

Diagnostisch stroomdiagram bij acute infectieuze diarree

Lisanne van Berkel, Maarten Heuvelmans, Jan Monkelbaan

Samenvatting

Acute infectieuze diarree veroorzaakt in Nederland en wereldwijd een grote ziektelast. Met het toenemend gebruik van PCR-panels als diagnosticum, is het van belang te weten welke verwekkers in een panel worden getest. Bij een negatieve uitslag moet aanvullend onderzoek worden ingezet. Het doel van deze publicatie is om de clinicus een ondersteunend stroomdiagram te bieden voor het diagnostisch proces bij volwassenen met acute infectieuze diarree.

PubMed werd doorzocht op richtlijnen, systemische reviews en meta-analyses over infectieuze diarree. Risicofactoren en symptomen werden geïdentificeerd, gecategoriseerd en verwerkt in een stroomdiagram.

Uit 22 artikelen werden verschillende risicofactoren voor acute infectieuze diarree geïdentificeerd. Risicofactoren zijn onder andere leeftijd, ingestie van gecontamineerd voedsel, contact met geïnfecteerde dieren of gecontamineerd water, reizen, enkele medicijnen, verblijf in een instelling en een aantal comorbiditeiten waaronder immuungecompromiteerde status. Naast risicofactoren kunnen ook niet-gastro-intestinale symptomen richting geven aan het identificeren van de verwekker.

Aanvullend testen boven op de gebruikelijke PCR-panels is nodig bij immuungecompromiteerden of bij een negatieve uitslag maar persisterende klachten. Het stroomdiagram uit dit artikel helpt de aanvrager om de juiste diagnostiek in de juiste situatie in te zetten.

Summary

Acute infectious diarrhoea causes a major burden of disease in the Netherlands and worldwide. PCR is increasingly used to identify faecal pathogens. It is important to know what pathogens are included in a PCR panel, to guide the clinician in additional testing when PCR results are negative. The aim of this study is to provide a flowchart of the diagnostic process of

infectious diarrhoea in adults to use in clinical practice. PubMed was searched for guidelines, systematic reviews, and meta-analyses regarding infectious diarrhoea. Several risk factors and symptoms were identified through the included literature. These risk factors and symptoms were categorised and used to create a flowchart of the diagnostic process of infectious diarrhoea.

Twenty-two articles were included. Risk factors that were identified include: age, ingestion of contaminated food, contact with infected animals or contaminated water, travelling, certain medication, stay in a hospital or institution, and different comorbidities. Furthermore, non-gastrointestinal symptoms can help to establish a differential diagnosis.

Additional testing beyond the usual PCR panels is necessary for immunocompromised individuals or for patients with a negative PCR-result but persistent symptoms. The provided flowchart helps clinicians to test patients appropriately.

Introductie

Acute diarree wordt gedefinieerd als dunne tot waterige ontlasting met een frequentie van minimaal drie keer per 24 uur, met een maximale duur van veertien dagen [1]. Acute infectieuze diarree ten gevolge van een gastro-enteritis wordt meestal veroorzaakt door virale, bacteriële of soms parasitaire pathogenen, opgelopen

Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Interne Geneeskunde, drs. L. van Berkel, aios interne geneeskunde. Ziekenhuis Gelderse Vallei, afdeling Medische Microbiologie, drs. M. Heuvelmans, arts-microbioloog. Universitair Medisch Centrum Utrecht, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, drs. J.F. Monkelbaan, MDL-arts. Correspondentieadres: drs. L. van Berkel (lisannevanberkel@gmail.com).

door gecontamineerd voedsel, gecontamineerd water of contact met geïnfecteerde dieren of mensen. Infectieuze diarree komt vaker voor na reizen [1-4]. In Nederland waren in 2019 ongeveer 4,9 miljoen geregistreerde cases met gastro-enteritis, waarvan er circa 22.000 werden opgenomen in het ziekenhuis [5]. In de klinische praktijk blijkt dat ongeveer 60 procent van de fecesmonsters die worden ingestuurd voor *polymerase chain reaction* (PCR) niet zinvol is, bijvoorbeeld omdat de patiënt geen diarree had of omdat een feces-PCR werd ingezet bij diarree die ontstaan was na minimaal twee dagen ziekenhuisopname [6]. Het toenemend gebruik van PCR-panelen als diagnosticum bij diarree kan ertoe leiden dat de aanvrager minder bewust is van de pathogenen die getest worden. Een negatieve uitslag kan leiden tot onterechte geruststelling. Persistierende klachten brengen de clinicus in een diagnostisch en therapeutisch dilemma. Een ondersteunend algoritme kan helpen in het diagnostische proces bij acute infectieuze diarree. Het diagnostisch stroomdiagram in dit artikel kan in de klinische praktijk worden gebruikt om gerichte diagnostiek te doen naar de meest voorkomende oorzaken van acute infectieuze diarree bij volwassenen.

Methode

Er werd op PubMed gezocht naar richtlijnen, systemische reviews en meta-analyses over (begeleidende) symptomen en risicofactoren van infectieuze diarree. Er werd geen datumfilter gebruikt. De volgende Engelse zoektermen werden gebruikt: 'diarrhoea', 'gastroenteritis', 'acute', 'infectious', 'etiology', 'guideline', 'systematic review', 'meta-analysis'. Exclusiecriteria waren: artikelen die alleen over kinderen gaan, artikelen die geen beschrijving gaven van symptomen of risicofactoren van individuele verwekkers van diarree, artikelen over weersomstandigheden als risicofactor voor diarree, artikelen die alleen over verwekkers van pandemieën (bijvoorbeeld COVID-19) gaan en artikelen die niet in het Nederlands of Engels beschikbaar waren. Na het verzamelen van de literatuur werden symptomen en risicofactoren van acute diarree geïdentificeerd, gecategoriseerd en verwerkt in een stroomdiagram.

Resultaten

De PubMed-search leverde 1458 artikelen op die

werden gepubliceerd tot en met 31 december 2024. Uiteindelijk werden 22 bruikbare artikelen geïncludeerd (zie *figuur 1*) [1-4,7-24].

De volgende risicofactoren werden geïdentificeerd: gecontamineerd voedsel, contact met besmette dieren of gecontamineerd water, reizen, ziekenhuisopname, verblijf in een zorginstelling, kinderopvang, dagopvang, medicamenten en comorbiditeiten zoals immuungecompromitteerde status, inflammatoire darmziekten (IBD) en nierziekten.

De risicofactoren en begeleidende symptomen werden gecategoriseerd en overzichtelijk verwerkt in een stroomdiagram (zie *figuur 2*). De categorieën worden hierna separaat besproken.

Gecontamineerd voedsel

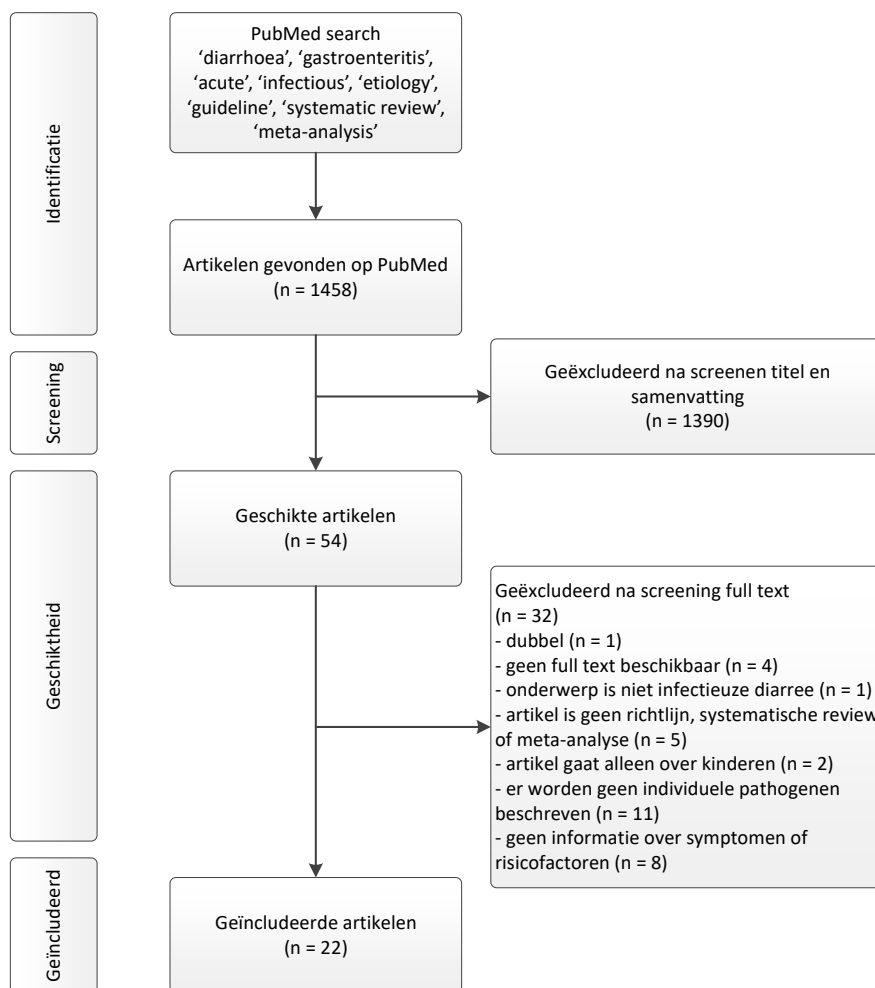
De volgende pathogenen werden geassocieerd met bepaalde voedingsmiddelen: *Bacillus cereus*, *Brucella*, *Campylobacter*, *Clostridium perfringens*, *Coxiella burnetii*, *Enterotoxigene E. coli* (ETEC), *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium bovis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella*, *Shigella*, *S. aureus*, *Shigatoxine-producerende E. coli* (STEC), *Vibrio*-species, *Yersinia enterocolitica*, hepatitis A, norovirus, *Cryptosporidium* en *Cyclospora* (zie *tabel 1*). *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* en *S. aureus* veroorzaken een toxinegemedieerde voedselvergiftiging.

Contact met dieren of water

Blootstelling aan huisdieren met diarree kan leiden tot infecties met *Campylobacter* en *Yersinia*. Contact met jong gevogelte of reptielen is geassocieerd met nontyphi *Salmonella*. Een bezoek aan een (kinder)boerderij of dierentuin is geassocieerd met *Campylobacter*, STEC en *Cryptosporidium* [1,2]. *Campylobacter* is ook geassocieerd met contact met vee in ontwikkelingslanden [1].

Zwemmen in, drinken van of overstromingen met gecontamineerd water kan infecties met *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, STEC, *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio*-species, norovirus, rotavirus, sapovirus, *Cryptosporidium* en *Giardia* veroorzaken [1,19,25]. Opvallend genoeg werd *Aeromonas* in de geïncludeerde literatuur niet als verwekker van acute infectieuze diarree genoemd, terwijl dit in de klinische praktijk wel wordt gezien.

Figuur 1. Selectie van artikelen



Reizen

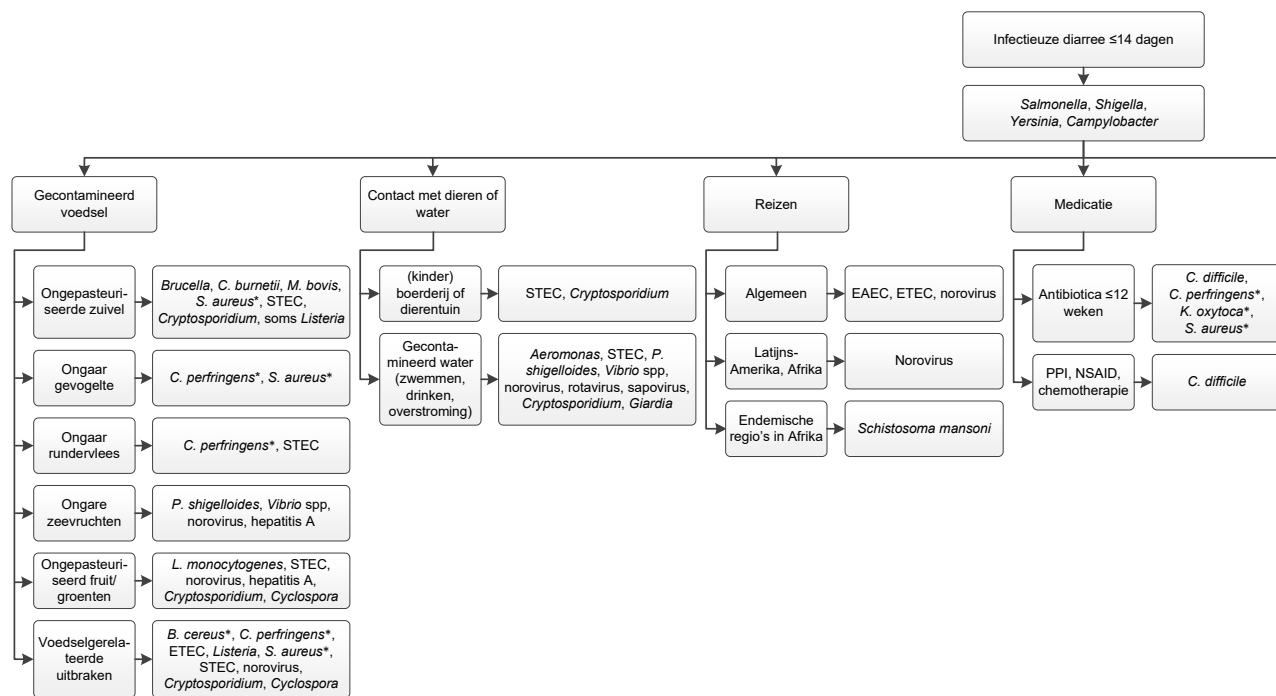
ETEC en entero-aggregatieve *E. coli* (EAEC) zijn de meest voorkomende verwekkers die worden gevonden bij patiënten met reizigersdiarree [1,4,16]. *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella* en norovirus worden ook vaak gezien als oorzaak van reizigersdiarree [4]. *Campylobacter* is vaker de oorzaak van diarree in Azië dan in Afrika en Latijns-Amerika [4,16]. Norovirus is daarentegen vaker de oorzaak van diarree in Latijns-Amerika en Afrika vergeleken met Azië [4]. *Giardia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis* en *Entamoeba histolytica* komen minder vaak voor in Westerse landen

en veroorzaken meestal chronische diarree, maar worden wel bij 2 tot 10 procent van de patiënten met acute diarree gevonden [1,4]. *Schistosoma mansoni* kan bloederige diarree veroorzaken bij reizigers die in endemische gebieden in Afrika zijn (geweest) [10]. Hoewel malaria in de geïnccludeerde literatuur niet wordt genoemd, wordt deze in de klinische praktijk wel gezien bij patiënten met acute infectieuze diarree.

Ziekenhuisopname en verblijf in een zorginstelling

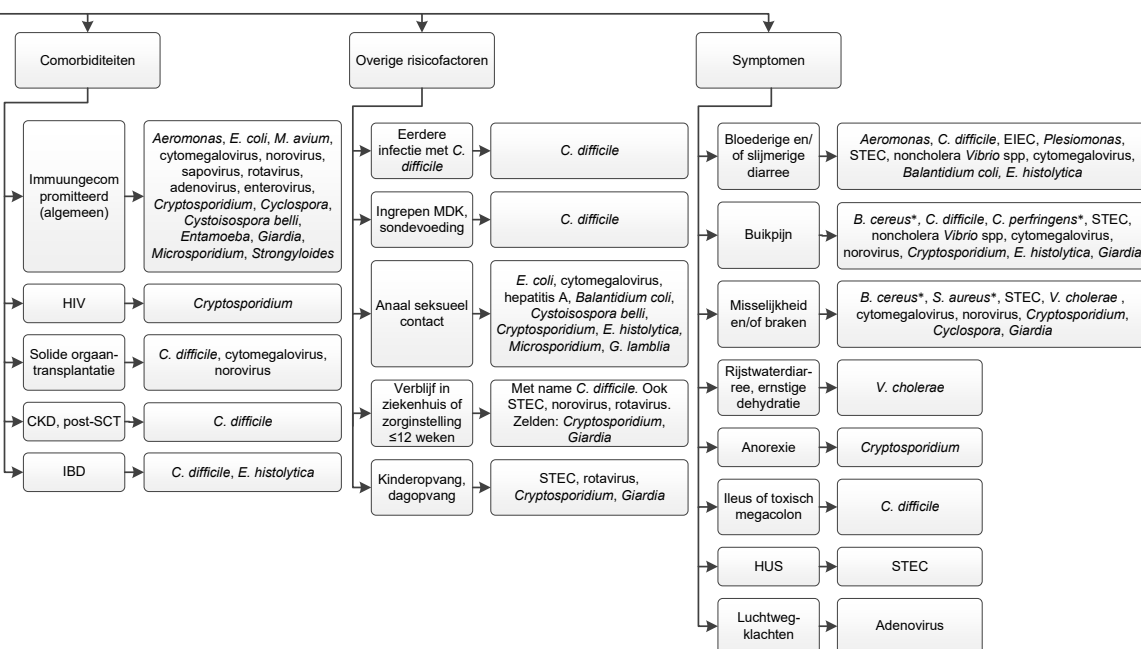
Enkele verwekkers van acute infectieuze diarree worden, onafhankelijk van de lichamelijke conditie van de patiënt, geassocieerd met acquisitie of uitbraken

Figuur 2. Stroomdiagram voor diagnostiek bij acute infectieuze diarree.



* = toxinegemedieerd.

EIEC = entero-invasieve *E. coli*, ETEC = enterotoxigene *E. coli*, STEC = Shigatoxine-producerende *E. coli* (inclusief enterohemorragische *E. coli*), HUS = hemolytisch uremisch syndroom.



Tabel 1. Voedsel geassocieerd met verwekkers van infectieuze diarree

Voedsel	Bacteriën	Virussen	Protozoa
Ongepasteuriseerde melk of zuivelproducten [1,7,25]	<i>Brucella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Mycobacterium bovis</i> , <i>S. aureus</i> *, <i>Salmonella</i> , STEC, <i>Yersinia enterocolitica</i> , soms <i>Listeria</i>		<i>Cryptosporidium</i>
Rauw of ongaar vlees van gevogelte [1,7,25]	<i>C. perfringens</i> *, <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>S. aureus</i> *		
Rauw of ongaar rundervlees [1,7,25]	<i>C. perfringens</i> *, <i>Salmonella</i> , STEC		
Rauw of ongaar varkensvlees [7,25]	<i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i>		
Rauwe of ongaar eieren [1,7,25]	<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>		
Rauwe of ongaar zeevruchten [1,3,7,9,25]	<i>Plesiomonas shigelloides</i> , <i>Vibrio</i> -species, soms <i>Salmonella</i>	Norovirus, hepatitis A	
Ongepasteuriseerd fruit of groenten [7,9,25]	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i> , STEC	Norovirus, hepatitis A	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i>
Voedselgerelateerde uitbraak [1,9,25]	<i>Bacillus cereus</i> *, <i>C. perfringens</i> *, <i>Campylobacter</i> , ETEC, <i>Listeria</i> , <i>S. aureus</i> *, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , STEC, <i>Yersinia</i>	Norovirus	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i>

* = toxinegemedieerd. ETEC = enterotoxigene *E. coli*, STEC = Shigatoxine-producerende *E. coli* (inclusief enterohemorragische *E. coli*).

(vervolg van pagina 37)

in zorginstellingen. Het grootste deel van *C. difficile*-infecties is zorggerelateerd [1-3,13,17]. Ongeveer 65 procent van alle *C. difficile*-infecties begint tijdens of binnen twaalf weken na verblijf in een ziekenhuis of zorginstelling. Hoe langer het verblijf, hoe groter de kans op *C. difficile*. Ongeveer 82 procent van de infecties met *C. difficile* buiten het ziekenhuis is geassocieerd met een recent poliklinisch bezoek aan een ziekenhuis of zorginstelling [13]. Naast *C. difficile* worden infecties met *Shigella*, STEC, norovirus, rotavirus, *Cryptosporidium* en *Giardia* ook vaker gezien bij patiënten in ziekenhuizen of

zorginstellingen [25]. Anderzijds is de opbrengst van fecesonderzoek bij patiënten bij wie diarree ontstaat vanaf drie dagen na opname erg laag, als er wordt ingezet op het kweken van *Campylobacter*, *Salmonella* en *Shigella* of het vinden van wormeieren en parasieten via microscopie [3,16].

Kinderopvang en dagopvang

Het bezoek aan of werken in een kinderopvang of dagopvang is geassocieerd met infecties veroorzaakt door *Shigella*, STEC, rotavirus, *Cryptosporidium* en *Giardia* [25].

Medicatie

Het gebruik van protonpompremmers, NSAID's,

chemotherapie en recent gebruik van antibiotica (in de laatste 12 weken) zijn risicofactoren voor een (recidiverende) infectie met *C. difficile* [1,11,13,14,17,21,23]. Met name derde- en vierdegeneratie cefalosporinen, fluorochinolonen, carbapenems, clindamycine, amoxicilline en amoxicilline/clavulaanzuur leiden tot een hoger risico op *C. difficile*-infecties [13]. Hoewel er een beperkt aantal studies beschikbaar is, worden *C. perfringens*, *Klebsiella oxytoca* en *S. aureus* ook geassocieerd met antibioticagebruik door verarming van de flora en toename van deze toxineproducerende pathogenen [21].

Comorbiditeiten

Patiënten met IBD, met name colitis ulcerosa, patiënten met een chronische nierfunctiestoornis, patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan en immuungecompromitteerde patiënten hebben een groter risico op infecties met *C. difficile* [13,14,24]. Immuungecompromitteerde patiënten, inclusief ontvangers van een orgaantransplantatie, patiënten met langdurig of hoog gedoseerd steroïd-gebruik en patiënten met hiv, hebben een hoger risico op infecties met *Aeromonas*-species, *Campylobacter*, *E. coli*, *Mycobacterium avium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, cytomegalovirus, norovirus, sapovirus, rotavirus, adenovirus, enterovirus, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Cystoisospora*, *Entamoeba*, *Giardia*, *Microsporidium* en *Strongyloides* [1,8,10,13-15,18, 20,22,23,25]. Ontvangers van orgaantransplantaties hebben een algeheel verhoogd infectierisico, in het bijzonder op infecties met *C. difficile*, cytomegalovirus en norovirus [15]. Patiënten met hiv hebben met name een hoger risico op infecties met *Cryptosporidium*, inclusief een ernstiger en geprotraheerd beloop van de ziekte [8,12].

Patiënten met hemochromatose of een hemoglobinopathie hebben een hoger risico op infecties met *Salmonella* en *Yersinia enterocolitica* [25].

Overige risicofactoren

Een leeftijd van boven de 65 jaar en eerdere infecties met *C. difficile* zijn prognostische factoren voor recidiverende *C. difficile*-infecties [13,14]. Ouderen hebben een hoger risico op *Salmonella*-infecties [1]. Ingrepen aan het maag-darmkanaal en manipulatie door middel van sondevoeding zijn risicofactoren voor een *C. difficile*-infectie [13]. Patiënten die anale seks

hebben, hebben een hoger risico op infecties met *Campylobacter*, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, cytomegalovirus, hepatitis A, *Balantidium coli*, *Cystoisospora belli*, *Cryptosporidium*, *E. histolytica*, *Microsporidium* en *Giardia lamblia*, waarbij een proctocolitis door het cytomegalovirus voornamelijk bij immuun-gecompromitteerden voorkomt [2,23].

Symptomen

De volgende pathogenen geven specifieke begeleidende symptomen, naast alleen diarree: *Aeromonas*, toxinen van *Bacillus cereus*, *Campylobacter*, *C. difficile*, toxinen van *C. perfringens*, EIEC, *Plesiomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, toxinen van *S. Aureus*, STEC, *Yersinia*, *Vibrio*-species, adenovirus, cytomegalovirus, norovirus, *Balantidium coli*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *E. histolytica* en *Giardia*. De specifieke begeleidende symptomen zijn weergegeven in tabel 2. Koorts als symptoom van infectieuze gastro-enteritis is geassocieerd met meer invasieve pathogenen, zoals *Campylobacter*, *C. difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* en *E. histolytica*, en het cytomegalovirus [1,20,25].

Discussie

Dit artikel geeft een overzicht van de risicofactoren en symptomen passend bij verwekkers van acute infectieuze diarree. Dit helpt de aanvrager bij het uitvoeren van gerichte diagnostiek bij volwassenen met acute infectieuze diarree. De verschillende risicofactoren voor acute infectieuze diarree zijn onder andere leeftijd, ingestie van gecontamineerd voedsel, contact met geïnfecteerde dieren of gecontamineerd water, reizen, medicatie, verblijf in een instelling en een aantal comorbiditeiten. Naast de genoemde risicofactoren kunnen ook niet-gastro-intestinale symptomen richting geven aan het identificeren van de verwekker. Deze symptomen variëren van reactieve artritis of luchtwegklachten tot een hemolytisch uremisch syndroom of het guillain-barré-syndroom. In de huidige tijd is PCR een hoeksteen van diagnostiek naar verwekkers, vanwege de hoge accuratesse en de snelle doorlooptijd. In tegenstelling tot een feceskweek waarbij meerdere verwekkers kunnen worden gevonden, is de gekozen target in de PCR-techniek zeer specifiek waardoor deze techniek geen bijvangst heeft van andere verwekkers. Het is om deze reden dat PCR wordt ingezet in panels voor diverse veelvoorkomende verwekkers. Door het standaard

Tabel 2. Overzicht van symptomen, naast diarree, veroorzaakt door verschillende pathogenen

Symptomen	Bacteriën	Virussen	Protozoa
Bloederige en/of slijmerige diarree [1,3,4,10,15,17,20,25]	<i>Aeromonas</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>C. difficile</i> , EIEC, <i>Plesiomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , STEC, <i>Yersinia</i> , non-cholera <i>Vibrio</i> species	Cytomegalovirus	<i>Balantidium coli</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> ,
Buikpijn [1,3,12,15,18,20,25]	<i>B. cereus</i> *, <i>Campylobacter</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. perfringens</i> *, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , STEC, <i>Yersinia</i> , noncholera <i>Vibrio</i> species	Cytomegalovirus, norovirus	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia</i>
Misselijkheid en/of braken [1,3,4,8,20,25]	<i>Bacillus cereus</i> *, <i>S. aureus</i> *, <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , STEC, <i>Yersinia</i> , <i>Vibrio cholerae</i>	Cytomegalovirus, norovirus	<i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Giardia</i>
Rijstwaterdiarree, ernstige dehydratie	<i>Vibrio cholerae</i>		
Verminderde eetlust [12]			<i>Cryptosporidium</i>
Ileus of toxisch megacolon [13,14]	<i>C. difficile</i>		
Hemolytisch uremisch syndroom [1,3,10,25]	STEC		
Ontwikkeling of verergering van guillain-barrésyndroom [1,3]	<i>Campylobacter</i>		
Luchtwegklachten [1]		Adenovirus	
Reactieve artritis [10,17]	<i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>		

* = toxinegemedieerd.

EIEC = entero-invasieve *E. coli*, ETEC = enterotoxigene *E. coli*, STEC = *Shigatoxine*-producerende *E. coli* (inclusief enterohemorragische *E. coli*)

kiezen van een PCR-panel bij acute infectieuze diarree komt de relatie tussen klachten en verwekker minder op de voorgrond te staan. Het dilemma ontstaat wanneer het PCR-panel negatief terugkomt, maar de patiënt persisterend klachten heeft. Het is dan nodig om aanvullend gerichte diagnostiek te doen [26]. Ook zou het van meerwaarde zijn om bij de initiële analyse een gestructureerde keuze te maken voor welke verwekkers worden ingezet. Gerichte diagnostiek bij aanvang of aanvullend testen bij een negatief PCR-panel heeft waarde bij de toenemende immuuncompromitteerde populatie en is daarnaast van epidemiologisch belang, zodat voedselgerelateerde uitbraken met zeldzamere verwekkers niet onopgemerkt blijven. In de praktijk is het moeilijk om met standaard PCR-panels gericht diagnostiek aan te vragen bij verdenking op infectieuze diarree. Het is gemakkelijk een tweedeling te maken tussen infectieuze diarree gerelateerd aan instellingen, waarbij alleen getest wordt op *C. difficile* en virussen, versus niet-instelling-gerelateerde infectieuze diarree waarbij kan worden volstaan met testen op *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* en *Yersinia enterocolitica*. Sommige klinici en artsen-microbioloog kiezen er om die reden voor om bacteriële verwekkers niet te testen wanneer iemand reeds enige tijd is opgenomen. Het stroomdiagram in dit artikel (figuur 2) ondersteunt de aanvrager in het gericht aanvragen van aanvullende diagnostiek, waarbij specifieke symptomen of risicofactoren leiden tot een differentiaaldiagnose van verwekkers van acute infectieuze diarree. Het is voor de aanvrager van belang om te weten dat niet alle verwekkers van infectieuze diarree onderdeel zijn van het institutioneel screenend PCR-panel. *Yersinia pseudotuberculosis*, *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio* spp en *Aeromonas* spp zijn niet zonder meer aanwezig in PCR-panels en vereisen specifieke kweek. Hetzelfde geldt ook voor onderzoek naar parasieten, waarvan in Nederland geadviseerd wordt om bij gebrek aan een reisanamnese minimaal te testen voor *Giardia* en *Cryptosporidium*. Hiervoor geldt dat bij het niet vinden van een verwekker, men niet moet vergeten dat microscopie van feces ook een optie is. Aanvullende diagnostiek naar parasieten is uitsluitend nuttig bij aanhoudende klachten of een passende reisanamnese. De aanvrager kan ondersteund worden door het microbiologisch laboratorium door een volledige aanvraag met klinische gegevens te sturen zodat er door het microbiologische

laboratorium gerichte diagnostiek kan worden ingezet [26].

Concluderend is het stroomdiagram in dit artikel een overzichtelijk diagnostisch hulpmiddel om de aanvrager te helpen de juiste diagnostiek in de juiste situatie in te zetten. Ook bij aanvullende testen die nodig zijn bij immuuncompromitteerden of bij een negatieve uitslag maar persisterende klachten, kan dit stroomdiagram behulpzaam zijn. Het stroomdiagram is gericht op de meest voorkomende situaties en is niet uitputtend bij pandemieën of specifieke reisgebieden. Het belang van aanvullende klinische informatie door de clinicus kan niet voldoende worden benadrukt.

Referenties

1. Farthing M, Salam MAM, Lindberg G, et al. Acute diarrhea in adults and children: A global perspective. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. J Clin Gastroenterol. 2013;47:12-20. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31826df662>.
2. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017;65:1963-73. <https://doi.org/10.1093/cid/cix959>.
3. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis. Off Publ Infect Dis Soc Am. 2001;32:331-51. <https://doi.org/10.1086/318514>.
4. DuPont HL. Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30:187-96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04028.x>.
5. Lagerweij G, Pijnacker R, Friesema I, et al. Disease burden of food-related pathogens in the Netherlands, 2019. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2020. <https://doi.org/10.21945/RIVM-2020-0117>.
6. O'Neal M, Murray H, Dash S, et al. Evaluating appropriateness and diagnostic stewardship opportunities of multiplex polymerase chain reaction gastrointestinal testing within a hospital system. Ther Adv Infect Dis. 2020;7:2049936120959561. <https://doi.org/10.1177/2049936120959561>.
7. Ferrari RG, Rosario DKAA, Cunha-Neto A, et al. Worldwide epidemiology of Salmonella serovars in animal-based foods: A meta-analysis. Appl Environ Microbiol. 2019;85:1-21. <https://doi.org/10.1128/AEM.00591-19>.
8. Ahmadvour E, Safarpour H, Xiao L, et al. Cryptosporidiosis in HIV-positive patients and related risk factors: A systematic review and meta-analysis. Parasite Paris Fr 2020;27:27. <https://doi.org/10.1051/parasite/2020025>.
9. Hardstaff JL, Clough HE, Lutje V, et al. Foodborne and Food-Handler Norovirus Outbreaks: A Systematic Review. Foodborne Pathog Dis. 2018;15:589-97. <https://doi.org/10.1089/fpd.2018.2452>.
10. Pfeiffer ML, DuPont HL, Ochoa TJ. The patient presenting with acute dysentery—a systematic review. J Infect. 2012;64:374-86. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.01.006>.
11. Permpalung N, Upala S, Sanguankeo A, et al. Association between NSAIDs and Clostridium difficile-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2016;2016:7431838. <https://doi.org/10.1155/2016/7431838>.

12. Kalantari N, Ghaffari S, Bayani M. *Cryptosporidium* spp. infection in Iranian children and immunosuppressive patients: A systematic review and meta-analysis. *Casp J Intern Med*. 2018;9:106-15. <https://doi.org/10.22088/cjim.9.2.106>.
13. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018;66:e1-48. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>.
14. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;20 Suppl 2:1-26. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12418>.
15. Angarone M, Snyderman DR. Diagnosis and management of diarrhea in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33:e13550. <https://doi.org/10.1111/ctr.13550>.
16. Bos JC, Schultz C, Vandenbroucke-Grauls CMJ, et al. Optimising antibiotic policies in the Netherlands. IX. SWAB guidelines for antimicrobial therapy in adults with acute infectious diarrhoea. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:1116-22.
17. Loogman MCM, Bouma M, Burgers JS. [Practice guideline on "Acute diarrhoea" from the Dutch College of General Practitioners]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2014;158:A8659.
18. Kosik-Bogacka D, Łanocha-Arendarczyk N, Korzeniewski K, et al. *Cryptosporidium* spp. Infection in Adult Kidney Transplant Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024;13:6395. <https://doi.org/10.3390/jcm13216395>.
19. Shirmohammadi Yazdi M, Ardalan MA, Hosseini M, et al. Infectious Diarrhea Risks as a Public Health Emergency in Floods; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2024;12:e46. <https://doi.org/10.22037/aaem.v12i1.2284>.
20. Zais IE, Sirotti A, Iesari S, et al. Human cytomegalovirus related gastrointestinal disease after kidney transplantation: A systematic review. *Clin Transplant*. 2024;38:e15218. <https://doi.org/10.1111/ctr.15218>.
21. Motamedi H, Fathollahi M, Abiri R, et al. A worldwide systematic review and meta-analysis of bacteria related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients. *PLOS ONE* 2021;16:e0260667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260667>.
22. Ramezanzadeh S, Beloukas A, Sattar MT, et al. Global Burden of *Cyclospora cayentanensis* Infection and Associated Risk Factors in People Living with HIV and/or AIDS 2020.
23. De Vries HJC, Nori AV, Kiellberg Larsen H, et al. 2021 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1434-43. <https://doi.org/10.1111/jdv.17269>.
24. Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2021;15:879-913. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab052>.
25. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65:e45-80. <https://doi.org/10.1093/cid/cix669>.
26. Rijsman LH, Monkelbaan JF, Kusters JG. Clinical consequences of polymerase chain reaction based diagnosis of intestinal parasitic infections. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:1808-15. <https://doi.org/10.1111/jgh.13412>.