzoek (kweek en TFT) is DNA-diagnostiek (PCR) beschikbaar voor fecesonderzoek. In verband met de betere test-eigenschappen heeft PCR de voorkeur.

Kernboodschappen

- Acute diarree door infectieuze gastro-enteritis wordt veelal door een virus veroorzaakt en gaat meestal zonder behandeling vanzelf over; fecesonderzoek is zelden geïndiceerd.
- De belangrijkste complicatie van acute diarree is dehydratie; dit komt zelden voor in Nederland.
- Kinderen onder de 2 jaar en ouderen boven de 70 jaar hebben een verhoogd risico op dehydratie.
- Dehydratie is een klinische diagnose, die gebaseerd is op een combinatie van gegevens uit anamnese en lichamelijk onderzoek.
- Behandeling met ORS is aangewezen bij dehydratie en kan ook zinvol zijn bij een verhoogd risico hierop.
- Acute diarree na ziekenhuisopname of na verblijf in de (sub)tropen verdient bijzondere aandacht.

INLEIDING

De NHG-Standaard Acute diarree geeft richtlijnen voor de diagnostiek van en het beleid bij patiënten met (vermoedelijk) acute infectieuze diarree. De benamingen voor het symptoom (acute diarree) en het ziektebeeld (acute gastro-enteritis) worden in de literatuur door elkaar gebruikt. Acute gastro-enteritis gaat vrijwel altijd gepaard met diarree.

Acute diarree komt zeer veel voor en gaat meestal vanzelf over. Het beleid richt zich in de eerste plaats op voorlichting van de patiënt en/of diens verzorger; in tweede instantie is het beleid gericht op het voorkomen of behandelen van dehydratie. Aanvullend onderzoek naar bacteriële verwekkers en behande-

ling met antibiotica zijn zelden nodig. De standaard geeft aanbevelingen voor de medicamenteuze behandeling van acute diarree.

ACHTERGRONDEN**Begrippen**

Acute diarree is een plotseling optredende afwijking van het gebruikelijke defecatiepatroon die korter dan veertien dagen bestaat; de frequentie en de hoeveelheid van de ontlasting zijn toegenomen en de ontlasting bevat meer water dan gewoonlijk.¹

Acute infectieuze gastro-enteritis is een ziektebeeld als gevolg van een ontsteking van het maagdarmkanaal, waarbij vrijwel altijd diarree optreedt. De ontsteking wordt veroorzaakt door een micro-organisme (bacterie, virus, parasiet) of een microbieel toxine.

Patiënten met verhoogd besmettingsgevaar voor anderen zijn patiënten met acute diarree:

- werkzaam in de levensmiddelen- of horecasector;
- belast met de beroepsmatige behandeling, verpleging of verzorging van andere personen;
- verblijvend in een instelling (kinderdagverblijf, verzorgingshuis en dergelijke) waar al twee of meer gevallen van acute diarree bekend zijn.

Dehydratie is de vermindering van de hoeveelheid lichaamsvocht, meestal

uitgedrukt in de procentuele afname van het lichaamsgewicht. De mate van dehydratie wordt geschat op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek. Dehydratie kan leiden tot ondervulling en elektrolytstoornissen,² met dorst, sufheid, zwakte, verwardheid, hypotensie en flauwvallen tot gevolg. Dehydratie gaat gepaard met een verhoogde mortaliteit.

Reizigersdiarree is een infectie van het maagdarmkanaal die ontstaat tijdens of direct na een reis. De infectie wordt veroorzaakt door een bacterie (meerderheid), virus of parasiet (minderheid). Vaak leidt de ontsteking tot diarree, misselijkheid, braken, (krampende) buikpijn en soms koorts.

Epidemiologie

Per jaar maken in Nederland ongeveer 4,5 miljoen personen een episode van gastro-enteritis door. Een klein deel van hen doet een beroep op de huisarts. Op grond van huisartsenregistraties wordt de incidentie van acute gastro-enteritis geschat op 11 per 1000 patiënten per jaar. In de leeftijdscategorie 0 tot 4 jaar is de incidentie het hoogst. Minder dan 1% van de aan de huisarts gepresenteerde gevallen van gastro-enteritis leidt tot een ziekenhuisopname. In Nederland overleden in 2010 160 mensen door diarree. Dit waren vooral ouderen: 93% was ouder dan 65 jaar, 70% ouder dan 80 jaar.³

Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd

afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkaafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

Belo JN, Bos ML, Brühl PhC, Lemmen WH, Pijpers MAM, Van den Donk M, Burgers JS, Bouma M, Loogman MCM. NHG-Standaard Acute diarree (derde herziening). Huisarts Wet 2014;57(9):462-71.

Deze standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd ten opzichte van de vorige versie: Brühl PhC, Lamers HJ, Van Dongen AM, Lemmen WH, Graafmans D, Jamin RH, Bouma M. NHG-Standaard Acute diarree (tweede herziening). Huisarts Wet 2007;50:103-13.

Pathofysiologie

Bij het ontstaan van diarree kunnen de volgende pathofysiologische mechanismen een rol spelen:

- actieve secretie van water en elektrolyten en/of ontstekingsvocht door de darmmucosa (zoals bij gastro-enteritis);
- een snelle darmassage (onder andere bij overmatig gebruik van contactlaxantia);
- aanwezigheid van osmotisch werkzame stoffen (zoals suikers);
- verminderd resorberend oppervlak (virale infecties).

Tijdens ernstige diarree blijft de gekoppelde opname van natrium en glucose door de darmmucosa bestaan. Water volgt passief de osmotische gradiënt die door het transcellulaire transport van deze stoffen ontstaat. Op dit mechanisme is de behandeling met *oral rehydration salts* (ORS) gebaseerd. De absorptie van geneesmiddelen kan verminderd zijn.

Er bestaat een verhoogd risico op dehydratie bij kinderen onder de 2 jaar, vooral bij kinderen onder de 3 maanden, en bij ouderen (> 70 jaar).⁴ Bij ouderen heeft dehydratie eerder cardio- of reovasculaire consequenties, vooral bij patiënten met hartfalen en/of nierinsufficiëntie.

Koorts, bloed in de ontlasting, zeer frequente waterdunne diarree en buikkrampen kunnen wijzen op de aanwezigheid van een pathogeen micro-organisme, met een ernstiger beloop van de ziekte (onder meer door beschadiging van het darmslijmvlies ten gevolge van een invasieve infectie).⁵

Etiologie

In Nederlands bevolkingsonderzoek wordt bij een derde van de patiënten met acute diarree een pathogeen micro-organisme in de ontlasting gevonden.⁶ Bij een ziekte duur van een week of korter worden in het algemeen vooral virale en bacteriële verwekkers gevonden, terwijl bij een langere ziekte duur vaker parasitaire verwekkers worden gezien.

Virale verwekkers

De meestvoorkomende virale verwekkers van acute diarree zijn norovirus-

sen, het rotavirus en bepaalde typen adenovirussen.⁶

Norovirussen zijn bij volwassenen de belangrijkste virale verwekkers; zij kunnen leiden tot uitbraken van virale gastro-enteritis.

Het rotavirus komt vooral voor bij jonge kinderen en ouderen met acute

diarree, en gaat dikwijls gepaard met frequent braken gedurende de eerste dagen.⁷ De diarree kan relatief lang aanhouden doordat de resorptie is afgenomen als gevolg van beschadiging van de darmwand. Er is een vaccin beschikbaar tegen het rotavirus. De Gezondheidsraad is anno 2014 nog in beraad of het vaccin tegen rotavirus zal worden

Abstract

Belo JN, Bos ML, Brühl PhC, Lemmen WH, Pijpers MAM, Van den Donk M, Burgers JS, Bouma M, Loogman MCM. NHG-Guideline Acute diarrhoea. Huisarts Wet 2014;57(9):462-71.

The Dutch College of General Practitioners (NHG) has revised the 2007 guideline 'Acute diarrhoea'. The revised guideline covers the diagnosis and management of acute infectious diarrhoea.

Background Acute diarrhoea is a common disease that is often caused by a virus and is usually self-limiting. In the Netherlands, approximately 4.5 million people a year experience an episode of gastroenteritis. The main complication of diarrhoea is dehydration, although this is rare in the Netherlands. Children younger than 2 years and patients older than 70 years are at increased risk of dehydration.

Some people with diarrhoea also have fever, bloody diarrhoea, abdominal pain, or cramping. These signs and symptoms can indicate the presence of a pathogenic microorganism and hence a more severe disease course. Immune compromised patients, patients with serious comorbidity, and people who have recently visited tropical countries are at higher risk of a complicated disease course.

Diagnosis The patient history will provide the general practitioner with an impression of the patient's general condition and fluid balance. If the patient is ill, at risk of dehydration or is dehydrated (frequent, watery diarrhoea with persistent vomiting, intense thirst, risk factors such as comorbidity or medication that increases the risk of dehydration), the GP should investigate the patient's overall clinical condition (fever, drowsiness) and look for indicators of dehydration, such as changes in respiratory pattern, capillary refill, and skin turgor. The more indicators of dehydration that are present, the greater the likelihood that the patient is severely dehydrated.

Stool testing, by polymerase chain reaction or culture, is rarely indicated, but should be considered in patients with persistent or high fever, or frequent, profuse watery diarrhoea, or bloody stools; in immune compromised patients; in patients with an increased risk of infecting others; and in patients with symptoms for more than 10 days.

Evaluation On the basis of available information and results, the GP should establish the diagnosis, listed in order of increasing seriousness, as uncomplicated acute diarrhoea; acute diarrhoea with an increased risk of dehydration (there is evidence of a negative fluid balance); acute diarrhoea with dehydration (negative fluid balance, one or more signs or symptoms of dehydration, and poor clinical condition); acute diarrhoea with general signs of serious illness or signs that the patient is at risk of a serious course; and acute diarrhoea as a result of causes other than gastroenteritis.

Management Patients who are not dehydrated should continue to eat their normal diet and breastfeeding should be continued in infants that are being breastfed. Patients should drink extra fluids.

Medications to reduce the frequency of diarrhoea, such as loperamide, can be prescribed to patients older than 8 years if symptoms are a hindrance. These medications are safe if there is no fever and the stools are not bloody. Oral rehydration salts are indicated if there is an increased risk of dehydration or if the patient is dehydrated. The patient should be seen after 3–4 hours, to evaluate recovery.

Treatment with antibiotics is seldom indicated and should only be considered in seriously ill patients, such as those with persistent or high fever, or blood in the stools. If the causative agent is not known, the first choice is azithromycin (500 mg once daily for 3 days), but if the causative agent has been identified, specific antibiotic therapy should be given. Protozoa are treated only if the signs and symptoms of diarrhoea are persistent and unacceptable to the patient.

Patients should be referred to the hospital if rehydration cannot be given at home, if rehydration has not led to improvement, if the patient's condition deteriorates, if the patient is seriously ill, if the patient is severely dehydrated (diminished consciousness or confusion, rapid, deep breathing), and if haemolytic uraemic syndrome is suspected, caused by *Escherichia coli*.

opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma.⁸

Sommige typen adenovirussen kunnen, vooral bij kinderen, een acute gastro-enteritis veroorzaken die qua verschijnselen vergelijkbaar is met die van een rotavirusinfectie.

Bacteriële verwekkers

De meest voorkomende bacteriële verwekkers van acute diarree zijn *Campylobacter*-soorten (met name *C. jejuni*); minder frequent voorkomende verwekkers zijn *Salmonella*-typen, *Shigella*- en *Yersinia*-stammen.⁶ Daarnaast zijn er verschillende *Escherichia coli*-bacteriën die diarree kunnen veroorzaken, zoals de enterotoxische *E. coli* (ETEC) en de enteroaggregatieve *E. coli* (EAEC). ETEC en EAEC zijn de meest voorkomende verwekkers van reizigersdiarree.⁹ De symptomen van deze infecties beginnen een dag of langer na inname van besmet voedsel of drinken. De afgelopen jaren zijn er in Nederland ook een aantal uitbraken geweest van de enterohemorragische colibacterie (EHEC), die ook wel shigatoxineproducerende *E. coli* (STEC) wordt genoemd. Besmetting met EHEC geeft diarree en gaat in ongeveer de helft van de gevallen gepaard met een hemorragische colitis. Dat kan in een minderheid van de patiënten (minder dan 10%) leiden tot een levensbedreigende aandoening zoals het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS), waarbij hemolytische anemie, trombocytopenie en acute nierinsufficiëntie optreden.

Tot de zeldzamere oorzaken van diarree behoort de toxineproducerende bacterie *Clostridium difficile*.⁶ Kolonisatie met deze bacterie komt vooral voor in ziekenhuizen, maar ook wel daarbuiten. Risicofactoren voor kolonisatie zijn hoge leeftijd, ernstige ziekte en maagzuurremming. Een behandeling met antibiotica kan tot drie maanden na de behandeling klachten uitlokken.

Bij voedselvergiftiging zijn het de toxinen van bacteriën als *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens* en *Bacillus cereus* die een vorm van acute gastro-enteritis veroorzaken. De klachten (vooral misselijkheid en braken) beginnen binnen enkele uren na het eten van besmet

voedsel en zijn over het algemeen binnen 24 uur voorbij. Bronnen van deze verwekkers zijn schaaaldieren, kip, rundvlees, melk en salades.¹⁰

Parasieten

Parasieten zijn minder vaak voorkomende verwekkers van acute diarree. Protozoa zijn als oorzaak te overwegen naarmate de diarree langer duurt (> 10 dagen).¹¹

Giardia lamblia (giardiasis) komt in Nederland het vaakst voor, vooral bij kinderen en hun ouders/verzorgers. De infectie wordt opgelopen via feco-orale besmetting, direct of indirect. Transmissie vindt plaats via het drinken van of zwemmen in met *Giardia*-cysten besmet water, het eten van besmet voedsel of direct van mens op mens.

De belangrijkste risicofactor voor het oplopen van een infectie met *Entamoeba histolytica* is verblijf in de (sub)tropen of het Middellandse Zeegebied.¹²

Cryptosporidium (cryptosporidiose) komt voor in oppervlaktewater of zwembadwater en wordt opgelopen via feco-orale besmetting. De infectie kan tot klachten leiden, maar is in principe zelflimiterend. De klachten kunnen echter wel twee tot drie weken aanhouden. Bij jonge kinderen en immunogecompromitteerde patiënten kan het klinische beeld heftiger zijn en kunnen de klachten persisteren.¹¹

Infecties met *Cystoisospora belli* ontstaan door inname van besmet voedsel of water (met oöcysten), vaak na bezoek aan de (sub)tropen. Een infectie gaat gepaard met koorts, buikpijn en waterige diarree, wat weken tot maanden kan duren. Infecties bij immunogecompromitteerden zijn vaak niet zelflimiterend en lijken op cryptosporidiose.¹¹

Cyclospora cayatanensis-cysten worden eveneens voornamelijk door besmet voedsel en water overgebracht. Zij komen wereldwijd voor, in Nederland vooral bij reizigers. Patiënten presenteren zich met waterige diarree. Verder komen misselijkheid, buikkrampen en verminderde eetlust voor. De infectie kan een paar dagen tot langer dan een maand aanhouden.¹¹

Dientamoeba fragilis komt vaak voor

in de algemene populatie; de pathogeniciteit staat ter discussie. Om die reden wordt *Dientamoeba fragilis* alleen als oorzaak van de klachten aangemerkt indien er sprake is van persisterende buikpijn en diarree (met name bij kinderen), de protozoa bij fecesonderzoek zijn aangetoond en er geen andere verklaring voor de klachten is.¹³

Blastocystis spp. komen vaak voor in de algemene populatie en zijn niet bevestigd als pathogeen.¹⁴

Wormen geven vrijwel nooit aanleiding tot acute diarree.

Andere oorzaken

Andere oorzaken van acute diarree kunnen zijn: geneesmiddelen waarmee kortgeleden begonnen is (bijwerking, intoxicatie of misbruik) of aandoeningen als acute appendicitis, diverticulitis/colitis, prikkelbare darmsyndroom, obstipatie met paradoxale diarree als gevolg, luchtweginfecties bij kinderen, lactose-intolerantie (primaire of secundaire) en overmatig gebruik van suikers of kunstmatige zoetstoffen (bijvoorbeeld appelsap of light-producten).¹⁵

RICHTLIJNEN DIAGNOSTIEK

Anamnese (telefonisch of tijdens consult)

De huisarts, de praktijkassistente of de huisartsenpost gaat de volgende punten na.

Algemene ziekteverschijnselen of ziekteverschijnselen wijzend op ernstiger beloop:⁵

- mate van ziekzijn (ADL-activiteiten, eetlust, alertheid);
- koorts;
- bloed bij de ontlasting;
- buikkrampen/buikpijn continu.

(Risico op) dehydratie:¹⁶

- leeftijd van de patiënt (bij kinderen jonger dan 2 jaar en ouderen boven de 70 jaar is de kans op dehydratie groter);
- ontlasting: hoe vaak, consistentie, hoe lang;
- koorts: aanwezig, hoe hoog, hoeveel dagen;
- braken: aanhoudend (houdt langer dan enkele uren niets binnen);
- vochtopname: hoeveel tijdens en voorafgaand aan de diarreeperiode;

- opvallende dorst;
- bij kinderen en ouderen: sufheid of verwardheid;
- bij ouderen: (neiging tot) flauwvallen of duizeligheid;
- urineproductie (bij niet zindelijke kinderen vaak niet betrouwbaar).

Risicofactoren voor een ernstiger beloop:

- comorbiditeit (zoals diabetes mellitus, hartfalen, nierinsufficiëntie of immuuncompromitterende aandoeningen);
- behandelingen (zoals glucocorticosteroiden, cytostatica, andere immuunsuppressiva, HIV-infectie, auto-immuunziekten, status na splenectomie of beenmergtransplantatie).¹⁷

Mogelijk verband met:

- recent verblijf in (sub)tropen;
- genuttigd voedsel of drinken;
- andere personen met acute diarree in de omgeving;
- ziekenhuisname.

Verhoogd besmettingsgevaar voor anderen:

- werk in de voedselbereiding, verpleging of verzorging;
- verblijf in een kinderdagverblijf, verzorgingstehuis of andere instelling waar al twee of meer gevallen van diarree zijn.

Medicatie:

- gebruik van medicatie (met het oog op het zo nodig stoppen of aanpassen van de dosering of andere aanvullende maatregelen);¹⁸
- recente start met medicatie (bijwerkingen, overdosering, misbruik), recent gebruik van antibiotica;¹⁵
- gebruik van ORS en/of loperamide.

Zo nodig besteedt de huisarts, met name bij kinderen en ouderen, aandacht aan klachten van obstipatie (paradoxale diarree).

Overwegingen

Als er geen sprake is van algemene ziekteverschijnselen (koorts, bloed bij de ontlasting, aanhoudende buikpijn) en

er geen aanwijzingen zijn voor dehydratie, dan kan worden volstaan met telefonische voorlichting en advies. Hierbij wordt rekening gehouden met de leeftijd, comorbiditeit en het geneesmiddelengebruik van de patiënt.

De huisarts ziet de patiënt in elk geval nog dezelfde dag als er één of meer aanwijzingen zijn voor (dreigende) *dehydratie*:

- meer dan zesmaal per dag waterdunne diarree gedurende drie dagen of langer (bij patiënten jonger dan 2 jaar of ouder dan 70 jaar: één dag of langer);¹⁹
- diarree en koorts gedurende drie dagen of langer (bij patiënten jonger dan 2 jaar of ouder dan 70 jaar: één dag of langer);
- waterdunne, frequente diarree met aanhoudend braken én een minimale vochtopname, opvallende dorst.

Naarmate er sterkere aanwijzingen zijn voor *ernstige dehydratie* (sufheid, verwardheid, neiging tot flauwvallen) dient de patiënt eerder gezien te worden; dit geldt zeker voor risicogroepen zoals jonge kinderen en ouderen. Het geldt in het bijzonder voor ouderen die door comorbiditeit (hartfalen, verminderde nierfunctie), al dan niet in combinatie met medicatiegebruik (diuretica, RAS-remmers, digoxine, NSAID's, SSRI's, anti-epileptica, lithium), meer risico lopen op dehydratie en verdere verslechtering van de nierfunctie, elektrolytstoornissen of intoxicatie.²

Patiënten met klachten die mogelijk kunnen wijzen op een *andere (ernstige) oorzaak* van de diarree, zoals aanhoudende buikpijn (wat kan passen bij appendicitis of diverticulitis), worden nog dezelfde dag door de huisarts gezien.

Lichamelijk onderzoek

De uitgebreidheid van het lichamelijk onderzoek hangt af van de anamnese en de klinische toestand van de patiënt.

De huisarts verricht het volgende onderzoek:

- beoordeling van de algemene toestand en mate van ziekzijn, waaronder aanwezigheid van koorts, sufheid, verwardheid, (neiging tot) flauwvallen;

- (zo nodig) ademhaling, pols en bloeddruk;
- (zo nodig) beoordeling van het abdomen (in elk geval bij klachten die mogelijk wijzen op een andere ernstige oorzaak van de diarree).

Bij kinderen let de huisarts op tekenen van *dehydratie*²⁰ door te kijken naar ademhalingspatroon, capillaire refill en turgor van de buikhuid. Aanvullende informatie kan worden verkregen door te letten op ingezonken ogen, droge slijmvliezen, koude extremiteiten, zwakke pols, afwezigheid van tranen, versnelde hartslag en een ingezonken fontanel.

De kans op dehydratie neemt toe naarmate meer symptomen positief zijn. Een capillaire refill > 1,5-2 seconden wijst bij kinderen op dehydratie.

Vochtige slijmvliezen en een goede algehele toestand pleiten tegen dehydratie.

Aanvullend onderzoek

De huisarts is terughoudend met het aanvragen van fecesonderzoek, omdat de uitslag zelden consequenties heeft voor het beleid.²¹

Indien fecesonderzoek wordt aangevraagd, gaat de huisarts na welk micro-organisme de verwekker kan zijn (klinisch beeld, buitenlandbezoek, antibioticagebruik) en stemt de diagnostiek daarop af.

De huisarts noteert de achtergrondinformatie op het laboratoriumaanvraagformulier (zie ook *Fecesonderzoek naar bacteriële verwekkers* en *Fecesonderzoek naar protozoa*).

Bij een uitbraak van diarree is overleg met de GGD aangewezen.

Fecesonderzoek wordt aangevraagd in de volgende situaties:

- bij zieke patiënten met aanhoudende of hoge koorts, frequente waterdunne diarree, of bloed bij de ontlasting, zodat bij een eventuele opname of behandeling met antibiotica de verwekker eerder bekend is;
- bij immuungecompromitteerde patiënten, zodat zo nodig een specifieke behandeling kan worden ingezet;
- bij patiënten met een verhoogd be-

smettingsgevaar voor anderen, wanneer naar het oordeel van de huisarts gevaar voor verspreiding van de infectie aanwezig is (zie **[kader Meldingsplicht]**).²²

- eventueel bij persisterende klachten (langer dan tien dagen).

Fecesonderzoek naar bacteriële verwekkers

Fecesonderzoek naar bacteriën dient in elk geval gericht te zijn op *Campylobacter* en *Salmonella*.

Onderzoek naar *Escherichia coli* wordt niet aanbevolen bij acute diarree, tenzij er sprake is van bloederige diarree. Dan wordt onderzoek naar EHEC (of STEC) ingezet.

Onderzoek naar *Shigella* wordt vooral aanbevolen bij diarree na verblijf in de (sub)tropen.

Onderzoek naar *Yersinia* wordt niet aanbevolen, tenzij er aanhoudende buikpijn en/of diarree in combinatie met gewrichtsklachten bestaat.

Bij diarree na ziekenhuisopname en antibioticagebruik in de voorafgaande drie maanden kan onderzoek naar *Clostridium difficile* worden overwogen.

Fecesonderzoek naar protozoa

Bij een diarreeduur van meer dan 10 dagen kan ook onderzoek op protozoa worden aangevraagd.

Dit onderzoek dient in eerste instantie gericht te zijn op *Giardia lamblia*.

Het fecesonderzoek wordt uitgebreid met onderzoek naar *Entamoeba histolytica* na verblijf in de (sub)tropen.

Het wordt afgeraden om routinematig fecesonderzoek te doen naar *Dientamoeba fragilis* of *Blastocystis* spp. gezien de twijfelachtige pathogeniciteit.^{13,14}

Bij aanhoudende klachten van diarree overweegt de huisarts om (in tweede instantie) meer uitgebreid parasitologisch fecesonderzoek te laten verrichten, zo nodig in overleg met de tweede lijn en afgestemd op de situatie van de patiënt. Bij kinderen met persisterende klachten van buikpijn én diarree kan dan bijvoorbeeld alsnog diagnostiek naar *Dientamoeba fragilis* worden gedaan.^{13,23}

Onderzoek gericht op de aanwezigheid van virussen wordt niet aanbevo-

len in de huisartsenpraktijk omdat het geen gevolgen heeft voor het beleid. Voor patiënten in zorginstellingen en kinderdagverblijven gelden andere richtlijnen en is bij een uitbraak overleg met de GGD gewenst.

Type onderzoek

Voor fecesonderzoek zijn er verschillende soorten diagnostiek mogelijk.

Conventioneel onderzoek bestaat voor bacteriën uit de feceskweek en voor protozoa uit microscopisch onderzoek op verse of gefixeerde feces, zoals de *triple feces test* (TFT) en immunologisch onderzoek met behulp van *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA). DNA-diagnostiek met behulp van de polymerasekettingreactie (PCR) is in diverse laboratoria eveneens beschikbaar voor een groot aantal bacteriën en parasieten.

PCR-onderzoek naar DNA-materiaal van een micro-organisme is sneller en gevoeliger dan conventioneel onderzoek met feceskweek of TFT, maar heeft als nadeel dat die organismen worden gemist waarvan geen DNA-diagnostiek verricht is of waarbij detectie door microscopisch onderzoek van belang is. Bovendien kan met PCR geen resistentiepatroon worden bepaald van een eventueel gevonden bacterie en zal bij een positieve uitslag, indien klinisch relevant, alsnog een feceskweek nodig zijn om het resistentiepatroon vast te stellen. Deze kan dan worden uitgevoerd met de reeds aangeleverde feces waarop de PCR-diagnostiek is gedaan.²⁴

Een nadeel van conventioneel onderzoek (feceskweek of TFT) is dat het meer kans geeft op een fout-negatieve uitslag dan PCR.²⁵

De toegepaste technieken voor fecesonderzoek verschillen per laboratorium. PCR is nog volop in ontwikkeling en wordt nog niet in ieder laboratorium toegepast. Mede hierom is het lastig een concreet advies te formuleren. Laboratoria die de PCR-diagnostiek toepassen, maken veelal gebruik van multiplex PCR, een techniek waarmee naar meerdere verwekkers tegelijk kan worden gezocht.

De aanvragend huisarts dient zich ervan te vergewissen over welke tech-

nieken het laboratorium beschikt waar de feces naar verzonden wordt, omdat de wijze van testen de kans op fout-positieve dan wel fout-negatieve waarden beïnvloedt.

Indien PCR beschikbaar is, dan heeft deze diagnostiek, gezien de betere test-eigenschappen, de voorkeur bij de hierboven genoemde patiëntengroepen (patiënten die ziek zijn, die immuun-gecompromitteerd zijn, die verhoogd besmettingsgevaar opleveren of die persisterende klachten hebben).

Evaluatie

De huisarts komt tot een van de volgende conclusies of diagnoses (in volgorde van voorkomen).

Ongecompliceerde acute diarree. Hiervan is sprake als er geen bijkomende algemene ziekteverschijnselen zijn (koorts en bloed bij de ontlasting, ernstig ziekzijn, aanhoudende of hevige buikpijn) en geen aanwijzingen voor (een verhoogd risico op) dehydratie.

Acute diarree met een verhoogd risico op dehydratie. Hiervan is sprake als het lichamelijk onderzoek (nog) geen aanwijzingen oplevert voor dehydratie, terwijl er wel aanwijzingen zijn voor een negatieve vochtbalans, zoals waterdunne, frequente diarree met aanhoudend braken in combinatie met minimale vocht-opname, opvallende dorst of een hoge omgevingstemperatuur, of met risicofactoren zoals comorbiditeit of medicatie die de kans op dehydratie verhogen (een normale urineproductie pleit tegen dehydratie).

Acute diarree met dehydratie. Hiervan is sprake als er aanwijzingen zijn voor een negatieve vochtbalans en lichamelijk onderzoek bovendien één of meer aanwijzingen voor dehydratie oplevert (met name een verlengde capillaire refill bij kinderen en de totale klinische indruk). Er is sprake van *ernstige dehydratie* indien de dehydratie gepaard gaat met sufheid, verwardheid, verminderd bewustzijn, diep en snel ademhalen of ernstige hypotensie (bij ouderen) of tachycardie (zie Consultatie/verwijzing).

Acute diarree met algemene ziekteverschijnselen of verhoogd risico op een ernstig beloop. Bij algemene ziekteverschijnselen maakt

de huisarts een inschatting van de ernst van de situatie op grond van mate van ziekzijn, leeftijd, comorbiditeit, immunusstatus en medicatie van de patiënt. Een slechte klinische toestand kan wijzen op dehydratie, op een ernstige infectie of op een andere aandoening dan een banale gastro-enteritis (zie *Consultatie/verwijzing*).

Acute diarree ten gevolge van andere (ernstige) oorzaken dan een gastro-enteritis. Aanhoudende of heftige buikpijn pleit voor andere oorzaken dan een gastro-enteritis (belangrijkste oorzaak: appendicitis). Bloed en slijm in de ontlasting kunnen ook het eerste symptoom zijn van een inflammatoire darmziekte. Differentiaaldiagnostisch denkt de huisarts verder aan medicatie waarmee kortgeleden begonnen is (bijwerkingen, intoxicatie, misbruik) of aan aandoeningen zoals diverticulitis, prikkelbaredarmsyndroom, obstipatie met paradoxale diarree, luchtweginfecties bij kinderen, lactose-intolerantie (primair of secundair) en overmatig gebruik van suikers of kunstmatige zoetstoffen (appelsap of light-producten).

RICHTLIJNEN BELEID

Voorlichting en advies

Bij *ongecomplieerde acute diarree* volstaat de huisarts met het geven van voorlichting en advies. Wanneer uit de hulpvraag angst voor dehydratie of bezorgdheid blijkt zonder dat er verhoogd risico op dehydratie bestaat, is geruststelling het belangrijkste doel van de voorlichting. Een controleafspraak bij een patiënt met *ongecomplieerde acute diarree* is niet nodig.

Geef voorlichting over de volgende punten.

Beloop. Het merendeel van de acute infectieuze diarree wordt veroorzaakt door virussen en gaat vanzelf over. Het natuurlijk beloop is meestal gunstig; na 10 dagen is 90% klachtenvrij, de gemiddelde genezingsduur is 4 tot 7 dagen; dehydratie komt zelden voor.

Eten. De patiënt mag eten waar hij trek in heeft en wat goed valt. Opname van voldoende calorieën verbetert het welbevinden; de darm is zelfs bij heftige waterdunne diarree in staat de helft van

de aangeboden calorieën op te nemen. Bij buikkrampen is het raadzaam kleine porties te eten.

Drinken. Meer dan normaal drinken in kleine hoeveelheden is, ook bij braken, noodzakelijk. Vaak en in kleine beetjes vocht toedienen kan arbeidsintensief zijn. Wanneer er geen sprake is van (dreigende) dehydratie kan worden volstaan met extra toedienen van vocht (onder andere water, thee en bouillon). Ook bij een patiënt die braakt, wordt een belangrijk deel van het toegediende vocht geabsorbeerd. Eventuele borst- of flesvoeding wordt voortgezet; er is geen reden om te verdunnen.²⁶ Wanneer patiënten, uitgezonderd zuigelingen, langer dan zeven dagen diarree of herhaaldelijk diarree hebben, bestaat er mogelijk tijdelijke intolerantie voor lactose. Absoluut vermijden van lactose of andere suikers is niet nodig, maar tijdelijke beperking van bijvoorbeeld melk is aan te raden. Bij aanhoudende diarree is daarnaast beperking van vruchtensappen, vooral appelsap, frisdranken en light-producten aan te raden, omdat overmatig gebruik of beperkte opname van deze producten kan leiden tot osmotische diarree, vooral op de peuterleeftijd.²⁷

Hygiëne. Adviseer om de handen goed te wassen na toiletgebruik, voor het eten en na de verzorging van kinderen met diarree, en om bekken, speelgoed, bestek en keukengereedschap regelmatig huishoudelijk te reinigen. Luiers moeten frequent worden verwisseld. Toilet en aanrecht dienen extra goed te worden schoongehouden. Adviseer de patiënt een eigen toilet te laten gebruiken als dat mogelijk is.

Onderhoudsmedicatie. Bij braken binnen vier uur na inname van medicatie of bij hevige diarree is er een kans op onvolledige absorptie. Houd rekening met verminderde absorptie van bijvoorbeeld orale anticonceptiva, anti-epileptica, lithium en digoxine. Bij patiënten die anticoagulantia gebruiken, kan door onvoldoende opname van vitamine K in geval van diarree een verlengde stollingstijd optreden; bij patiënten die lithium gebruiken, kan ten gevolge van dehydratie een te hoge lithiumconcentratie ontstaan. Laat zo nodig in het laboratorium de medicatiepiegels respectievelijk de INR bepalen. Overweeg om antihypertensiva tijdelijk te staken, vanwege het risico op hypotensie. Overweeg ook om medicatie die hyperkaliëmie bevordert te minderen of te staken (voorbeelden hiervan zijn RAS-remmers of kaliumsparende diuretica). Wees bedacht op het ontstaan van lactaatacidose en/of hypoglykemie bij patiënten die orale bloedglucoseverlagende middelen (metformine en sulfonylureumderivaten) gebruiken.

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kan de huisarts de patiënt of de ouders/verzorgers van jonge patiënten verwijzen naar de informatie over acute diarree op de NHG-publiekswaarsite www.thuisarts.nl, of de betreffende tekst (voorheen NHG-Patiëntenbrief) meegeven via het HIS. Deze patiënteninformatie is gebaseerd op de NHG-Standaard.

Medicamenteuze behandeling
Bij acute diarree is medicamenteuze behandeling in de meeste gevallen niet

Meldingsplicht

- De volgende ziekten die gepaard kunnen gaan met diarree dienen binnen 24 uur nadat ze zijn vastgesteld in het laboratorium bij de GGD te worden gemeld: bacillaire dysenterie (shigellose), botulisme, buiktyfus, cholera, hepatitis A, EHEC, listeriose, paratyfus A, B en C; acute voedselvergiftiging en voedselinfectie (na het stellen van de diagnose). Gewoonlijk wordt deze melding door het laboratorium gedaan.
- Als een voedselinfectie optreedt bij twee of meer patiënten en er een onderlinge relatie is die wijst op voedsel als bron meldt de huisarts dit bij de GGD, aangezien het nodig is potentieel besmette voedselbronnen op te sporen en uit de handel te nemen. De onderlinge relatie kan blijken uit een opvallende overeenkomst in klinisch beeld, tijdstip of verwekker (bijvoorbeeld hetzelfde subtype).²⁸
- Het beleid bij patiënten met een verhoogd besmettingsgevaar voor anderen is sterk afhankelijk van de aard van hun werk- of verblijfssituatie. Uniforme richtlijnen voor de te nemen maatregelen zijn niet te geven. Adviseer in ieder geval personen die werkzaam zijn in de levensmiddelen- en horecasector of die beroepsmatig anderen behandelen, verzorgen of verplegen, contact met voedsel en drinken in de werksituatie te vermijden en de bedrijfsarts te raadplegen voor eventuele aanpassing van de werkzaamheden.
- Als bij het laboratoriumonderzoek *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, EHEC/STEC of norovirus wordt aangetroffen, overlegt de huisarts zo nodig met de GGD over de consequenties van deze uitslag voor het werk of verblijf van de betreffende patiënten, en over een eventuele herhaling van het onderzoek om vast te stellen dat de infectie is verdwenen. Dit geldt ook voor kinderen die een kinderdagverblijf of peuterspeelzaal bezoeken.

nodig. Behandeling in de vorm van ORS is aangewezen bij dehydratie of een verhoogd risico op dehydratie (aanwijzingen voor veel vochtverlies, grofweg meer dan viermaal per dag braken en/of meer dan zesmaal per dag diarree), en in de onderhoudsfase na rehydratie.

ORS

Bij dehydratie of een verhoogd risico daarop is ambulante behandeling goed mogelijk. ORS is eerste keus in de behandeling en is veilig en effectief.^{29,30} De eerste uren zijn cruciaal voor het herstel. ORS bekort de duur van de diarree niet.

Verhoogd risico op dehydratie

- Geef ORS in de volgende dosering zolang de ontlasting waterdun is:
 - kinderen t/m 6 jaar: 10 ml/kg ORS na elke waterdunne ontlasting;
 - kinderen ouder dan 6 jaar en volwassenen: tot 300 ml ORS na elke waterdunne ontlasting.
- Instrueer de patiënt of verzorger telefonisch contact op te nemen bij verslechtering van het klinische beeld.

Dehydratie

- Geef ORS in de volgende dosering: kinderen en volwassenen 15-25 ml/kg per uur gedurende 4 uur; beoordeel hierna opnieuw en maak nieuw beleid.
- Bij dehydratie moet de vochtbalans vlot (binnen 4 uur) worden hersteld. Leg de verzorger uit dat rehydratie met ORS een nauwkeurige en intensieve bezigheid is. Beoordeel of patiënt en verzorger thuisbehandeling aankunnen. De verzorger dient om de paar minuten een klein slokje ORS te geven, zo nodig met een lepeltje of een speen. Om verslikken te voorkomen gebeurt dit in half zittende houding. Een gedehydrateerde patiënt is dorstig en drinkt de ORS waarschijnlijk goed. Braken is geen reden om niet te beginnen met orale rehydratie; ORS wordt zeer snel opgenomen en netto neemt de patiënt altijd meer op dan hij uitbraakt. Indien het braken is afgenomen kan de hoeveelheid ORS per keer langzamerhand vergroot worden en de frequentie verlaagd.
- Controleer bij dehydratie na ongeveer

vier uur de vochtopname en de lichamelijke toestand. Als de klinische toestand duidelijk verbeterd is, is de rehydratie geslaagd. Volg hierna het beleid bij verhoogd risico op dehydratie. Indien de klinische toestand na vier uur rehydratie niet duidelijk verbeterd is, verwijst de huisarts naar de tweede lijn.

Geef duidelijke voorlichting over de wijze van bereiden van ORS (die per merk kan verschillen) en geef aan dat de aanwijzingen op de verpakking goed moeten worden opgevolgd. Adviseer uitsluitend kant-en-klare ORS-drink, poeder of bruistabletten om ORS te maken; de aanbevolen osmolariteit van deze producten ligt, in navolging van het WHO-advies, rond de 245 mmol/l. Ontraad het zelf produceren van ORS uit glucose, zout en water, omdat dit tot fouten in de samenstelling kan leiden, waardoor het gebruik schadelijk kan zijn.

Raad het gebruik van sportdrink of frisdrank af.³¹

Geef aan dat de patiënt naast ORS naar behoefte voedsel en andere dranken kan nemen (zie *Voorlichting en advies*). ORS moet apart worden ingenomen; de oplossing mag niet worden vermengd met voedsel of met andere dranken.

Loperamide

In situaties waarin diarree om praktische redenen als te hinderlijk wordt ervaren (langdurige busreizen, dringende werkzaamheden) kan de huisarts eventueel loperamide voorschrijven. Dit middel vermindert bij volwassenen en kinderen de duur en de frequentie van de diarree.³²

Het gebruik van loperamide bij kinderen onder de 8 jaar wordt afgeraden vanwege de kans op obstipatie en (sub) ileus. (Kleine) kinderen zijn hier gevoeliger voor, evenals voor centrale bijwerkingen zoals lethargie. Absolute contra-indicaties zijn: leeftijd onder de 3 jaar, koorts, bloederige diarree, aanhoudende diarree na het gebruik van een breedspectrumantibioticum en zwanerschap.³²

Dosering voor volwassenen: eerste

dosis 2 tabletten van 2 mg loperamide. Vervolgens gedurende maximaal 48 uur om de 2 uur 2 mg (maximaal 16 mg/dag) zolang er waterdunne diarree is. Dosering voor kinderen van 8 jaar en ouder: zie het kinderformularium (www.kinderformularium.nl).

Andere diarree remmers

Adviseer bij acute diarree bij voorkeur geen stoppende middelen, zoals geactiveerde kool.

Ook looizuurbevattende middelen zoals tannalbumine worden ontraden.³³

Probiotica worden niet aangeraden ter behandeling van acute diarree, ter preventie van met antibioticagebruik geassocieerde diarree of ter preventie van reizigersdiarree.³⁴

Het gebruik van anti-emetica om het braken tegen te gaan wordt ontraden, omdat deze symptomatische behandeling geen toegevoegde waarde heeft voor het herstel en bij kinderen en ouderen ernstige bijwerkingen kan hebben.³⁵

Antibiotica in het algemeen

Het gebruik van antimicrobiële middelen bij acute infectieuze diarree zonder bijkomende ziekteverschijnselen wordt ontraden, omdat deze vorm van diarree bij gezonde individuen meestal een gunstig beloop heeft en antibiotica dus geen toegevoegde waarde hebben. Daarnaast kunnen de middelen bijwerkingen hebben en in sommige gevallen (bijvoorbeeld bij een *Salmonella*-infectie) zelfs dragerschap in de hand werken.

Alleen bij algemene ziekteverschijnselen (aanhoudende of hoge koorts en bloed bij de ontlasting) of bij immunogecompromitteerde patiënten overweegt de huisarts om naast ORS ook antibiotica te geven.

- Behandeling tegen niet-pathogene protozoa is niet noodzakelijk.
- Bij een onbekende verwekker geeft de huisarts, eventueel na overleg met de microbioloog of internist-infectioloog, aan volwassen patiënten zo nodig azitromycine 1 tablet 500 mg 1 dd gedurende 3 dagen;³⁶
- Indien de resultaten van het fecesonderzoek bekend zijn, geeft de huisarts indien nodig gericht antibiotica op

Tabel 1 Antibiotische behandeling van acute infectieuze diarree met een bacteriële verwekker

Verwekker	Behandeladviezen	Antibiotica* (1e, 2e, 3e keus)	Contra-indicaties/interacties
<i>Campylobacter</i> spp.	Geen behandeling, tenzij ernstige infectie of immuungecompromitteerde patiënt; dan zo vroeg mogelijk behandelen	Azitromycine 500 mg 1 dd gedurende 3 dagen	Cave mogelijke verlenging QT-tijd en verhoging digoxinespiegel
<i>Salmonella</i> spp. (non-typhi)	Geen behandeling, tenzij ernstige infectie of endovasculair kunstmateriaal in situ of immuungecompromitteerde patiënt; Antibiotica prolongeren mogelijk fecesdragerschap, doen de relapsfrequentie toenemen en vergroten de kans op resistentie	1. Ciprofloxacin 500 mg 2 dd gedurende 7 dagen 2. Cotrimoxazol 960 mg 2 dd gedurende 7 dagen Bij endovasculair kunstmateriaal in situ of immuungecompromitteerde patiënt: behandelen gedurende 14 dagen	Cotrimoxazol en ciprofloxacin: halveer dosis bij eGFR < 30 ml/min Cotrimoxazol: niet combineren met methotrexaat (toxiciteit) of cumarinederivaat (ernstige verstoring antistollingsniveau)
<i>Shigella</i> spp.	Geen behandeling, tenzij ernstige infectie	1. Ciprofloxacin eenmalig 1000 mg 2. Azitromycine 500 mg 1 dd gedurende 3 dagen 3. Cotrimoxazol 960 mg 2 dd gedurende 3 dagen, (bij bewezen gevoeligheid) Bij immuungecompromitteerde patiënt: ciprofloxacin 500 mg 2 dd gedurende 7-10 dagen	Cotrimoxazol en ciprofloxacin: halveer dosis bij eGFR < 30 ml/min Cotrimoxazol: niet combineren met methotrexaat (toxiciteit) of cumarinederivaat (ernstige verstoring antistollingsniveau) Azitromycine: cave mogelijke verlenging QT-tijd en verhoging digoxinespiegel
<i>Yersinia</i> spp.	Geen behandeling, tenzij complicaties zoals gewrichtsklachten of erythema nodosum of bij immuungecompromitteerde patiënt	1. Ciprofloxacin 500 mg 2 dd gedurende 5 dagen 2. Cotrimoxazol 960 mg 2 dd gedurende 5 dagen	Cotrimoxazol en ciprofloxacin: halveer dosis bij eGFR < 30 ml/min Cotrimoxazol: niet combineren met methotrexaat (toxiciteit) of cumarinederivaat (ernstige verstoring antistollingsniveau)
EHEC/STEC	Antibiotica en diarreeremmers zijn gecontraïndiceerd; antibiotica zijn niet effectief Volg de patiënt, overleg zo nodig met de tweede lijn en verwijs bij vermoeden van HUS		
ETEC	Geen behandeling, tenzij ernstige infectie	1. Cotrimoxazol 960 mg 2 dd gedurende 5 dagen 2. Ciprofloxacin 500 mg 2 dd gedurende 5 dagen	Cotrimoxazol en ciprofloxacin: halveer dosis bij eGFR < 30 ml/min Cotrimoxazol: niet combineren met methotrexaat (toxiciteit) of cumarinederivaat (ernstige verstoring antistollingsniveau)

* Alleen doseringen voor volwassenen. Voor kinderen: zie het kinderformularium (www.kinderformularium.nl).

geleide van de uitslag en de resistentiebepaling (zie [tabel 1] en [tabel 2]). De behandeladviezen per verwekker (bacteriën of protozoa) zijn gebaseerd op de Richtlijn antimicrobiële therapie voor acute infectieuze diarree van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Deze NHG-Standaard wijkt daarvan af voor wat betreft de behandeling van *Dientamoeba fragilis*.

Reizigersdiarree

De oorzaken van reizigersdiarree zijn, net als bij acute diarree in Nederland, veelal bacteriën. Vooral *Escherichia coli*-soorten zoals ETEC en EAEC komen vaak voor. Ook bij reizigersdiarree is preventie van dehydratie het hoofddoel.

Geef patiënten met vragen over reizigersdiarree informatie over de risicogebieden, hygiënische maatregelen en

veilig voedsel (zie ook www.thuisarts.nl).

Adviseer reizigers naar gebieden met een licht verhoogd risico op ernstiger vormen van diarree (Zuid-Europa, deel Caraïbisch gebied) ORS mee te nemen.

Overweeg aan reizigers naar landen met een sterk verhoogd risico op ernstiger vormen van diarree (Zuid- en Midden-Amerika, Afrika, Midden-Oosten, Azië) en aan reizigers met belangrijke comorbiditeit die een verblijf onder primitieve omstandigheden plannen naast ORS een antibioticum en eventueel loperamide mee te geven. Daarbij moeten nadelen zoals het ontwikkelen van snelle resistentie worden afgewogen tegen de belangen en omstandigheden van de patiënt. Anno 2014 gaat de voorkeur uit naar ciprofloxacin 500 mg 2 dd oraal gedurende 3 dagen of 1000 mg eenmalig oraal. Overleg zo nodig (bij-

voorbeeld bij reizen naar Zuidoost-Azië en het Indiase subcontinent) met de GGD of met het Landelijk Coördinatiecentrum Reizigersadviesing (LCR) over de keuze van het antibioticum, want de voorkeur voor een bepaald antibioticum kan afhankelijk zijn van de lokale epidemiologie en resistentiepatronen zijn aan verandering onderhevig.³⁸

Instrueer de patiënt alleen antibiotica te gebruiken bij ernstige ziekteverschijnselen (algemeen ziekzijn, waterdunne frequente diarree in combinatie met heftig braken, koorts of bloed bij de ontlasting). In een dergelijke situatie is loperamide gecontraïndiceerd.

CONSULTATIE/VERWIJZING

Indicaties voor consultatie of verwijzing zijn:

- ernstig algemeen ziekzijn;

Tabel 2 Antibiotische behandeling van acute infectieuze diarree met een protozoaire verwekker³⁷

Verwekker	Behandeladviezen	Antibioticum*	Contra-indicaties/interacties
<i>Giardia lamblia</i>	Symptoomloos dragerschap komt veel voor en heeft geen behandeling Behandeling is vooral aangewezen bij langdurige klachten Soms is herhalen van de kuur noodzakelijk	Metronidazol 4 tabl 500 mg 1 dd gedurende minimaal 3 dagen kinderen 1 maand-18 jaar: ■ oraal 50 mg/kg per dag in 1 dosis, gedurende 3 dagen ■ alternatief behandelingschema: oraal 15-20 mg/kg per dag in 3 doses, gedurende 7-10 dagen	Metronidazol niet combineren met alcohol (tot 48 uur na inname, vanwege disulfiramachtige reactie) of cumarinederivaten (vanwege ernstige verstoring van het antistollingsniveau) Tijdens zwangerschap wordt metronidazol afgeraden
<i>Entamoeba histolytica</i>	Monobehandeling met metronidazol is niet effectief; er moet dan ook nabehandeld worden met clioquinol (zie <i>Entamoeba histolytica</i> -dragschap), vooral bij immuungecompromiteerde patiënten, ter voorkoming van (recidief) klachten	Metronidazol 3 tabl 250 mg 3 dd gedurende 5-10 dagen	Metronidazol niet combineren met alcohol (tot 48 uur na inname, vanwege disulfiramachtige reactie) of cumarinederivaten (vanwege ernstige verstoring van het antistollingsniveau) Tijdens zwangerschap wordt metronidazol afgeraden
<i>Entamoeba histolytica</i> -dragschap	Zie <i>Entamoeba histolytica</i>	Clioquinol suspensie 250 mg 3 dd gedurende 10 dagen (<i>off label</i>)	Alvorens clioquinol voor te schrijven moet de huisarts nagaan of patiënt eerder clioquinol heeft gebruikt; Geef niet meer dan een cumulatieve dosis van 10 g clioquinol (levenslang) in verband met het risico op neurotoxiciteit Tijdens zwangerschap is clioquinol gecontraïndiceerd: overleg met medisch microbioloog/parasitoloog over een alternatief
<i>Dientamoeba fragilis</i>	Een proefbehandeling wordt alleen overwogen bij aanhoudende klachten van diarree en buikpijn, vooral bij kinderen, positief fecesonderzoek en als geen andere verklaring kan worden gevonden In overleg met de patiënt kan in eerste instantie gekozen voor afwachtend beleid aangezien de pathogeniciteit niet vaststaat	Metronidazol 500-750 mg 3 dd gedurende 10 dagen Kinderen: oraal 30 mg/kg per dag in 3 doses gedurende 10 dagen† Overleg bij falen van metronidazol zo nodig met de medisch microbioloog/parasitoloog als clioquinol wordt ingezet (contra-indicaties: zie <i>Entamoeba histolytica</i>)	Metronidazol niet combineren met alcohol (tot 48 uur na inname, vanwege disulfiramachtige reactie) of cumarinederivaten (vanwege ernstige verstoring van het antistollingsniveau) Tijdens zwangerschap wordt metronidazol afgeraden

* Alleen voor de verwekkers *Giardia lamblia* en *Dientamoeba fragilis* is een kinderdosering gegeven.

† De pathogeniciteit van *Dientamoeba fragilis* als verwekker van diarree staat ter discussie. In de SWAB-richtlijn wordt clioquinol geadviseerd als eerste keus (in navolging daarvan ook door diverse medisch microbiologen). Clioquinol is echter niet geregistreerd voor oraal gebruik. Het gaat in dit geval dus om off-labelgebruik en huisartsen hebben weinig ervaring in het voorschrijven van dit middel. Om deze reden is er in deze NHG-Standaard voor gekozen om ter behandeling van *D. fragilis* in de eerste lijn als eerste keus metronidazol te adviseren.^{13,37}

- verhoogde kans op een ernstig beloop, bijvoorbeeld ten gevolge van comorbiditeit;
- ernstige dehydratie (met verwardheid of bewustzijnsvermindering, diep en snel ademen of ernstige hypotensie);
- in geval van een rehydratiepoging: bij aanhouden van de negatieve vochtbalans, klinische achteruitgang;
- kinderen met (verdenking op) dehydratie, consulteer of verwijs eerder bij kinderen jonger dan 3 maanden;
- patiënten met dehydratie wanneer patiënt of verzorger niet in staat is te zorgen voor voldoende vochtopname;
- verdenking op HUS bij infectieuze diarree veroorzaakt door EHEC;
- diarree met hevig rectaal bloedverlies;
- bij verblijf in een zorginstelling of op een kinderdagverblijf: consulteer zo nodig de GGD.

© 2014 Nederlands Huisartsen Genootschap

Totstandkoming

In april 2013 startte een werkgroep met de herziening van de NHG-Standaard Acute diarree. De werkgroep bestond uit de volgende leden: Ph.C. Brühl, huisarts te Amsterdam; W.H. Lemmen, huisarts te Utrecht; M.L. Bos, huisarts te Weesp/Urk; M.A.M. Pijpers, huisarts te Oosterhout; dr. J.N. Belo, huisarts te Katwijk; M. van den Donk, epidemioloog. De begeleiding van de werkgroep en de redactie van de tekst van de standaard was in handen van M.C.M. Loogman, huisarts en wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG.

Dr. M. Bouma was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker, M.M. Verduijn als senior wetenschappelijk medewerker Farmacotherapie, beiden bij de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, en dr. J.S. Burgers als hoofd van deze afdeling. L. Koch was betrokken als medewerker van de afdeling Implementatie. Door geen van de leden van de werkgroep werd belangenverstrengeling gemeld. Meer details hierover zijn te vinden in de webversie van de standaard op www.nhg.org.

Dr. J.F.L. Weel, arts-microbioloog, was meelezend werkgroeplid namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Dr. T.G. Mank, medisch parasitoloog, was meelezend werkgroeplid namens de Nederlandse Vereniging voor Parasitologie (NVP).

In januari 2014 werd de ontwerpstandaard voor commentaar naar vijftig willekeurig uit het NHG-ledenbestand gekozen huisartsen gestuurd. Er werden vijftien commentaarformulieren retour ontvangen. Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten dr. P. Koeck, huisarts namens Domus Medica te België (de Vlaamse vereniging van huisartsen); dr. M. Nelissen, senior apotheker namens het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM); M. Favié, voorzitter namens de Bond van de Generieke Geneesmiddelenindustrie Nederland (Bogin); dr. K. de Leest, dr. T. Schalekamp, J.J. Luienburg, K. Hagendoorn-Becker en F.I. Harkes-Idzinga, allen apotheker namens het KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum; M.L.H.A. van Oppenraay en M. Boomkamp, beiden adviseur-redacteuren van het *Farmacotherapeutisch Kompas*, namens het College van Zorgverzekeringen (CvZ); J.G.W. Lensink, directeur Zorg namens Zorgverzekeraars Nederland (ZN); dr. J.A.H. Eekhof, huisarts en hoofdredacteur van *Huisarts & Wetenschap*; dr. D. Bijl, arts-epidemioloog en hoofdredacteur van het *Geneesmiddelenbulletin*; A.J.M.M. Oomen, beleidsmedewerker/sociaal verpleegkundige namens de Landelijke Coördinatie Infectiebestrijding (LCI) van het RIVM; dr. J.J. Uil, mdl-arts namens de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL); K. Dermout en A. Arends, beiden klinisch geriater namens de

Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG); dr. M.F. Schreuder, kinderarts/kindernefroloog, E.M. Dorrestijn, kindernefroloog en dr. J.J. Schweizer, kinderarts maag-darm-leverziekten namens de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK); de Commissie Richtlijnen van de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV); dr. M. Kruyswijk, huisarts; dr. B.D.L. Broekhuizen, huisarts en onderzoeker UMCU; A.B.M. Geers, internist; prof.dr. J.M. Prins, internist-infectioloog; dr. J.A.J.M. Taminiau, kinderarts.

Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft.

W. Willems en I. van der Sar hebben namens de NHG-Adviesraad Standaarden (NAS) tijdens de commentaarronde beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herziensplan. Op 16 april 2014 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie (AC). De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Tevens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie www.nhg.org).

NOTEN

1 Definitie van acute diarree

Deze definitie omvat de drie hoofdkenmerken van diarree: toename van de frequentie, het volume en de waterhoudendheid. Zij geldt voor alle leeftijden. Door de brede omschrijving is deze definitie goed hanteerbaar in de huisartsenpraktijk.

De frequentie is het enige gegeven dat exact en objectief vastgesteld kan worden door de patiënt en/of diens verzorgers. Als ondergrens voor de dagelijkse defecatiefrequentie wordt vaak 3 genoemd, met inachtneming van de frequentie die voor een bepaald persoon normaal is [Thielman 2004]. Zuigelingen kunnen na vrijwel elke voeding een defecatie hebben zonder dat er dan sprake is van acute diarree [De Wit 2002].

Voor de hoeveelheid en mate van waterhoudendheid (waterdun-brijig-gevormd) is de arts aangewezen op de beschrijving van de patiënt of zijn verzorgers. Een episode van acute diarree duurt meestal niet langer dan 4-7 dagen. Diarree die langer aanhoudt dan 14 dagen of recidiveert, wordt meestal chronisch genoemd, maar dit is een willekeurige grens [SWAB 2014, Rijntjes 1987, Thielman 2004, Scholten 2006, Longo 2012]. Diarree veroorzaakt door parasieten duurt veelal langer dan 10 dagen (mediaan 13 dagen). Uit pragmatische overwegingen is ervoor gekozen om de diagnostiek en behandeling van parasieten toch in deze standaard op te nemen [De Wit 2001d].

Bij chronische diarree zijn meestal andere oorzaken in het spel dan bij acute diarree [De Wit 2002, Rijntjes 1987].

2 Elektrolytstoornissen bij diarree en braken

Dagelijks passeert zo'n 9 liter vocht het maag-darmkanaal: 2 liter door intake, 7 liter door secretie. Daarvan wordt 98% geresorbeerd. Het vochtverlies door defecatie bedraagt normaliter slechts 100-200 ml.

Diarree kan door toegenomen vochtverlies leiden tot dehydratie, hypovolemie en elektrolytstoornissen. Als het vochtverlies groot is, kan het leiden tot hypernatremie. Daarnaast kunnen juist hypokaliëmie en hyponatriëmie ontstaan door kalium- en natriumverlies via de ontlasting. Metabole acidose kan optreden door verlies van bicarbonaat uit de gal-, pancreas- en darmsappen. Anderzijds kan ook braken leiden tot metabole alkalose via het verlies van maagzuur, dat een hoge H^+ -concentratie heeft.

Soms ontstaat bij acute diarree juist hyperkaliëmie. Het risico hierop is verhoogd bij:

- patiënten met een verminderde nierfunctie, hartfalen, hoge leeftijd en diabetes mellitus;
- patiënten die geneesmiddelen gebruiken die hyperkaliëmie bevorderen, zoals ACE-remmers, type 1 angiotensine II-receptorantagonisten, renineremmers, mineralocorticoidreceptorantagonisten, kaliumsparende diuretica, NSAID's, bètablokkers, ciclosporine en tacrolimus;
- patiënten bij wie ten gevolge van de dehydratie hypovolemie is ontstaan met een afgenomen glomerulaire filtratiesnelheid (GFR < 30 ml/min), wat leidt tot secundair hyperaldosteronisme. Hierdoor kan in het distale nefron minder natrium worden uitgewisseld tegen kalium en ontstaat er een hyperkaliëmie [NIV 2005, Longo 2012].

Hypo- en hyperkaliëmie zijn levensbedreigende toestanden met onbehandeld een hoge mortaliteit. Symptomen van hypokaliëmie zijn: spierzwakte, kramp, paresthesiën, afname van peesreflexen, hartritme stoornissen (ECG-afwijkingen) en nierfalen. Symptomen van hyperkaliëmie zijn: een slecht reagerende patiënt, slapheid, dyspneu en hypotensie (< 90 mmHg).

Conclusie: acute diarree kan, vooral bij forse of aanhoudende diarree, leiden tot dehydratie, hypovolemie, hyper- of hyponatriëmie, metabole acidose of alkalose en hypo- of hyperkaliëmie. De kans op hyperkaliëmie is verhoogd bij ouderen, patiënten met verminderde nierfunctie en patiënten die kaliumverhogende geneesmiddelen gebruiken.

Overwegingen: de huisarts heeft de mogelijkheid om laboratoriumonderzoek naar elektrolytstoornissen te doen. In de huisartsenpraktijk is dit echter wat lastiger te organiseren dan tijdens een ziekenhuisopname en zit er veelal vertraging tussen het aanvragen van de diagnostiek en het verkrijgen van de uitslag. Patiënten bij wie de huisarts een elektrolytstoornis vermoedt, zijn in de praktijk regelmatig zodanig ziek dat zij verwezen moeten worden naar de tweede lijn.

Aanbeveling: indien de huisarts op grond van ernst en duur van de klachten, leeftijd, comorbiditeit en geneesmiddelengebruik de kans op elektrolytstoornissen hoog inschat en meer zekerheid wenst, kan deze cito een bepaling van creatinine/GFR en elektrolyten laten uitvoeren. Precieze criteria zijn moeilijk te formuleren en de indicatie wordt dan ook overgelaten aan de huisarts.

Daarnaast overweegt de huisarts tijdens een episode met acute diarree aanpassing van de dosering van medicatie die bijvoorbeeld hyperkaliëmie bevordert.

3 Epidemiologie

Op grond van een bevolkingsonderzoek uit 1999 wordt de incidentie van acute maag-darminfecties (inclusief vervolgepisoden) geschat op ongeveer 4,5 miljoen gevallen per jaar [De Wit 2001d]. In dit onderzoek bleek het norovirus de meest voorkomende verwekker; besmetting hiermee leidt tot ongeveer een half miljoen infecties per jaar [De Wit 2001d].

Het overgrote deel van de mensen met een acute gastro-enteritis gaat hiervoor niet naar de huisarts, slechts 8% heeft contact met de huisarts [Doorduyn 2012]. Een derde van de contacten met volwassen patiënten vindt telefonisch plaats [Cardol 2004].

De incidentie van infectieziekten van het maag-darmkanaal (gastro-enteritis) waarvoor men de huisarts bezoekt, werd in 2011 geschat op 10,9 per 1000 patiënten [Nivel 2013]. Vooral in de leeftijds-categorie 0-4 jaar is de incidentie hoog (0-1 jaar: 88,6 per 1000 patiënten per jaar, 1-4 jaar: 44,3 per 1000 patiënten per jaar) [Nivel 2013].

Morbiditeit en mortaliteit zijn sterk afhankelijk van de leeftijd. Vooral kinderen onder 2 jaar en patiënten ouder dan 70 jaar hebben een grotere kans op dehydratie door diarree. Minder dan 1% van de aan de huisarts gepresenteerde gevallen van gastro-enteritis leidt tot een ziekenhuisopname. Sterfte komt vooral voor bij ouderen en loopt op met de leeftijd. Voor 2010 bedroeg het sterftecijfer door gastro-enteritis voor mannen en vrouwen gemiddeld ongeveer 4,8 per 100.000 in de leeftijdsgroep 75-79 jaar, 10,5 per 100.000 in de leeftijdsgroep 80-85 en 25 per 100.000 in de leeftijdsgroep boven de 85 jaar (www.nationaalkompas.nl) [CBS 2010].

4 Kans op dehydratie

Kinderen jonger dan 2 jaar en ouderen boven de 70 zijn het meest gevoelig voor dehydratie. Zuigelingen (onder de 3 maanden) raken eerder gedehydrateerd dan oudere kinderen en volwassenen omdat bij hen het extracellulaire volume (ECV) 45% van het lichaamsgewicht bedraagt, tweemaal zoveel als bij volwassenen, en ook sneller uitwisselbaar is zodat een toegenomen vochtverlies daarin snelle veranderingen teweegbrengt [Kist-van Holthe 1999]. Een zuigeling heeft bovendien een relatief groot lichaamsoppervlak ten opzichte van het lichaamsgewicht en verliest daardoor meer vocht via de huid dan een volwassene. Tot slot is bij zuigelingen het concentratievermogen van de nier tijdens ondervulling nog beperkt, hetgeen bijdraagt aan de dehydratie [Guarino 2008].

Het verhoogde risico bij ouderen wordt veroorzaakt door diverse factoren. Ouderen hebben een verminderd dorstgevoel, gebruiken dikwijls antihypertensiva zoals diuretica of hebben een verminderde nierfunctie. Daarnaast wordt dehydratie minder snel onderkend - door eenzaamheid of dissimulatie, of uit schaamte voor de bijkomende incontinentie [Holt 2001].

5 Bijkomende ziekteverschijnselen die voorspellend zijn voor een ernstig beloop

Koorts, bloed in de ontlasting, zeer frequente waterdunne diarree en buikkrampen kunnen wijzen op de aanwezigheid van een pathogeen micro-organisme. In een patiëntcontroleonderzoek uitgevoerd in de huisartsenpraktijk (857 patiënten die de huisartsen consulteerden vanwege acute diarree en 574 controlepersonen) is gekeken naar de relatie tussen de klachten en bevindingen en de verwekker [De Wit 2001b].

Bij 38% van de patiënten werd een pathogeen in de ontlasting gevonden (versus 9,8% in de controle-groep). Bij patiënten met koorts werden *Salmonella*, *Campylobacter* en rotavirus significant vaker gevonden dan bij patiënten zonder koorts. Bij patiënten met bloed in de ontlasting was een infectie met *Campylobacter* significant vaker de oorzaak van de klachten. Bij patiënten met buikkrampen werd *Salmonella* significant vaker gevonden, *Campylobacter* relatief vaak en rotavirus significant minder vaak. Braken was geassocieerd met rotavirus en norovirussen. Als patiënten vaker dan zesmaal per dag diarree hadden, werd vaker een pathogeen gevonden, met name *Campylobacter*.

In een onderzoek bij kinderen jonger dan 1 jaar op een afdeling eerste hulp in Philadelphia ($n = 1035$) bleken vooral kinderen met een combinatie van koorts ($> 38^\circ\text{C}$) en bloed in de ontlasting, of met bloed in de ontlasting en tienmaal of vaker ontlasting per 24 uur, een grote kans te hebben op een positieve fecesweek [Finkelstein 1989].

De meeste patiënten met bacteriële gastro-enteritis presenteren zich echter niet met hoge koorts, bloederige of persisterende/zeer frequente diarree. De voorspellende waarde van elk van de genoemde factoren voor de aanwezigheid van een positieve week met bacteriën is dan ook laag [Finkelstein 1989, Tjon a Ten 1999, Chan 2002, Chan 2003, Liu 2005]. Kweken hebben bovendien voor de meeste patiënten geen gevolgen voor het beleid (zie noot 21).

6 Etiologie van acute diarree

In een bevolkingsonderzoek dat in 1999 werd uitgevoerd ($n = 1050$), werd een pathogeen micro-organisme gevonden bij 46% van de deelnemers (36% indien gestandaardiseerd naar leeftijd, geslacht en cohort). De deelnemers werd gevraagd contact op te nemen met de coördinator van het onderzoek bij klachten van diarree of braken. Bij de aldus geïnculdeerde personen werd fecesonderzoek verricht op dag 0, 7, 14 en 21 na het ontstaan van de klachten. Uit onderzoek is gebleken dat het merendeel van de infectieuze gastro-enteritiden kan worden toegeschreven aan virusinfecties [De Wit 2001c]. In 1999 werden naar schatting 160.000 infecties veroorzaakt door groep A-rotavirussen, 40.000 door adenovirussen en 40.000 door astrovirussen, 80.000 infecties door Sapporo-achtige virussen en 500.000 door norovirussen [De Wit 2001c, Koopmans 2002].

Omdat virusinfecties tot relatief geringe klachten leiden, geven zij verhoudingsgewijs minder vaak aanleiding tot huisartsenbezoek dan bijvoorbeeld de bacteriële infecties. Patiënten met *Campylobacter*, andere bacteriën en *Giardia lamblia* zijn daarentegen oververtegenwoordigd in de huisartsenpraktijk. Dit verschil wordt geïllustreerd door de resultaten te vergelijken van een patiëntcontroleonderzoek in Nederlandse huisartsenpraktijken, uitgevoerd in 1996-1999, met de gestandaardiseerde resultaten uit het bevolkingsonderzoek (zie [tabel 3] in noot 11). [De Wit 2001a, De Wit 2001c]. In de huisartsenpraktijken hadden de klachten een mediane duur van 6 dagen voordat de huisarts werd geconsulteerd en had 20% van de patiënten zelfs langer dan 4 weken klachten voordat zij contact opnamen met de huisarts. De patiënten stuurden eenmalig feces in voor onderzoek. Bij 38% van hen werd een pathogeen micro-organisme gevonden.

Bij kinderen spelen met name het rotavirus en norovirussen een rol. In het bevolkingsonderzoek werden deze infecties aangetoond bij respectieve-

lijk 13% en 17% van de kinderen onder de 1 jaar die diarree hadden, en bij 7% respectievelijk 19% van de 1- tot 4-jarigen [De Wit 2001c]. In deze laatste groep werd ook frequent *Giardia lamblia* gevonden, namelijk bij 9%. In de huisartsenpraktijk werd bij kinderen onder de 1 jaar die op consult kwamen vanwege acute diarree in 21% van de gevallen het rotavirus aangetoond en in 15% het norovirus. Bij kinderen van 1-4 jaar was dit 15% respectievelijk 9% [De Wit 2001b]. Het rotavirus wordt vooral aangetroffen in de periode van november tot mei.

Tijdens of direct na, maar zelfs tot drie maanden na gebruik van antibiotica (vooral clindamycine) kan colitis door *Clostridium difficile* optreden, vooral na ziekenhuisopname [Kuijper 2005, SWAB 2014]. De sporen van het toxineproducerende *Clostridium difficile* blijven lang leven en zijn moeilijk te verwijderen uit eenmaal gecontamineerde ziekenhuiskamers. Besmetting kan leiden tot asymptomatisch dragerschap maar ook tot ziekte, met als voornaamste symptoom diarree. De diarree wordt geluxedeerd door behandeling met antibiotica, zelfs tot drie maanden na het antibioticagebruik [SWAB 2014].

7 Klinische verschijnselen van virale gastro-enteritis

Rotavirussen kunnen leiden tot gastro-enteritis met plotselinge waterige diarree, koorts, braken en dehydratie. Norovirussen kunnen misselijkheid, braken, hoofdpijn, buikpijn, diarree en lichte koorts veroorzaken (zie de LCI-richtlijn Rotavirus [RIVM 2012b]) en de LCI-richtlijn Norovirus [RIVM 2014]). Er is geen bloed- of slijmbijmenging in de feces. De infectie duurt gemiddeld twee dagen bij volwassenen met een goede gezondheid, maar soms aanzienlijk langer bij kinderen en ouderen.

De enterale adenovirustypen 40 en 41 veroorzaken vooral bij kinderen een op een rotavirusinfectie gelijkend beeld met diarree, meestal gecombineerd met braken en koorts [De Jong 1996, RIVM 2012b].

8 Rotavirusvaccin

In derdewereldlanden is diarree ten gevolge van een infectie met rotavirus een belangrijke oorzaak van overlijden bij kinderen onder de 5 jaar. In landen met hoge inkomens is diarree ten gevolge van rotavirus een belangrijke oorzaak van ziekenhuisopnames. Zo is in Nederland 36-66% van de ziekenhuisopnames bij kinderen onder de 5 jaar met gastro-enteritis het gevolg van rotavirusinfectie [Van Pelt 2009].

In een systematisch literatuuronderzoek naar de effectiviteit van rotavirusvaccinatie ter preventie van diarree bij kinderen werden 43 RCT's geïncludeerd (n = 190.551). Uit dit literatuuronderzoek blijkt dat mono- en pentavalente vaccins effectief zijn in het voorkomen van rotavirusdiarree [Soares-Weiser 2012]. Mogelijk bestaat er een verhoogd risico op intussusceptie [Desai 2012].

De WHO adviseert rotavirusvaccinatie (monovalent of pentavalent) voor alle kinderen, maar met name in landen waar het overlijdenspercentage ten gevolge van rotavirus hoger is dan 10%. In Nederland is rotavirusvaccinatie (nog) niet opgenomen in het Rijksvaccinatieprogramma, maar er zijn wel twee vaccins beschikbaar, een monovalent en een pentavalent. Aangezien de vaccinatie niet 100% effectief is, kan ondanks vaccinatie nog steeds een gastro-enteritis door rotavirus ontstaan.

De Gezondheidsraad (commissie Rijksvaccinatieprogramma) is nog in beraad over indicatie voor opname van de vaccins in het Rijksvaccinatieprogramma. Zij zal een afweging maken tussen de voordelen, de nadelen en de kosten van het vaccin (website RIVM, geraadpleegd november 2013).

9 Escherichia coli en EHEC/STEC

Escherichia coli wordt gevonden in de darmen van mensen en warmbloedige dieren, en is over het algemeen een onschadelijke bacterie. Bepaalde serotypes kunnen bij de mens enteritis veroorzaken. Op basis van klinisch beeld, epidemiologische ka-

rakteristieken en virulentiefactoren wordt de diarreeveroorzakende *E. coli* ingedeeld in zes verschillende groepen: enteropathogene (EPEC), enteroinvasieve (EIEC), enterotoxigene (ETEC), enteroaggregatieve (EAEC of EAggEC), diffuus-adhererende (DAEC) en enterohemorragische (EHEC).

EHEC behoort tot de groep shigatoxineproducerende *E. coli* (STEC). Binnen *E. coli* kan nog verder onderscheid gemaakt worden door middel van O- en H-serotyping (de meest ziekmakende STEC-soorten zijn bijvoorbeeld O157:H7 en O104:H4).

De transmissie van ETEC, STEC/EHEC, EIEC en EAEC vindt voornamelijk plaats via besmet water of voedsel (met vee als reservoir). Transmissie van EPEC (en soms van STEC/EHEC) vindt plaats van persoon op persoon (met de mens als reservoir).

In het algemeen zijn infecties met *E. coli* zelf beperkend. EPEC en EAEC kunnen echter ook persisterende diarree geven. ETEC en de EAEC worden vaak gezien als veroorzakers van reizigersdiarree.

STEC/EHEC kunnen bij de mens hemorragische colitis veroorzaken (en worden daarom dus EHEC genoemd). Naar schatting zijn er in Nederland jaarlijks 1250 symptomatische infecties met STEC O157. De incubatietijd van dit type infectie is 3-4 dagen (range 1-12 dagen). Een infectie kan asymptomatisch verlopen, maar leidt bij ongeveer de helft van de patiënten tot een hemorragische colitis. Karakteristiek is het plotseling optreden van heftige buikkrampen, soms braken, vaak zonder koorts. De aanvankelijk waterige diarree wordt na 1-3 dagen bloederig. De meeste patiënten herstellen binnen 10 dagen. Bij een minderheid (zo'n 20 diarreegeassocieerde gevallen per jaar) kan de infectie leiden tot een levensbedreigende aandoening zoals het HUS, met de trias hemolytische anemie, trombocytopenie en acute nierinsufficiëntie door het EHEC-toxine in de bloedbaan dat nierschade veroorzaakt. Het HUS kan zich 14 dagen na de gastro-enteritis nog ontwikkelen, vooral bij kinderen onder de 5 jaar en ouderen vanaf 60 jaar. Bloedonderzoek toont een hemolytische anemie, milde tot ernstige trombocytopenie en acuut nierfalen. Klinisch kan een HUS gepaard gaan met bleekheid, algehele zwakte, verhoogde bloedingsneiging (bloedingen van neus en slijmvliezen), oligurie en toenemend oedeem [Longo 2012].

Preventie van besmetting met EHEC via de voeding berust op basale hygiëne bij de bereiding van voedsel. Er is geen vaccin beschikbaar [SWAB 2014, Longo 2012, Soolsma 2011, Kuijper 2011].

10 Klinische verschijnselen van voedselvergiftiging

Bij voedselvergiftiging door toxinen van bacteriën treden de symptomen binnen 6 uur na de maaltijd op: hoofdpijn, misselijkheid, braken en buikkramp met diarree [Hoogkamp-Korstanje 2003, Thielman 2004]. Er kan koorts aanwezig zijn; de klachten duren in het algemeen slechts 1-2 dagen. Een verband tussen vocht- of voedselgebruik en acute diarree wordt waarschijnlijk als er meerdere soortgelijke ziektegevallen zijn na een gezamenlijke maaltijd, of in dezelfde woongemeenschap na het eten van bepaalde soorten voedsel, vooral als er aanwijzingen zijn dat de hygiëne gering of het voedsel onvolledig verhit was (verhitting maakt echter niet alle toxinen onschadelijk).

11 Diarree veroorzaakt door parasieten

Diarree door protozoa wordt in de huisartsenpraktijk relatief vaak gevonden, vooral bij patiënten met diarree die mediaan grofweg 13 dagen duurt [De Wit 2001d]. Potentieel pathogene protozoa zijn *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*, *Dientamoeba fragilis*, *Blastocystis hominis* en *Isospora belli* [Mank 1995a, Mank 1995b, SWAB 2014]. De pathogeniciteit van *Dientamoeba fragilis* en *Blastocystis hominis* staat ter discussie (zie noot 13 en noot 14).

Een infectie met *Giardia lamblia* wordt opgelopen wanneer de cysten via de mond worden opgenomen. Klachten kunnen variëren van asymptomatisch dragerschap tot langerdurende klachten van diarree, gepaard gaande met veel gasvorming,

Tabel 3 Incidentie van gastro-enteritis door micro-organismen in de algemene bevolking en onder huisartspatiënten, en het relatieve aandeel van verschillende verwekkers daarin

	Bevolking*	Huisartsenpraktijk†
Incidentie (per 1000 per jaar)	283	8
Verwekker‡		
■ rotavirus	4%	5%
■ norovirus	11%	5%
■ overige virussen	4%	6%
■ <i>Salmonella</i>	1%	4%
■ <i>Campylobacter</i>	2%	11%
■ <i>Yersinia</i>	2%	1%
■ overige bacteriën	< 1%	< 1%
■ <i>Giardia lamblia</i>	4%	5%
■ <i>Entamoeba histolytica</i>	< 1%	1%
■ <i>Cryptosporidium</i>	2%	2%
■ <i>Clostridium perfringens</i> (toxine)	3%	–
■ <i>Staphylococcus aureus</i> (toxine)	5%	–
■ <i>Dientamoeba fragilis</i> §	20%	10%
■ <i>Blastocystis hominis</i> §	30%	22%
Geen verwekker vastgesteld	10%	27%

* De Wit 2001a.

† De Wit 2001c.

‡ Aangegeven wordt het gestandaardiseerde percentage patiënten in de onderzochte groep dat een positieve uitslag had voor het betreffende micro-organisme (dus: van de 283 gevallen van gastro-enteritis per 1000 per jaar in Nederland wordt 11% veroorzaakt door het norovirus). Bij één patiënt kunnen meerdere pathogene micro-organismen zijn gevonden.

§ In dit onderzoek niet meegerekend als pathogeen.

misselijkheid, buikkrampen en vette stinkende ontlasting. Zie de LCI-richtlijn Giardiasis [RIVM 2008].

Cryptosporidium-infectie kan bij immuungecompromitteerde patiënten leiden tot langdurige, ernstige, waterdunne diarree en kan ook bij jonge kinderen relatief ernstige diarree veroorzaken. De infectie vindt plaats via feco-orale besmetting. *Cryptosporidium* kan zich bevinden in drink- en zwemwater en in voedsel. Zie de LCI-richtlijn *Cryptosporidiose* [RIVM 2012a].

Cystoisospora (voorheen bekend als *Isospora*) kunnen ook een oorzaak zijn van intestinale klachten. Infectie vindt plaats via consumptie van oöcysten; dit komt vooral voor in de (sub)tropen. De klachten kunnen plotseling ontstaan met koorts, buikpijn en waterige diarree, en kunnen weken tot maanden aanhouden. Infecties bij immuungecompromitteerden zijn vaak niet zelfbeperkend en lijken op *cryptosporidiose* [Longo 2012].

Cycloisopora worden voornamelijk overgebracht door besmet voedsel of water, en komen wereldwijd voor. In Nederland zijn het vooral reizigers die zich met klachten presenteren. Infecties gaan voornamelijk gepaard met waterige diarree. Verder komen misselijkheid, buikkrampen en verminderde eetlust voor. De infectie kan een paar dagen tot langer dan een maand aanhouden [NVP 2007, CDC 2013].

Niet-pathogene protozoa zijn onder meer *Endolimax nana*, *Entamoeba hartmanni* en *Entamoeba coli*. Wormen, die ook tot de parasieten behoren, zijn vrijwel nooit de oorzaak van acute diarree [Rijntjes 1987].

12 Entamoeba histolytica

Entamoeba histolytica is endemisch in de tropen en subtropen, en infecteert jaarlijks naar schatting 50 miljoen mensen. De amoeben kunnen zich ontwikkelen tot een invasieve vorm die de mucosa en submucosa van de dikke darm beschadigen, waarbij kleine bloedende laesies ontstaan. Zo ontstaat

'amoebendysenterie', met als belangrijkste kenmerk bloed bij de ontlasting. De grote invasieve amoeben kunnen in principe via de darmwand de bloedcirculatie bereiken en in organen terechtkomen, veelal de lever. Slechts ongeveer 10% van de geïnfecteerde mensen ontwikkelt een amoebendysenterie, een nog kleiner gedeelte ontwikkelt een leveramoebiase. Zonder adequate behandeling kan een leveramoebiase fataal verlopen (www.parasitologie.nl, geraadpleegd 15 mei 2014).

13 Pathogeniciteit van *Dientamoeba fragilis*

De prevalentie van infecties met *Dientamoeba fragilis* is gestegen, waarschijnlijk door betere diagnostische mogelijkheden. Zij ligt tussen 0,3 en 52%, afhankelijk van het onderzoekscohort en de diagnostische methode.

Naar de pathogeniciteit van *D. fragilis* is geen goed prospectief dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek gedaan. De levenscyclus van deze parasiet is nog niet geheel duidelijk, de overdracht is waarschijnlijk feco-oraal [Barratt 2011, Stark 2006, SWAB 2014].

In een Australisch patiëntcontroleonderzoek naar het klinische beeld van *D. fragilis*, uitgevoerd in de tweede lijn, werden kinderen met een aange- toonde *D. fragilis*-infectie geïncludeerd (n = 41). Als controlegroep fungeerde een groep kinderen met gastro-intestinale klachten zonder aangetoonde *D. fragilis* (n = 41). De gepresenteerde klachten waren diarree, buikpijn, brijige ontlasting en braken. Diarree was het enige symptoom dat bij een *D. fragilis*-infectie significant vaker voorkwam dan in de controlegroep (71% versus 34%) [Banik 2011].

In een ander Australisch onderzoek is gekeken naar de prevalentie en klinische kenmerken van *D. fragilis* bij patiënten die zich in het ziekenhuis presenteerden. Er werd fecesonderzoek gedaan bij patiënten met gastro-intestinale klachten en bij patiënten zonder deze klachten, van wie de monsters waren ingestuurd voor routineonderzoek op occult bloed (n = 750). Parasieten werden aangetroffen bij 15% (112/750) van alle patiënten (onder andere *Blastocystis hominis* (9,6%), *Dientamoeba fragilis* (5,2%) en *Giardia intestinalis* (2,0%)). De leeftijd van de met *D. fragilis* geïnfecteerde patiënten (n = 39) varieerde van 3-75 jaar, 36% (14/39) was jonger dan 10 jaar. Diarree (83,3%), brijige defecatie (72,2%) en buikpijn (77,7%) waren de meestvoorkomende klachten bij *D. fragilis*. Ruim 10% van de dragers bleek asymptomatisch. Chronische infectie, gedefinieerd als persisterende diarree en klachten langer dan 2 weken, kwam voor bij 25% van de dragers. Bij 94,3% verdwenen de klachten na behandeling met medicatie [Stark 2010].

In een retrospectief Nederlands onderzoek naar de symptomen en behandeling van een *D. fragilis*-infectie bij kinderen werden 238 kinderen met een positieve fecestest op *D. fragilis* geïncludeerd (gemiddelde leeftijd 8,5 jaar). Van al deze patiëntjes was 95,8% symptomatisch; 72,7% had buikpijn, 32,8% diarree en 24,8% obstipatie. Negenentwintig patiënten (12,2%) hadden co-infecties met andere pathogenen. Van de 151 patiënten die medicamenteus werden behandeld, kregen er 112 (74%) clouquinol en 39 (25%) metronidazol. In het bestrijden van de klinische verschijnselen had clouquinol een hoger succespercentage dan metronidazol (74,7% versus 55,2%), maar wat betreft parasitologische eradicatie was er geen significant verschil tussen beide middelen [Ter Schure 2013].

DNA-diagnostiek heeft uitgewezen dat er verschillende genotypes zijn van *D. fragilis*; mogelijk is dit een verklaring voor de variatie in klachten en symptomen [Stark 2006, Barratt 2011, Bart 2008].

Conclusie: er zijn aanwijzingen dat *D. fragilis* de oorzaak kan zijn van buikpijnklaften en diarree, met name bij kinderen. Asymptomatisch dragerschap komt voor. De pathogeniciteit van *D. fragilis* bij diarree is onduidelijk.

Overwegingen: het is onvoldoende aangetoond dat *D. fragilis* pathogeen is en als verwekker van diarree moet worden beschouwd. Onder wetenschappers is hierover al jarenlang discussie en in de praktijk zijn er dan ook verschillen in de diagnostiek en be-

handeling van *D. fragilis*.

Indien het enkel gaat om buikpijn bij kinderen in combinatie met diarree (dus niet over acute diarree), dan wordt *D. fragilis* wel als pathogeen aangemerkt (zie de NHG-Standaard Buikpijn bij kinderen).

Aanbeveling: gezien de dubieuze pathogeniciteit wordt afgeraden om routinematig aanvullend onderzoek naar *D. fragilis* te doen. Indien er, bijvoorbeeld bij persisterende klachten van diarree bij kinderen in combinatie met buikpijn, toch diagnostiek naar *D. fragilis* wordt gedaan en deze verwekker inderdaad wordt aangetroffen zonder dat er andere verklarende pathogenen worden gevonden, dan kan een proefbehandeling ter vermindering van de klachten worden overwogen. Dit advies is gebaseerd op consensus binnen de werkgroep.

14 Pathogeniciteit van *Blastocystis* spp.

Blastocystis spp. (voorheen *Blastocystis hominis*) worden frequent aangetroffen bij fecesonderzoek. Bij mensen worden ten minste 9 verschillende subtypes gevonden, waarvan 1, 2, 3 en 4 het meest voorkomen. Mogelijk dat bepaalde subtypes pathogeen zijn en anderen niet [Eroglu 2009]. Naar men veronderstelt, verloopt de transmissie net als bij *D. fragilis* feco-oraal [Coyle 2012].

Een infectie door *Blastocystis* wordt wel geassocieerd met buikpijn en flatulentie, en zowel met acute als met chronische diarree. Asymptomatisch dragerschap komt echter veelvuldig voor [Coyle 2012].

Conclusie: er is onvoldoende bewijslast voor de pathogeniciteit van *Blastocystis* spp. en er bestaat dan ook geen consensus over of, hoe en wie er behandeld zou moeten worden.

Aanbeveling: de werkgroep raadt af routinematig fecesonderzoek te doen naar de aanwezigheid van *Blastocystis* spp., aangezien deze veelvuldig voorkomen in de algemene bevolking en de pathogeniciteit onduidelijk is.

15 Niet-infectieuze oorzaken van acute diarree

Er zijn geen cijfers over de incidentie van acute diarree door niet-infectieuze oorzaken. Naar schatting heeft acute diarree in maximaal 1,5% van de gevallen een niet-infectieuze oorzaak. Bij kleine kinderen moet de huisarts bedacht zijn op infecties in het keel-, neus- en oorgebied (adenovirus), meningitis, lactose-intolerantie (primair of secundair, zie noot 27), koemelkeiwitalergie en invaginatie.

Afhankelijk van de klachten en leeftijd betreft de huisarts appendicitis, inflammatoire darm-aandoeningen, diverticulitis, paradoxale diarree ten gevolge van fecesproppen en tumoren, geneesmiddelgebruik en prikkelbaredarmsyndroom in de diagnostische overwegingen [Van de Lisdonk 2008, Holt 2001].

Vele geneesmiddelen kunnen de oorzaak zijn van acute diarree. Het kan gaan om bijwerkingen, intoxicatie of misbruik. De meest gebruikte geneesmiddelen waarbij diarree kan optreden zijn antibiotica, laxantia, digoxine, colchicine, metformine, bètablokkers, NSAID's, cytostatica en magnesiumzouten. Men dient ook te denken aan zelfmedicatie, kruiden of suikervervangers zoals sorbitol en xylitol in snoep of frisdrank. Sommige geneesmiddelen, zoals diuretica, immunosuppressiva en corticosteroiden, kunnen het beloop van acute diarree verergeren.

16 Voorspellende waarde van de anamnese voor het vaststellen van dehydratie

Exacte én in de praktijk goed bruikbare criteria voor dehydratie zijn niet te geven [Steiner 2004, Kist-van Holthe 1999, Thomas 2003]. Zowel onder-schatting als overschatting kan negatieve gevolgen hebben voor de patiënt. De mate van dehydratie wordt meestal overschat [Steiner 2004, Mackenzie 1989]. Er is geen overeenstemming over de vraag bij welk percentage verlies van lichaamsgewicht c.q. lichaamsvocht van dehydratie kan worden gesproken. Een praktische, bij kinderen

veelgebruikte indeling gaat uit van lichaamsgewicht: 3-5% verlies duidt op lichte, 5-10% op matige en >10% op ernstige dehydratie [Steiner 2004, Kist-van Holthe 1999]. Omdat het premorbide lichaamsgewicht doorgaans niet exact bekend is, wordt deze indeling niet gehanteerd in deze standaard.

Een systematische review van 13 onderzoeken (n = 1246) beschrijft de voorspellende waarde van klachten en symptomen van dehydratie bij kinderen tussen 1 maand en 5 jaar oud die werden onderzocht op een eerste hulp of in het ziekenhuis. Een onderzoek (n = 71) wees uit dat braken, diarree, verminderde inname van voedsel, gerapporteerd weinig plassen, poging tot inname van heldere vloeistoffen en eerder gezien zijn door een arts niet bijdragen aan het inschatten van de kans op aanwezigheid van 5% dehydratie. Bij kinderen die niet eerder door een arts zijn gezien, was de kans op 5% dehydratie juist kleiner (LR 0,09; 95%-BI 0,01-1,37). Uit 2 onderzoeken bleek dat een normale urine-productie de kans op dehydratie vermindert (n = 225; LR 0,27; 95%-BI 0,14-0,51; respectievelijk n = 71; LR 0,16, 95%-BI 0,01-2,53) [Steiner 2004].

Bij ouderen zijn geen anamnestiche factoren bekend waarvan is aangetoond dat zij een voorspellende waarde hebben voor dehydratie [De Loo 2010]. Omdat ouderen minder dorstgevoel hebben, is dorst geen betrouwbare parameter voor de diagnose dehydratie [Kenney 2001]. Bij de anamnese maakt de huisarts dan ook veelal een inschatting van de vochtbalans en de risicofactoren voor dehydratie, zoals comorbiditeit (hartfalen, nierfalen, demantie, slikstoornissen, overmatig kwijlen), geneesmiddelgebruik of een periode met warm weer [Schols 2009].

Conclusie: er is gebrek aan bewijs van voldoende kwaliteit om uitspraken te kunnen doen over de diagnostische waarde van anamnestiche gegevens voor het vaststellen van dehydratie.

Aanbeveling: de huisarts maakt een inschatting of er sprake is van een negatieve vochtbalans (waterdunne, frequente diarree met aanhoudend braken in combinatie met minimale vochtopname) en of er sprake is van een normale urineproductie, aangezien dit laatste de kans verkleint op de aanwezigheid van dehydratie.

17 Immuungecompromitteerde patiënten

Er zijn veel aandoeningen en behandelingen die het afweersysteem aantasten. Tot die aandoeningen behoren onder andere: hematologische maligniteiten; systemische auto-immuunziekten (reumatoïde artritis); HIV-infectie (met name bij een CD4-getal < 0,4 × 10⁶/l); hypogammaglobulinemie; agammaglobulinemie; status na splenectomie of beenmergtransplantatie; chronische nierziekte; gegeneraliseerde maligniteit. Voorbeelden van immunosuppressieve behandelingen zijn glucocorticosteroiden, cytostatica, DMARD's en bestraling. De meeste immuuncompromitterende aandoeningen en geneesmiddelen ondermijnen vooral de cellulaire immuniteit. Bij de geneesmiddelen bestaat er meestal een dosis-responsrelatie: bij oplopende dosering wordt de cellulaire afweer steeds meer aangetast [Opstelten 2009].

18 Aanpassing van het geneesmiddelengebruik

Bij aanhoudend braken en diarree zal de toedieningsvorm of de dosering van onder andere de volgende middelen moeten worden aangepast: RAS-remmers en (kaliumsparende) diuretica (risico op hypotensie en hyperkaliëmie), andere anti-hypertensiva (risico op hypotensie), anti-epileptica (risico op te hoge of te lage spiegels), lithium (risico op intoxicatie), digoxine (risico op te lage spiegels bij beperkte opname of juist op intoxicatie bij verminderde nierfunctie of hypokaliëmie), corticosteroiden, anticoagulantia, analgetica, hypoglykemische middelen (risico op hypoglykemie bij sulfonylureumderivaten, op lactaatacidose bij metformine) en insuline. Bij gebruik van orale anticonceptiva dienen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen.

Tabel 4 Testkarakteristieken bij lichamelijk onderzoek van kinderen ter opsporing van 5% dehydratie*

Bevinding	Aantal onderzochte kinderen	LR aanwezig (95%-BI)	LR afwezig (95%-BI)	Sensitiviteit (95%-BI)	Specificiteit (95%-BI)
Verminderde capillaire refill†	478	4,1 (1,7-9,8)	0,57 (0,39-0,82)	0,60 (0,29-0,91)	0,85 (0,72-0,98)
Verminderde huidturgor‡	602	2,5 (1,5-4,2)	0,66 (0,57-0,75)	0,58 (0,29-0,91)	0,76 (0,59-0,93)
Abnormaal ademhalingspatroon	581	2,0 (1,5-2,7)	0,76 (0,62-0,88)	0,43 (0,31-0,55)	0,79 (0,72-0,86)
Droge slijmvliezen	533	1,7 (1,1-2,6)	0,41 (0,21-0,79)	0,86 (0,80-0,92)	0,44 (0,13-0,74)
'Slechte' algemene indruk	398	1,9 (0,97-3,8)	0,46 (0,34-0,61)	0,80 (0,57-1,04)	0,45 (-0,1-1,02)

LR = likelihood ratio; BI = betrouwbaarheidsinterval.

* Bron: Steiner 2004.

† Volgens de auteurs wordt de capillaire refill als volgt getest: voer de druk op de palmaire zijde van de vingertop langzaam op en verminder deze plotseling.

Perifere meting van de capillaire refill is bij kinderen bruikbaar, mits er geen sprake is van koude acra en de omgevingstemperatuur normaal is. Het meten van de capillaire refill presteriaal heeft minder last van deze invloeden en wordt, mede daarom, geadviseerd in de ABCDE-systematiek.

‡ De turgor wordt vastgesteld door een huidplooi van de laterale buikhuid ter hoogte van de navel tussen duim en vinger te nemen, deze plotseling los te laten en de tijd te schatten die het kost voordat de huid de normale vorm weer aanneemt.

19 Afkappunten

De gekozen afkappunten voor duur en frequentie van de diarree en de aangegeven leeftijds grenzen voor ouderen berusten op consensus binnen de werkgroep.

20 Voorspellende waarde van lichamelijk onderzoek voor het vaststellen van dehydratie

Achtergrond: de diagnose dehydratie is moeilijk te stellen. Bij jonge kinderen wordt de diagnose dehydratie ten gevolge van acute diarree gesteld op basis van een aantal signalen en symptomen [Pruvost 2008, De Loo 2010].

Resultaten: in het in noot 16 beschreven systematisch literatuuronderzoek is gekeken naar de voorspellende waarde van fysisch-diagnostische aanwijzingen voor dehydratie die in ten minste twee onderzoeken bestudeerd waren. Het ging om de volgende aanwijzingen: verminderde capillaire refill; abnormale turgor; abnormaal ademhalingspatroon; ingezonken ogen; droge slijmvliezen; koude extremiteiten; zwakke pols; afwezigheid van tranen; versnelde hartslag; ingezonken fontanel; 'slechte' algemene indruk. Van deze individuele parameters bleken verminderde capillaire refill, verminderde huidturgor en diep acidotisch ademen het vaakst voor te komen bij kinderen die 5% of meer gedehydrateerd waren [Steiner 2004]. Dit bevestigde eerdere bevindingen [Mackenzie 1989]. In [tabel 4] staan de testkarakteristieken van de parameters die van belang zijn voor het vaststellen of uitsluiten van dehydratie. De mate van overeenstemming tussen de klinici was echter slechts matig.

Om de likelihood ratio van de aanwezigheid van dehydratie te verhogen, zijn meerdere modellen ontwikkeld, gebaseerd op (een selectie uit) de eerdergenoemde parameters. Een van deze modellen liet zien dat de kans op dehydratie toeneemt naarmate meer parameters positief zijn; een ander wees uit dat verminderde capillaire refill, droge slijmvliezen, afwezigheid van tranen en algemene indruk de beste voorspellende waarde hadden. De aanwezigheid van 2 van deze 4 tekenen leverde een positieve LR op van 6,1 (95%-BI 3,8-9,8) voor het vaststellen van 5% dehydratie [Gorelick 1997].

De resultaten zijn niet zonder meer te vertalen naar de eerste lijn, omdat een deel van de kinderen werd verwezen naar het ziekenhuis vanwege vermoeden van dehydratie zodat de voorafkansen op dehydratie in dit onderzoek groter is dan bij onderzoek in de huisartsenpraktijk.

Er is weinig onderzoek gedaan naar symptomen van dehydratie bij ouderen. Symptomen die bij kinderen gebruikt worden, zijn bij ouderen vaak niet waardevol (droge slijmvliezen, huidturgor, verminderde capillaire refill).

In de huisartsenpraktijk is de voorafkans op dehydratie bij diarree erg klein. Daarom is de waarde van een test om dehydratie vast te stellen, hoe betrouwbaar ook, zeer beperkt. De positief voorspellende waarde van 'verminderde huidturgor' is bij een voorafkans van 1% (dat is het percentage ver-

wijzingen voor acute gastro-enteritis) nauwelijks hoger dan 1%. In de huisartsenpraktijk hebben dergelijke klinische tests dus nauwelijks waarde en is routinematige toepassing niet zinvol.

Er is onvoldoende bewijs voor het gebruik van klinische dehydratieschalen in de Nederlandse huisartsenpraktijk.

Conclusie: bij kinderen hebben verminderde capillaire refill, droge slijmvliezen, afwezigheid van tranen en algemene indruk de beste voorspellende waarde. De kans op dehydratie neemt toe naarmate meer parameters positief zijn; de bruikbaarheid van deze parameters in de eerste lijn is echter beperkt. Er is weinig onderzoek gedaan naar symptomen van dehydratie bij ouderen.

Er is onvoldoende bewijs voor het gebruik van klinische dehydratieschalen in de Nederlandse huisartsenpraktijk.

Overweging: bij diarree in de huisartsenpraktijk is de voorafkans op dehydratie erg klein. Daarom is de waarde van een test om dehydratie vast te stellen zeer beperkt.

Aanbevelingen (zie ook noot 16):

- de huisarts maakt een inschatting van de kans op dehydratie door zich een idee te vormen van het verschil tussen opname en verlies van vocht. De anamnese is daarbij het belangrijkste instrument.
- betrek lichamelijke verschijnselen bij het maken van een inschatting van de kans op dehydratie indien er op grond van de schatting van het vochttekort een aanzienlijke kans op dehydratie bestaat.
- hanteer bij kinderen bij het lichamelijk onderzoek de capillaire refill als belangrijk criterium voor matige dehydratie. De kans op (ernstige) dehydratie neemt toe naarmate meer parameters positief zijn en het totale klinische beeld is van groot belang.

21 Aanvullend onderzoek

In slechts 2-4% van de gevallen van gastro-enteritis in de huisartsenpraktijk wordt aanvullend onderzoek aangevraagd [Cardol 2004, Van de Lisdonk 2008]. Uit LINH-gegevens over 2011 bleek dat bij slechts 0,5% (143/3471) patiënten met diarree aanvullend onderzoek was gedaan. Bij een derde van alle consulten voor diarree in de huisartsenpraktijk zijn er ook andere gezinsleden die aan diarree lijden. In verband met de aangifteplicht zou routinematig fecesonderzoek in deze gevallen gewenst zijn, maar in de praktijk is dat niet haalbaar. Voor de patiënt zelf heeft de uitslag van fecesonderzoek zelden consequenties.

Bij een vermoeden dat er elektrolytstoornissen zijn ten gevolge van diarree en/of dehydratie (zie ook noot 2) kan de huisarts cito een creatinine- en elektrolytenbepaling laten uitvoeren. In de praktijk zal dit echter weinig voorkomen en zal de huisarts veelal op basis van het klinische beeld naar de tweede lijn verwijzen.

De aanbeveling om bij diarree die langer aanhoudt dan tien dagen eventueel aanvullend on-

derzoek naar parasieten te verrichten berust op consensus binnen de werkgroep.

22 Beleid op kindercentra bij acute diarree

De GGD adviseert kindercentra om kinderen met bloederige diarree voor verder onderzoek naar de huisarts te verwijzen, en het kind te weren totdat bekend is waardoor de diarree veroorzaakt werd. Hetzelfde geldt voor broertjes of zusjes van het kind die dezelfde klachten hebben [RIVM 2013]. Toch is aanvullend onderzoek ook bij deze kinderen niet altijd nodig; de klachten zijn vaak over voordat de uitslag bekend is.

23 Aanvullende diagnostiek naar protozoa bij persisterende klachten

Bij persisterende klachten van diarree kan overwogen worden om uitgebreider onderzoek naar protozoa te doen dan in de hoofdstuk 1 is beschreven. Laboratoria die over multiplex PCR-tests beschikken, zoeken vaak al in een vroeg stadium naar meerdere protozoa. In diverse laboratoria is het zelfs niet mogelijk om op slechts één verwerker te testen.

Infecties met *Cryptosporidium* zijn bij gezonde personen in de regel zelfbeperkend. Voor deze infecties is geen goede behandeling beschikbaar [SWAB 2014]. Bij kinderen en immuuncompromitteerde patiënten kan een infectie met *Cryptosporidium* leiden tot relatief ernstige en langdurige diarree. Een verklaring is dan vaak gewenst.

Een infectie met *Cystoisospora belli* wordt voornamelijk gezien na bezoek aan de (sub)tropen en is bij immunocompetente personen in de regel zelfbeperkend. Bij persisterende klachten kan diagnostiek hiernaar worden ingezet en kunnen patiënten eventueel worden behandeld met cotrimoxazol [SWAB 2014]. Bij immuuncompromitteerde patiënten zijn infecties vaak niet zelfbeperkend en wordt een hogere dosering cotrimoxazol ter behandeling geadviseerd.

Cysten van *Cyclospora cayentanensis* worden vooral gezien bij reizigers. De duur van de klachten varieert van een paar dagen tot langer dan een maand. Er is geen goede behandeling voor immunocompetente personen.

Conclusie: infecties met *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli* en *Cyclospora cayentanensis*-cysten kunnen klachten van diarree geven.

Overweging: infecties met *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli* en *Cyclospora cayentanensis*-cysten komen bij immunocompetente personen weinig voor en zijn zelfbeperkend. Voor *Cryptosporidium* en *Cystoisospora* is geen goede behandeling voorhanden. Met name bij jonge kinderen of immuuncompromitteerde patiënten kunnen deze protozoa langerdurende diarreeklachten geven of een heftiger ziektebeeld.

Aanbeveling: de werkgroep meent dat het niet zinvol is om routinematige diagnostiek te doen naar infecties met *Cryptosporidium*, *Cystoisospora belli* of *Cyclospora cayentanensis*-cysten. Bij patiënten met langerdurende klachten (met name bij reizigers) of

een heftiger ziektebeeld (bij immuungecompromitteerden of jonge kinderen) kan aanvullende diagnostiek gericht op deze parasieten zinvol zijn.

24 DNA-diagnostiek naar bacteriën en protozoa
Naast de conventionele methoden zoals feceskweek en TFT is voor een groot aantal bacteriën en voor diverse parasieten ook DNA-diagnostiek beschikbaar. Met de polymerasekettingreactie (PCR), een nucleïnezuuramplificatietest (NAAT), wordt bepaald of in een fecesmonster DNA-materiaal van één of meer specifieke micro-organismen te detecteren is.

PCR heeft verschillende voordelen. De testeigenschappen zijn beter (hogere sensitiviteit en specificiteit) dan die van feceskweek of TFT, de uitslag is sneller beschikbaar en het fecesmonster hoeft niet gepreserveerd te worden [Wiemer 2011, De Boer 2010]. Met een PCR-test is het mogelijk om de pathogene *Entamoeba histolytica* te onderscheiden van de onschuldige *Entamoeba dispar*, wat met conventionele technieken voorheen niet mogelijk was [Bruijnesteijn van Coppenraet 2009, De Boer 2010, Stark 2010].

De PCR-test heeft ook een aantal nadelen. Omdat naar specifieke organismen wordt gezocht, kan de test andere organismen, waarnaar geen DNA-onderzoek wordt gedaan of bij de opsporing waarvan microscopisch onderzoek nodig is, missen. Ook kan met PCR geen resistentiepatroon worden bepaald.

In diverse laboratoria wordt momenteel gewerkt met moleculaire voorscreening, wat inhoudt dat er eerst in een fecesmonster naar de aanwezigheid van DNA van bacteriën of protozoa wordt gekeken. Als de voorscreening positief is, probeert men het betreffende organisme in een kweek aan te tonen en wordt een resistentiepatroon bepaald.

Het PCR-pakket omvat veelal de volgende bacteriële verwekkers: *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* en *STEC*, maar dit kan per regio verschillen en in de loop van de tijd ook veranderen.

Wat de protozoaire verwekkers betreft, wordt meestal gescreend op de 'Hollandse' protozoa: *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* en *Dientamoeba fragilis*.

De PCR-diagnostiek maakt momenteel een snelle ontwikkeling door, en diverse facetten zijn nog niet uitgekristalliseerd:

- DNA-diagnostiek was tot op heden vrij kostbaar, maar in 2013 zijn de gehanteerde tarieven naar beneden bijgesteld;
- er is nog onderzoek gaande naar de klinische relevantie van een positieve PCR bij negatieve kweek of TFT, DNA-materiaal van bijvoorbeeld 'dode' verwekkers of in een niet-pathogene hoeveelheid kan een positieve testuitslag geven;
- nog niet alle laboratoria beschikken over DNA-diagnostiek en in de laboratoria die er wel over beschikken, zijn verschillende (combinaties van) PCR-tests in gebruik.

Conclusie: moleculaire diagnostiek in de vorm van een PCR-test heeft betere testeigenschappen dan conventionele diagnostiek en de uitslag is sneller beschikbaar. Het kan een nadeel zijn dat er alleen naar specifieke organismen wordt gezocht. Een resistentiepatroon kan door middel van een PCR-test niet worden bepaald.

Overwegingen: een sneller resultaat door middel van PCR lijkt in een aantal situaties wenselijk (zieke patiënten, immuungecompromitteerden, verhoogd besmettingsgevaar voor anderen). In andere situaties (bijvoorbeeld bij persisterende klachten) lijkt de snelheid een minder groot argument.

- Aanbeveling:**
- de huisarts dient terughoudend te zijn met het aanvragen van aanvullend onderzoek omdat de uitslag zelden consequenties heeft voor het beleid;
- indien voor de gedefinieerde groepen (zieke patiënten of immuungecompromitteerde patiënten) aanvullende diagnostiek wordt aangevraagd, heeft DNA-diagnostiek (PCR) de voorkeur, omdat er minder infecties gemist worden en het resultaat sneller bekend is.

25 Conventioneel onderzoek naar protozoa

Wanneer DNA-onderzoek op parasieten niet mogelijk is, wordt de feces, bij voorkeur op twee verschillende dagen, zo vers mogelijk ingestuurd of wordt de TFT gebruikt. Bij onderzoek van een enkel fecesmonster wordt namelijk gemiddeld bij slechts 70% van de patiënten met een *Giardia lamblia*-infectie de parasiet aangetoond. De gevoeligheid van het onderzoek kan worden verbeterd door het één of meer keren te herhalen, door gebruik te maken van concentratietechnieken en door de ontlasting direct na productie op te vangen in een fixatief.

Bij de TFT [Mank 1995b, Mank 2001, Van Gool 2003] worden drie monsters ontlasting verzameld, die niet vers hoeven te blijven en per post verzonden kunnen worden. Het eerste en het derde monster zijn voorbehandeld met het fixatiemiddel natriumacetaatcetylzuurformaline (SAF), waardoor de kans op het aantreffen van vegetatieve stadia (de sensitiviteit van het onderzoek) bijna verdubbeld wordt. Het tweede monster bevat geen fixatiemiddel en is daardoor geschikt voor onderzoek op wormeieren, cysten en sporen van protozoa.

Het is niet mogelijk om met feceskweek of TFT onderscheid te maken tussen de pathogene cysten van *Entamoeba histolytica* en de onschuldige *Entamoeba dispar*.

Indien na negatieve uitslagen toch nog een sterke verdenking op de aanwezigheid van protozoa aanwezig blijft, is in overleg met het laboratorium immunologisch onderzoek mogelijk. Dit gebeurt met enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA), die gebaseerd zijn op het aantonen van specifieke antigenen voor *Giardia lamblia* in de ontlasting.

Indien men onderzoek op cryptosporidiosis wenst, onder andere bij immunodeficiënties zoals aids, moet dat apart bij de aanvraag worden vermeld omdat daarvoor specifieke kleuringen of andere onderzoeksmethoden nodig zijn.

26 Dieet

Van geen enkel dieet is de effectiviteit bij diarree in onderzoek aangetoond. Tijdens een episode van diarree blijft de resorptie van voedingsstoffen grotendeels intact. Bij virusinfecties wordt 55% van de calorieën geresorbeerd, bij bacteriële infecties zelfs 80% [Molla 1982].

Snelle reïntroductie van voeding (ook melkproducten) is mogelijk en zelfs gewenst [Brown 1988, Brown 1994, Guandalini 1998, Sullivan 1998]. Het leidt tot minder gewichtsverlies en sneller herstel [Rees 1979, Dugdale 1982, Isolauri 1986], zonder toename van complicaties. Borstvoeding moet worden voortgezet en flesvoeding moet onvernd worden gegeven, liefst in frequente, kleine hoeveelheden zodra een eventueel aanwezige dehydratie is hersteld (na 3-4 uur) (zie de ESPGHAN-richtlijn [Guarino 2008] en de NVK-richtlijn Dehydratie bij kinderen [NVK 2012]). In een Birmees onderzoek werden kinderen in de leeftijd van 6-24 maanden met matige tot ernstige dehydratie, die de eerste 24 uur slechts ORS kregen, vergeleken met kinderen die daarbij borstvoeding kregen. In de groep waarin de borstvoeding werd gecontinueerd was de frequentie van diarree tijdens opname significant minder, evenals de hoeveelheid ORS die nodig was voor rehydratie [Khin 1985]. Het is niet wenselijk om bij kortdurende diarree lactosevrije melk te geven (in de vorm van sojamelk). Vasten wordt ontraden.

27 Intolerantie voor lactose en andere suikers

Lactose-intolerantie komt weinig voor in de westerse wereld [Sullivan 1998]. Bij het merendeel van de wereldbevolking wordt een afname van lactase gezien na de vroege kindertijd. Het persisteren van lactase (en dus het uitblijven van lactose-intolerantie) na de kindertijd blijkt een autosomaal dominante conditie, die vooral voorkomt bij Noord-Europese en bepaalde Afrikaanse volkeren [Sibley 2011].

Een secundaire of tijdelijke lactose-intolerantie is vooral geassocieerd met rotavirusinfectie (aantasting van het mid-jejunum) en kan een probleem

zijn bij erg jonge kinderen met ernstige diarree of ondervoeding. Omdat het na acute diarree enige tijd kan duren voordat het defecatiepatroon weer normaal is, krijgen kinderen dan soms minder zuivelproducten aangeboden vanwege een aanwezig of vermeende lactasedeficiëntie, en extra koolhydraten en vocht, vaak in de vorm van appelsap [Kneepkens 1996]. Appelsap bevat echter relatief veel fructose, dat vooral door peuters slecht wordt geabsorbeerd en zelfs kan leiden tot (peuter) diarree.

Overmatig gebruik van suikers en zoetstoffen (sorbitol of xylitol) kan overigens ook bij volwassenen leiden tot (chronische) osmotische diarree [Scholten 2006].

28 Meldingsplicht

De meldingsplicht is opgenomen in de Wet publieke gezondheid, die sinds 2008 de Infectieziektenwet vervangt. Het besluit en de regeling zijn te raadplegen via www.rivm.nl/wetpg. De condities waaronder gemeld moet worden, zijn te vinden in de LCI-richtlijnen (www.rivm.nl/infectieziekten).

29 Samenstelling van ORS

De WHO adviseerde in 1975 gebruik van een standaard ORS-oplossing met een natriumgehalte van 90 mmol/l, een glucosegehalte van 111 mmol/l en een osmolariteit van 311 mosmol/l [Avery 1990]. Deze standaardsamenstelling bleek veilig en effectief in de behandeling van dehydratie bij volwassenen en kinderen en bleek ook preventief goed werkzaam om het verloren gegane volume aan te vullen [Avery 1990, King 2003, Urbain 2003, Sentongo 2004]. Een Cochrane-review uit 2001 met 15 RCT's (n = 2397) wees uit dat ORS met een lagere osmolariteit voordelen heeft bij kinderen met acute diarree niet veroorzaakt door *Vibrio cholerae* [Hahn 2001]. Bij kinderen ouder dan 1 maand en merendeels jonger dan 3 jaar, opgenomen in het ziekenhuis met tekenen van dehydratie, werd ORS met een osmolariteit van 250 mosmol/l vergeleken met een ORS van 311 mosmol/l (de standaard ORS-oplossing conform de normen van de WHO). In de groep die hypo-osmolare ORS kreeg, was er minder noodzaak tot intraveneuze behandeling (OR 0,61; 95%-BI 0,47-0,81), minder diarree en minder braken. Er was geen verschil in het optreden van hyponatriëmie. Om die reden adviseert de WHO sinds juli 2001 een standaard ORS-oplossing met een natriumgehalte van 75 mmol/l, een glucosegehalte van 75 mmol/l, en een osmolariteit van 245 mosmol/l [Fontaine 2003]. Dit advies geldt zowel voor volwassenen als voor kinderen.

ORS gebaseerd op rijstwater, dat stoffen bevat die de versnelde darmassage remmen, heeft geen voordelen bij kinderen met diarree die niet is veroorzaakt door *Vibrio cholerae* [Fontaine 2000].

Conclusie: ORS in de gangbare dosering (een natriumgehalte van 60-90 mmol/l en een glucosegehalte van 75-111 mmol/l) is veilig en effectief in de behandeling van dehydratie bij volwassenen en kinderen en is ook preventief goed werkzaam om het verloren gegane volume aan te vullen. Op grond van de gegevens uit de Cochrane-review en in aansluiting op het advies van de WHO heeft de werkgroep met name bij de behandeling van kinderen een voorkeur voor ORS met lage osmolariteit (ongeveer 245 mmol/l).

30 Effectiviteit en veiligheid van behandeling met ORS bij matige dehydratie

Behandeling met ORS bij gedehydrateerde kinderen met gastro-enteritis (in de leeftijd van 3 maanden tot 2-3 jaar) op de eerste hulp of in het ziekenhuis faalde in 3,6% (95%-BI 1,4-5,8) van de gevallen, dat wil zeggen dat intraveneuze rehydratie nodig was. Bij orale rehydratie traden minder bijwerkingen op in de zin van sterfte en insulinen; ook was de duur van het verblijf in het ziekenhuis korter [Fonseca 2004, Bellemare 2004].

Het beleid dat in verschillende richtlijnen wordt aanbevolen komt hiermee overeen: orale rehydratie heeft indien mogelijk de voorkeur bij matige dehydratie [Guarino 2008, NVK 2012].

Tabel 5 Samenstelling van ORS in vergelijking met 'gewone' dranken*

Oplossing	Koolhydraten	Natrium	Kalium	Osmolariteit
WHO-standaard (1975)	111 mmol/l	90 mmol/l	20 mmol/l	311 mosmol/l
WHO hypo-osmolair (2002) [†]	75 mmol/l	75 mmol/l	20 mmol/l	245 mosmol/l
Appelsap	120 mmol/l	< 1 mmol/l	44 mmol/l	730 mosmol/l
Cola	50-150 mmol/l	1,6 mmol/l	< 1 mmol/l	550-750 mosmol/l
Sportdrank	45 mmol/l	23,5 mmol/l	< 1 mmol/l	330 mosmol/l
Jus d'orange	120 mmol/l	< 1 mmol/l	50 mmol/l	–
Kippenbouillon	–	250 mmol/l	8 mmol/l	500 mosmol/l

* Bron: Sentongo 2004.

[†] Tegenwoordig aanbevolen.

Er zijn geen RCT's of systematische literatuuronderzoeken over de effectiviteit van ORS bij volwassenen met acute diarree in ontwikkelde landen [De Bruyn 2006].

De NVK-richtlijn Dehydratie bij kinderen geeft de volgende risicofactoren aan voor het falen van thuisbehandeling: jonge leeftijd (< 6 maanden), persisterende diarree (> 8 maal per dag), spugen (> 4 maal per dag), pedagogisch zwak milieu [NVK 2012].

Conclusie: behandeling met ORS is bij matige dehydratie een ten minste even snelle en veilige manier van rehydreren als rehydratie via intraveneuze behandeling. Risicofactoren voor falen van thuisbehandeling zijn: jonge leeftijd (< 6 maanden), persisterende diarree (> 8 maal per dag), spugen (> 4 maal per dag), pedagogisch zwak milieu.

31 Samenstelling van 'gewone' dranken

Over het gebruik van cola, sportdrank en dergelijke bestaan hardnekkige misverstanden. Uit het overzicht van de samenstelling van een aantal dranken en vloeistoffen in [tabel 5] blijkt duidelijk dat appelsap, cola, sportdrank, jus d'orange en kippenbouillon onbruikbaar zijn ter vervanging van ORS.

32 Loperamide

Volwassenen. In een systematisch literatuuronderzoek van *Clinical Evidence* werden 2 RCT's gevonden (n = 409 en n = 261) over de behandeling van acute diarree bij volwassenen. Loperamidehydrochloride verlaagde de duur van de diarree significant in vergelijking met placebo: de gemiddelde duur was 27 versus 45,25 uur (p = 0,006), respectievelijk 17,5 versus 37 uur (p = 0,007). Er werd geen verschil gevonden tussen loperamidehydrochloride en loperamideoxide (dosis van 1 mg of 2 mg). Als bijwerkingen werden vooral gastro-intestinale klachten gemeld, zoals obstipatie [Gottlieb 2011].

Bij ernstige ziekte, ernstige en bloederige diarree (dysenterie) wordt verondersteld dat het gebruik van loperamide gecontraïndiceerd is. Evenzo dient het gebruik van loperamide bij een STEC/EHEC-infectie vermeden te worden [SWAB 2014].

Kinderen. In een systematisch literatuuronderzoek werden de effectiviteit en bijwerkingen van loperamide bij kinderen jonger dan 12 jaar met acute diarree (n = 1788) vergeleken met die van placebo. De groep met loperamide had na 24 uur minder vaak diarree (prevalentie ratio 0,66; 95%-BI 0,57-0,78) en de gemiddelde diarreeduur was 0,8 dag korter (95%-BI 0,7-0,9). Patiënten met loperamide hadden in de eerste 24 uur minder vaak ontlasting (0,84; 95%-BI 0,77-0,92) dan patiënten met placebo. Bij 8 van de 927 kinderen met loperamide (0,9%; 95%-BI 0,4-1,7) werden ernstige bijwerkingen gezien (ileus, lethargie, overlijden), in de placebo-groep traden geen bijwerkingen op. Ernstige bijwerkingen kwamen met name voor bij kinderen jonger dan 3 jaar [Li 2007].

Ook in verschillende andere onderzoeken en in casuïstische mededelingen zijn bij kinderen tot 8 jaar ernstige bijwerkingen gemeld van loperamide: ileus, opgezette buik, voortdurend braken en lethargie [Fletcher 1995, Dudink 2003, Taminiau 1989].

Conclusie: loperamide is effectief ter vermindering van de duur en frequentie van acute diarree.

Met name bij jonge kinderen kunnen echter ernstige bijwerkingen optreden.

Aanbeveling: de huisarts kan loperamide overwegen bij de behandeling van acute diarree bij volwassenen en kinderen ouder dan 8 jaar om de duur en de frequentie te verminderen. Vanwege bijwerkingen is het middel gecontraïndiceerd bij kinderen jonger dan 3 jaar en moet men terughoudend zijn bij kinderen van 3-8 jaar. Ook wordt verondersteld dat het middel gecontraïndiceerd is bij dysenterie.

33 Adsorbentia en adstringentia

Er is nauwelijks tot geen evidence over het gebruik van adsorbentia zoals geactiveerde kool (carbo adsorbens) bij de behandeling van acute diarree in de huisartsenpraktijk. De waarde van deze middelen is dan ook onvoldoende aangetoond.

Van tannalbumine, een verbinding van looizuur en albumine, en tasetancapsules met als hoofdbestanddeel gelatinetannaat ofwel tanninezuur (looizuur) is de waarde ter behandeling van acute diarree eveneens onvoldoende aangetoond. Tasetan is niet geregistreerd als geneesmiddel, wel als medisch hulpmiddel. Ongewenste effecten zijn niet bekend, maar van looizuur zelf is een aantal bijwerkingen bekend, waaronder misselijkheid, braken, ongunstige beïnvloeding van de absorptie en hepatotoxiciteit [BCFI 2014].

Conclusie: er is gebrek aan bewijs voor de effecten en bijwerkingen van adsorbentia en looizuurbevattende middelen.

Aanbeveling: het gebruik van adsorbentia zoals geactiveerde kool, en van adstringentia zoals tannalbumine en tasetan, wordt afgeraden vanwege het ontbreken van gegevens over de effectiviteit en het risico op mogelijke bijwerkingen.

34 Probiotica

Achtergrond

Probiotica (bijvoorbeeld *Bacillus IP 5832*, *Lactobacillus acidophilus* en *Saccharomyces boulardii*) zouden de duur van de diarree kunnen bekorten, zowel bij kinderen als bij volwassenen [Berger 2008]. Het is echter onvoldoende duidelijk welke specifieke probiotica bij welke patiëntengroepen een positief effect hebben. Andere maatregelen, zoals preventie en behandeling van eventuele dehydratie, zijn belangrijker. In twee situaties komt diarree relatief frequent voor: tijdens reizen, vooral naar de (sub)tropen, en bij het gebruik van antibiotica.

Werkzaamheid van probiotica bij acute diarree

Bewijs

- **Bron:** voor de beantwoording van deze vraag is gebruik gemaakt van een Cochrane-review van goede kwaliteit waarin placebogecontroleerde onderzoeken met probiotica (zoals lactobacillen of de gist *Saccharomyces*) worden besproken [Allen 2010]. De gebruikte uitkomstmaten waren duur van de diarree (in uren), diarreeduur > 4 dagen en gemiddelde frequentie van de diarree op dag 2.
- **Kwaliteit van het bewijs:** de bewijskracht is zeer laag vanwege kans op vertekening (aanzienlijke variatie in methodologische kwaliteit, methoden van randomisering niet altijd beschreven, blinderen soms onduidelijk of niet toegepast), inconsistentie door heterogeniteit (verschillende typen probiotica, zowel kinderen als volwassenen, verschillende criteria voor diarree), indirectheid van het bewijs (geen Nederlandse eerstelijns populatie), heterogeniteit van de resultaten en verschillen in omvang van de geïnccludeerde onderzoeken.

dering soms onduidelijk of niet toegepast), inconsistentie door heterogeniteit (verschillende typen probiotica, zowel kinderen als volwassenen, verschillende criteria voor diarree), indirectheid van het bewijs (geen Nederlandse eerstelijns populatie), heterogeniteit van de resultaten en verschillen in omvang van de geïnccludeerde onderzoeken.

- **Effect:** in 35 onderzoeken (n = 4555) werd het effect van probiotica versus placebo onderzocht. Probiotica verminderden de duur van de diarree gemiddeld met 24,76 uur (95%-BI 33,6-15,91). In 29 onderzoeken (n = 2853) werd gekeken naar diarreeduur > 4 dagen. Probiotica verminderden de kans daarop: het RR was 0,41 (95%-BI 0,32-0,53). In 20 onderzoeken (n = 2751) werd de gemiddelde defecatiefrequentie op dag 2 onderzocht. In de probioticagroep was het gemiddelde verschil 0,8 defecaties (95%-BI 0,45-1,14).

Bijwerkingen: van de 63 geselecteerde onderzoeken rapporteerden er 43 geen bijwerkingen; 20 onderzoeken gaven geen informatie over bijwerkingen.

Conclusie: de Cochrane-review laat zien dat er veel onzekerheid is over een klinisch relevante vermindering van diarreeduur (de kwaliteit van het bewijs is zeer laag).

Overwegingen: vanwege de geringe bewijskracht, het ontbreken van gegevens over mogelijke bijwerkingen en onvoldoende mogelijkheid tot extrapolatie naar de Nederlandse eerstelijns populatie is er onvoldoende grond het gebruik van probiotica bij de behandeling van acute diarree te adviseren. Aangezien het in het algemeen gaat om een zelfbeperkende aandoening is de winst door probiotica minimaal en is het dus de vraag wat de meerwaarde van deze middelen is.

Aanbeveling: probiotica worden niet aangeraden voor de behandeling van acute diarree.

Preventie van reizigersdiarree

Bewijs

- **Bron:** in een systematisch literatuuronderzoek met meta-analyse [Sazawal 2006] van gerandomiseerde interventieonderzoeken, waarin onderzocht werd of gebruik van probiotica leidt tot een afname van de incidentie van diarree, betroffen 6 van de geïnccludeerde RCT's (n = 1466) de preventie van reizigersdiarree. De follow-upduur varieerde van 1 tot 4 weken. Na het verschijnen van dit literatuuronderzoek zijn er nog 2 RCT's (n = 441) gepubliceerd naar de waarde van probiotica ter preventie van reizigersdiarree [Virk 2013, Briand 2006].
- **Kwaliteit van het bewijs:** de kwaliteit van het bewijs was matig vanwege kans op vertekening. Alle in de meta-analyse geïnccludeerde onderzoeken misten een punt op de Jadad-kwaliteitscore, maar in het literatuuronderzoek was niet aangegeven welk punt ontbrak en om welke reden dit was. De onderzoeken lieten wel homogene resultaten zien, die toepasbaar zijn in de huisartsenpraktijk.
- **Effect:** 3 van de 6 geïnccludeerde RCT's lieten een positief effect zien, maar in geen van de 6 was de uitkomst statistisch significant. Het gepoolde RR was 0,92 (95%-BI 0,79-1,06). Ook de 2 later verschenen RCT's toonden geen verschil aan in de incidentie van diarree tussen de probiotica- en placebo-groepen.
- **Bijwerkingen:** deze werden niet beschreven.

Conclusies: probiotica leiden niet tot een reductie van de incidentie van reizigersdiarree (de kwaliteit van het bewijs is matig).

Overwegingen: er zijn geen aanwijzingen dat door gebruik van probiotica de kans op reizigersdiarree afneemt. Omdat daarnaast gegevens over mogelijke bijwerkingen ontbreken, worden probiotica niet aangeraden voor de preventie van reizigersdiarree.

Aanbeveling: probiotica worden niet aangeraden ter preventie van reizigersdiarree.

Preventie van met antibioticagebruik geassocieerde diarree

Bewijs

- **Bron:** in een systematisch literatuuronderzoek met meta-analyse [Hempel 2012] werden 82 gerandomiseerde interventieonderzoeken beschreven waarin onderzocht werd of gebruik van probiotica leidt tot een afname van de incidentie van diarree geassocieerd met antibioticagebruik. De follow-upduur werd niet in alle onderzoeken beschreven, maar was meestal beperkt tot de duur van het antibioticagebruik.
- **Kwaliteit van het bewijs:** de kwaliteit van het bewijs was laag. Van de 82 onderzoeken rapporteerden er 59 te weinig gegevens om het risico op bias te kunnen bepalen. De resultaten waren heterogeen en voor een deel niet toepasbaar in de huisartsenpraktijk, omdat 24 onderzoeken in een ziekenhuissetting waren uitgevoerd. Daarnaast waren er verschillen in de onderzochte probiotica, de indicatie en/of voorgeschreven antibiotica.
- **Effect:** 63 onderzoeken (n = 11.811) rapporteerden voldoende gegevens voor een meta-analyse. Het gepoolde RR was 0,58 (95%-BI 0,50-0,68), het NNT was 13 (95%-BI 10,3-19,1). Er werden geen systematische verschillen gezien tussen verschillende leeftijdsgroepen, indicaties, duur van het antibioticagebruik en onderzochte probiotica.
- **Bijwerkingen:** 59 onderzoeken rapporteerden in het geheel niet over bijwerkingen. In de overige onderzoeken werd de interventie als veilig beschouwd, werden geen bijwerkingen gezien of waren de bijwerkingen niet geassocieerd met het gebruik van probiotica.

Conclusies: of probiotica in staat zijn een klinisch relevante reductie te bewerkstelligen van de incidentie van diarree geassocieerd met antibioticagebruik is onzeker. De kwaliteit van het bewijs is laag.

Overwegingen: vanwege bovengenoemde onzekerheid (lage kwaliteit van het bewijs, bijwerkingen nauwelijks onderzocht, geen subgroepenanalyses die voor de huisarts relevant zijn) worden probiotica voor deze indicatie niet aanbevolen.

Aanbeveling: probiotica worden niet aangeraden voor de preventie van met antibioticagebruik geassocieerde diarree.

35 Anti-emetica

Bij kinderen kan het gebruik van anti-emetica (domperidon en metoclopramide) leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals extrapiramidale verschijnselen of urineretentie [De Moor 2005, Meyboom 1988, Poortier 1997, Taminiau 1989].

Verder zijn er aanwijzingen dat domperidon vooral bij patiënten ouder dan 60 jaar en bij patiënten met dagelijkse doseringen van 30 mg of meer het risico op ernstige ventrikularitme of acute hartdood verhoogt. Risicogroepen zijn onder andere:

- patiënten met verlengde geleidingsintervallen zoals een verlengd QT-interval;
- patiënten die krachtige CYP3A4-remmers gebruiken;
- patiënten met elektrolytstoornissen zoals hypo-

kaliëmie of hypomagnesiëmie;

- patiënten met hartaandoeningen zoals hartfalen.

Er is een Europese herbeoordeling van domperidon in voorbereiding. De definitieve conclusies en de daaruit volgende aanbevelingen zijn nog niet bekend [EMA 2014].

Aangezien toediening van anti-emetica geen rol van betekenis speelt voor het herstel en er wel aanwijzingen zijn voor mogelijk ernstige bijwerkingen moet de nadruk bij de behandeling van acute diarree liggen op voldoende vochttoediening en zo nodig behandeling met ORS. Het gebruik van anti-emetica wordt ontraden.

36 Antibiotica bij bacteriële infecties

Het advies om als empirische behandeling alleen bij ernstig zieke patiënten (hoge koorts, bloederige diarree en hevige buikkrampen (dysenterie) of immuuncompromitteerd) azitromycine 500 mg 1 dd gedurende 3 dagen te geven is gebaseerd op de SWAB-richtlijn [SWAB 2014]. Hierbij is een afweging gemaakt tussen het potentieel gunstige effect van antibiotica op de duur en ernst van de symptomen van infectieuze diarree en de ontwikkeling van resistentie. Ook de behandeladviezen bij bekende verwekkers sluiten aan bij de SWAB-richtlijn 2014 (zie [tabel 1]). Voor de behandeling van diarree ten gevolge van andere bacteriële verwekkers en van in het ziekenhuis opgelopen nosocomiale infectieuze diarree dient de huisarts genoemde richtlijn te volgen of een microbioloog te raadplegen.

37 Behandeling van infecties door protozoa

De adviezen betreffende de behandeling van infecties door protozoa zijn gebaseerd op de SWAB-richtlijn (zie [tabel 2]) [SWAB 2014]. De behandeling van *D. fragilis* behoeft nadere toelichting.

De SWAB-richtlijn adviseert behandeling met clinoquinol suspensie voor een infectie met *D. fragilis* omdat de effectiviteit waarschijnlijk hoger is dan die van metronidazol. Gezien de discussie over de pathogeniciteit van *D. fragilis* en het feit dat het bij clinoquinol gaat om off-labelgebruik, neemt de standaard dit behandeladvies niet over.

De huisarts hoeft antibiotische behandeling van een *D. fragilis*-infectie slechts te overwegen bij langdurige klachten indien deze is aangetoond door middel van fecesonderzoek en bij uitsluiting van andere oorzaken (zie noot 13). In de eerste lijn gaat de voorkeur in dat geval uit naar metronidazol.

Aanbeveling: indien medicamenteuze behandeling van een *D. fragilis*-infectie in de eerste lijn gewenst is, gaat de voorkeur, vanwege de beperkte evidence, de discussie over de pathogeniciteit van *D. fragilis* en het feit dat gebruik van clinoquinol off-label is, uit naar metronidazol. Bij persisterende klachten na behandeling lijkt verwijzing naar of consultatie van de tweede lijn over de eventuele behandeling op zijn plaats.

38 Reizigersdiarree

De belangrijkste risicofactor voor het oplopen van

diarree is de bestemming. Hoog scoren Zuid- en Midden-Amerika, Afrika, het Midden-Oosten en Azië. Ondanks verbeterde hygiënische omstandigheden lijkt ongeveer de helft van de Nederlandse reizigers naar die gebieden acute diarree te ontwikkelen, van wie zo'n 4% met ernstige ziekteverschijnselen. De diarree waarmee deze reizigers terugkeren, is relatief vaker veroorzaakt door een parasiet dan door een bacteriële verwekker [Freedman 2006]. De meest voorkomende bacteriële verwekker van reizigersdiarree is de enterotoxische *Escherichia coli* (ETEC), die acute frequente, waterige diarree veroorzaakt zonder bijkomende ziekteverschijnselen. Enterogregatieve *Escherichia coli* (EAGC) speelt een minstens even grote rol. In Azië behoren ook *Campylobacter* spp. tot de verwekkers van reizigersdiarree. In 40% van de patiënten wordt geen verwekker aangetoond [SWAB 2014, Freedman 2006]. De ziekte duurt meestal 3-4 dagen.

Lichte tot matig ernstige acute infectieuze diarree (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 fluorochinoloon (bijvoorbeeld ciprofloxacin), eventueel gecombineerd met loperamide. De combinatie van loperamide met een antibioticum heeft meer effect op de ziekteduur dan een antibioticum alleen. Bij ernstige ziekte en dysenterie wordt verondersteld dat het gebruik van loperamide gecontraïndiceerd is.

Afhankelijk van lokale epidemiologie en resistentiepatronen zou fluorochinoloon moeten worden vervangen door azitromycine. Dat geldt momenteel vooral voor reizigers naar Zuid-Oost Azië (inclusief India) [SWAB 2014].

Er is discussie of het zinvol is om antibiotica mee te geven naar een hoogrisicogebied. Dit valt te overwegen bij langdurig reizen onder primitieve omstandigheden en bij reizigers met belangrijke comorbiditeit (diabetes mellitus, immuuncompromitteerden). Antibiotica bekorten de duur van reizigersdiarree. Aan het meegeven c.q. preventief gebruiken van antibiotica voor reizigersdiarree kleven belangrijke bezwaren, zoals snelle resistentieontwikkeling en het feit dat reizigersdiarree een niet-ernstige aandoening is met een gunstig natuurlijk beloop. Wil de huisarts toch antibiotica meegeven, dan gaat de voorkeur anno 2014 uit naar ciprofloxacin oraal 500 mg 2 dd gedurende 3 dagen of 1000 mg eenmalig. Overleg zo nodig met de GGD of het LCR [SWAB 2014].

Het is aannemelijk dat bijvoorbeeld ETEC, gezien de doorgaans korte ziekteduur, bij teruggekeerde reizigers relatief minder belangrijk is. Daarom gelden na terugkomst in eigen land dezelfde adviezen als bij community-acquired acute infectieuze diarree. Wanneer dan een antimicrobieel middel noodzakelijk wordt geacht, is azitromycine het middel van keuze (zie *Antibiotica in het algemeen*) [SWAB 2014].

LITERATUUR

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie www.nhg.org.

Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010;(11):CD003048.

Avery ME, Snyder JD. Oral therapy for acute diarrhea. The underused simple solution. N Engl J Med 1990;323:891-4.

Banik GR, Barratt JL, Marriott D, Harkness J, Ellis JT, Stark D. A case-controlled study of *dientamoeba fragilis* infections in children. Parasitology 2011;135:5.

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

Bart A, Van der Heijden HM, Greve S, Speijer D, Landman WJ, Van Gool T. Intragenomic variation in the internal transcribed spacer 1 region of *dientamoeba fragilis* as a molecular epidemiological marker. J Clin Microbiol 2008;46:3270-5.

BCFI. Adsorbentia en adstringentia (2014). http://www.bcfi.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=GGR/MPG/MPG_CFA.cfm&keyword=adsorbentia.

Bellemare S, Hartling L, Wiebe N, Russell K, Craig WR, McConnell D, et al. Oral rehydration versus intravenous therapy for treating dehydration due to gastroenteritis in children: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Med 2004;2:11.

Berger MY. Probiotics voor gastro-intestinale aandoeningen: het nieuwe wondermiddel? Huisarts Wet 2008;51:174-9.

Briand V, Buffet P, Genty S, Lacombe K, Godineau N, Salomon J, et al. Absence of efficacy of nonviable *Lactobacillus acidophilus* for the prevention of traveler's diarrhea: a randomized, double-blind, controlled study. Clin Infect Dis 2006;43:1170-5.

Brown KH, Gastanaduy AS, Saavedra JM, Lembcke J, Rivas D, Robertson AD, et al. Effect of continued oral feeding on clinical and nutritional outcomes of acute diarrhea in children. J Pediatr 1988;112:191-200.

Brown KH, Pearson JM, Fontaine O. Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis of clinical trials. Pediatrics 1994;93:17-27.

- Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Wallinga JA, Ruijs GJ, Bruins MJ, Verweij JJ. Parasitological diagnosis combining an internally controlled real-time PCR assay for the detection of four protozoa in stool samples with a testing algorithm for microscopy. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:869-74.
- Cardol M, Van Dijk L, De Jong JD, De Bakker DH, Westert GP. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk: huisartsenzorg: Wat doet de poortwachter? Bilthoven: Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieu, 2004.
- CDC. Cyclosporiasis (2013). <http://www.cdc.gov/parasites/cyclosporiasis>.
- CBS. Diarree en gastro-enteritis van verondersteld infectieuze oorsprong (2010). <http://www.cbs.nl/statline>, geraadpleegd januari 2013.
- Chan SS, Ng KC, Lam PK, Lyon DJ, Cheung WL, Rainer TH. Predictors of positive stool culture in adult patients with acute infectious diarrhea. *J Emerg Med* 2002;23:125-30.
- Chan SS, Ng KC, Lyon DJ, Cheung WL, Cheng AF, Rainer TH. Acute bacterial gastroenteritis: a study of adult patients with positive stool cultures treated in the emergency department. *Emerg Med J* 2003;20:335-8.
- Coyle CM, Varughese J, Weiss LM, Tanowitz HB. Blastocystis: to treat or not to treat. *Clin Infect Dis* 2012;54:105-10.
- De Boer RF, Ott A, Kesztyus B, Kooistra-Smid AM. Improved detection of five major gastrointestinal pathogens by use of a molecular screening approach. *J Clin Microbiol* 2010;48:4140-6.
- De Bruyn G. Diarrhoea in adults (acute). Clinical evidence. Londen: BMJ, 2006: 1031-48.
- De Jong JC. Adenovirussen als verwekkers van gastro-enteritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:536-41.
- De Looz JD, Zietse R, De Jong T. Fysische diagnostiek, onderzoek naar dehydratie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A2651.
- De Moor RA, Diemont WL, Visser MO, Van den Bemt PM. Urineretentie bij 2 kinderen na gebruik van anti-emetica tijdens een acute gastro-enteritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1472-4.
- De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, Van Leeuwen NJ, Bartelds AI, Van Duynhoven YT. Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2001a;7:82-91.
- 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* 2001b;33:280-8.
- De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, Wannet WJ, Vinje J, Van Leusden F, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands: incidence and aetiology. *Am J Epidemiol* 2001c;154:666-74.
- De Wit MA, Kortbeek LM, Koopmans MP, De Jager CJ, Wannet WJ, Bartelds AI et al. A comparison of gastroenteritis in a general practice-based study and a community-based study. *Epidemiol Infect* 2001d;127:389-97.
- De Wit NJ, Witteman BJM. Diarree. *Huisarts Wet* 2002;478-82.
- Desai R, Parashar UD, Lopman B, De Oliveira LH, Clark AD, Sanderson CF, et al. Potential intussusception risk versus health benefits from rotavirus vaccination in Latin America. *Clin Infect Dis* 2012;54:1397-405.
- Doorduyn Y, Van Pelt W, Havelaar AH. The burden of infectious intestinal disease (IID) in the community: a survey of self-reported IID in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2012;140:1185-92.
- Dudink J, Mearin LM, Sukhai RN. Iles na gebruik van loperamide bij een kind met acute diarree. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:670-2.
- Dugdale A, Lovell S, Gibbs V, Ball D. Refeeding after acute gastroenteritis: a controlled study. *Arch Dis Child* 1982;57:76-8.
- EMA. Domperidon (2014). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing_medicines/human_referral_prac_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
- Eroglu F, Genc A, Elgun G, Koltas IS. Identification of blastocystis hominis isolates from asymptomatic and symptomatic patients by PCR. *Parasitol Res* 2009;105:1589-92.
- Finkelstein JA, Schwartz JS, Torrey S, Fleisher GR. Common clinical features as predictors of bacterial diarrhea in infants. *Am J Emerg Med* 1989;7:469-73.
- Fletcher P, Steffen R, DuPont H. Nutzen/Risiko-Abwägung bei der Aufhebung der Verschreibungspflicht von Loperamid. *Arzneimittelforschung* 1995;45:608-13.
- Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC. Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:483-90.
- Fontaine O. Actualités sur les solutions de sels de rehydratation par voie orale dans le traitement des diarrhées de l'enfant. *Med Trop (Mars)* 2003;63:486-90.
- Fontaine O, Gore SM, Pierce NF. Rice-based oral rehydration solution for treating diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001264.
- Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, Von Sonnenburg F, et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006;354:119-30.
- Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics* 1997;99:E6.
- Gottlieb T, Heather CS. Diarrhoea in adults (acute). *Clin Evid (Online)* 2011.
- Guandalini S, Dincer AP. Nutritional management in diarrhoeal disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:697-717.
- Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al.; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases. Evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46 Suppl 2:S81-122.
- Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *BMJ* 2001;323:81-5.
- Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1959-69.
- Holt PR. Diarrhea and malabsorption in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:427-44.
- Hoogkamp-Korstanje JA. Voeding en gezondheid - infecties door voedsel. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:590-4.
- Isolaure E, Vesikari T, Saha P, Viander M. Milk versus no milk in rapid refeeding after acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:254-61.
- Kenney WL, Chiu P. Influence of age on thirst and fluid intake. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:1524-32.
- Khin MU, Nyunt NW, Myo K, Mu MK, Tin U, Thane T. Effect on clinical outcome of breast feeding during acute diarrhoea. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:587-9.
- King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: Oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR16):1-16. <http://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/rr5216a1.htm>.
- Kist-van Holthe JE, Van der Heijden AJ. Dehydratie ten gevolge van gastro-enteritis bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:193-6.
- Kneepkens CM, Hoekstra JH. Peuterdiarree. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:2026-8.
- Koopmans MP. Explosies van virale gastro-enteritis, in het bijzonder door het Norwalk-achtig virus: een onderschat probleem. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2401-4.
- Kuijper EJ, Debast SB, Van Kregten E, Vaessen N, Notermans DW, Van den Broek PJ. Clostridium difficile ribotype 027, toxinotype III in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2087-9.
- Kuijper EJ, Timen A, Franz E, Wessels E, Van Dissel JT. Uitbraak van enterohemorragische Escherichia coli (EHEC) en hemolytisch-uremisch syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3743.
- Li ST, Grossman DC, Cummings P. Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007;4:e98.
- Liu LJ, Yang YJ, Kuo PH, Wang SM, Liu CC. Diagnostic value of bacterial stool cultures and viral antigen tests based on clinical manifestations of acute gastroenteritis in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:559-61.
- Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine, Vol. 1. New York: McGraw-Hill, 2012.
- Mackenzie A, Barnes G, Shann F. Clinical signs of dehydration in children. *Lancet* 1989;2:605-7.
- Mank TG, Zaat JO. Diagnostic advantages and therapeutic options for giardiasis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:1513-9.
- Mank TG, Zaat JO, Blotkamp J, Polderman AM. Comparison of fresh versus sodium acetate acetic acid formalin preserved stool specimens for diagnosis of intestinal protozoal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995a;14:1076-81.
- Mank TG, Zaat JO, Polderman AM. Onderschatting van darmprotozoa als oorzaak van diarree in de huisartsenpraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995b;139:324-7.
- Meyboom RH, Huijbers WA. Acute extrapiramidele bewegingsstoornissen bij jonge kinderen en bij volwassenen tijdens het gebruik van domperidon. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132:1981-3.
- Molla AM, Sarker SA, Hossain M, Molla A, Greenough WB, III. Rice-powder electrolyte solution as oral-therapy in diarrhoea due to vibrio cholerae and Escherichia coli. *Lancet* 1982;1:1317-9.
- NHS. Prodigy Guidance - Gastroenteritis, NHS National Library for Health (2005). <http://www.evidence.nhs.uk/topic/gastroenteritis?ps=40>.
- NIV. Richtlijnen Elektrolytstoornissen (2005). <http://www.internisten.nl/gzi2>.
- Nivel. Diarree, indicatie en prevalentiecijfers in de huisartsenpraktijk (2013). <http://www.nivel.nl/incidentie-en-prevalentiecijfers-in-de-huisartsenpraktijk>.
- NVK. Dehydratie bij kinderen; richtlijn voor de eerste opvang bij gastro-enteritis (2012). <http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenoverzicht.aspx>.
- NVP. Cyclospora (2007). <http://www.parasitologie.nl>.
- Opstelten W, Rimmelzwaan GF, Van Essen GAT, Bijlsma JWH. Influenzavaccinatie van patiënten met verminderde afweer: veilig en effectief. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A902.
- Poorter ME, Wolf BH, Wolt HA. Een 'zetpilletje tegen het spugen'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:665-6.
- Pruvost I, Dubos F, Aurel M, Hue V, Martinot A. Valeur des données anamnestiques, cliniques et biologiques pour le diagnostic de déshydratation par diarrhée aiguë chez l'enfant de moins de 5 ans. *Presse Med* 2008;37:600-9.
- Rees L, Brook CG. Gradual reintroduction of full-strength milk after acute gastroenteritis in children. *Lancet* 1979;1:770-1.
- Rijntjes AG. Acute diarree in de huisartspraktijk. Een onderzoek naar anamnese en microbiële oorzaken [Proefschrift]. Maastricht: Rijksuniversiteit Limburg, 1987.
- RIVM. LCI-richtlijn Giardiasis (2008). http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Giardiasis.

- RIVM. LCI-richtlijn Cryptosporidiose (2012a). http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Cryptosporidiose.
- RIVM. LCI-richtlijn Rotavirus (2012b). http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Rotavirus.
- RIVM. LCI-richtlijn Norovirus (calicivirusinfectie) (2014). http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Norovirus_Calicivirusinfectie.
- RIVM. Gezondheidsrisico's in een kindercentrum of peuterspeelzaal (0-4 jarigen) (2013). http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Professioneel_Praktisch/Draaiboeken/Infectieziekten/LCI_draaiboeken/Gezondheidsrisico_s_in_ee_kindercentrum_of_peuterspeelzaal_0_4_jarigen.
- Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374-82.
- Schols JM, De Groot CP, Van der Cammen TJ, Olde Rikkert MG. Preventing and treating dehydration in the elderly during periods of illness and warm weather. *J Nutr Health Aging* 2009;13:150-7.
- Scholten P, Van Leerdam ME, Kuipers EJ. Chronische diarree; het belang van de anamnese. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:405-8.
- Sentongo TA. The use of oral rehydration solutions in children and adults. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:307-13.
- Sibley E, Ahn JK, Theodore E, Woodward Award: lactase persistence SNPs in African populations regulate promoter activity in intestinal cell culture. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2011;122:155-65.
- Soares-Weiser K, Maclehose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD008521.
- Soolsma J, Yo M, Bakker L, Kingma P, Gamadia L, Lobatto S. Een patiënt met hemolytisch-uremisch syndroom en infectie met enterohemorragische *Escherichia coli* (EHEC). *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3809.
- Stark D, Barratt J, Roberts T, Marriott D, Harkness J, Ellis J. A review of the clinical presentation of *dientamoebiasis*. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:614-9.
- Stark DJ, Beebe N, Marriott D, Ellis JT, Harkness J. *Dientamoebiasis*: clinical importance and recent advances. *Trends Parasitol* 2006;22:92-6.
- Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA* 2004;291:2746-54.
- Sullivan PB. Nutritional management of acute diarrhea. *Nutrition* 1998;14:758-62.
- SWAB. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland IX; SWAB richtlijn antimicrobiële therapie voor acute infectieuze diarree (2014). [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/B5B9ED1BD30F42DFC1257CB80019C398/\\$FILE/Herziene%20SWAB%20richtlijn%20Acute%20Diarree.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/B5B9ED1BD30F42DFC1257CB80019C398/$FILE/Herziene%20SWAB%20richtlijn%20Acute%20Diarree.pdf).
- Taminiau JA, Van Caillie-Bertrand M, Douwes AC, Feliús A, Schulpens TW. De behandeling van acute gastro-enteritis bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989;133:964-7.
- Ter Schure JM, De Vries M, Weel JF, Van Roon EN, Faber TE. Symptoms and treatment of *dientamoeba fragilis* infection in children, a retrospective study. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e148-e150.
- Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004;350:38-47.
- Thomas DR, Tariq SH, Makhdomm S, Haddad R, Moinuddin A. Physician misdiagnosis of dehydration in older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2003;4:251-4.
- Tjon a Ten WE. Kinderen opgenomen wegens acute gastro-enteritis. II. Geen verband tussen klinische kenmerken en geïsoleerde verwekkers uit feces. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:306-8.
- Urbain D, Belaiche J, De Vorm M, Fiasse R, Hiele M, Huijghebaert S, et al. Treatment of acute diarrhoea: update of guidelines based on a critical interuniversity assessment of medications and current practices. *Acta Gastroenterol Belg* 2003;66:218-26.
- Van de Lisdonk EH, Van den Bosch WJHM, Lagro-Janssen ALM, Schers HJ. Ziekten in de huisartspraktijk. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2008.
- 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.
- Van Pelt W, Friesema I, Doorduyn Y, De Jager C, Van Duynhoven Y. Trends in Gastro-enteritis in Nederland: notitie met betrekking tot 2007. Bilthoven: RIVM, 2009. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/210221001.html>.
- Virk A, Mandrekar J, Berbari EF, Boyce TG, Fischer PR, Kasten MJ, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of an oral synbiotic (AKSB) for prevention of travelers' diarrhea. *J Travel Med* 2013;20:88-94.
- Wiemer D, Loderstaedt U, Von Wulfen H, Priesnitz S, Fischer M, Tannich E, et al. Real-time multiplex PCR for simultaneous detection of *campylobacter jejuni*, *salmonella*, *shigella* and *yersinia* species in fecal samples. *Int J Med Microbiol* 2011;301:577-84.