

EHEC - shigatoxineproducerende *E.coli*-enterocolitis en HUS

Enkele praktische adviezen voor intramurale patiëntenzorg.

Infectie door shigatoxineproducerende *E.coli* (STEC) kan zonder klachten asymptomatisch verlopen, als een milde diarree, of in dagen overgaan in een bloederige diarree, en is soms gecompliceerd door een hemolytisch uremisch syndroom (HUS).

In de huidige Duitse uitbraak betreft het een STEC-serogroep O104, een multi-resistente stam die ESBL produceert, en verder co-trimoxazol R, tetracycline R, nalidixinezuur R is, maar carbapenem S, aminoglycosiden S en ciprofloxacine S. Het produceert het shigatoxine stx-2.

Om een willekeurige diarree te koppelen aan de Duitse uitbraak zijn (vooralsnog) een reis- en voedingsanamnese essentieel (t.w., recent <2 weken verblijf in Noord-Duitsland, of voedsel genuttigd afkomstig uit probleemgebied). Als op grond van epidemiologische gegevens een STEC-104 infectie overwogen wordt, en de patiënt diarree met bloed heeft, wordt een fecesweek afgenomen. Het laboratorium dient van te voren op de hoogte gesteld te zijn en zal een specifieke kweek, PCR en/of toxinetest verrichten.

In ernstige gevallen wordt de diarree na 1 tot 3 dagen bloederig. De bloedbijmenging en buikkrampen duren meestal 2 dagen tot maximaal anderhalve week. Tussen de 2 % en 9% van de patiënten met diarree ontwikkelt een HUS, al dan niet met neurologische verschijnselen. Bij kinderen ligt dit percentage waarschijnlijk hoger. HUS is gekarakteriseerd door een trias van (acuut) nierfalen, micro-angiopatische hemolytische anemie en trombocytopenie.

De gevallen worden gemeld aan de regionale GGD. De opsporing van infectiebron c.q. transmissieroute, contactonderzoek en begeleiding van hygiënemaatregelen thuis, verlopen via de GGD. Zie hiervoor de LCI-richtlijn 'Shigatoxineproducerende *E. coli* (STEC)-infectie'.

Casusdefinitie EHEC:

Elk persoon met diarree en/of buikpijn in combinatie met één van de genoemde laboratoriumcriteria op feces:

- aantonen van shigatoxineproducerende *E. coli* en/of
- aantonen van shigatoxine en/of
- aantonen van het *stx2*-gen in de feces

Bij HUS is naast bovenstaande (de feces bepaling of serologisch bewijs voor recente infectie door shigatoxine-producerende *E. coli*) tevens sprake van \geq twee van de volgende lab-bevindingen:

- microangiopatische hemolytische anemie
- trombocytopenie ($<150 \cdot 10^9/L$)
- acuut nierfalen

Maatregelen individuele patiëntenzorg bij vermoeden op, of bevestigde casus:

1. Isolatie en Hygiëne maatregelen:

Besmettelijkheid en besmettelijke periode: Waarschijnlijk is besmetting met een gering aantal van slechts 100 bacteriën voldoende om ziekteverschijnselen te veroorzaken. Bij een uitbraak kan – zonder beschermende maatregelen – in een kinderdagverblijf een secundaire attack rate van ruim 25 % en soms wat hoger optreden; in huishoudens zijn attack rates gevonden tot maximaal 20-30 % voor andere kinderen in het gezin en wat lager voor de ouders.

De mens is gedurende het ziekzijn, d.i., diarree, besmettelijk. Na stoppen van de diarree scheidt de helft van de volwassenen gedurende dagen tot weken bacteriën uit, kleine kinderen waarschijnlijk langer; de bacteriële load zal bij asymptomatisch dragerschap waarschijnlijk aanzienlijk lager liggen dan tijdens de diarree.

Isolatie Maatregelen: patiënten met een vermoedelijke of bevestigde infectie worden verpleegd in contact-isolatie met eigen toilet-faciliteit, in een éénpersoonskamer, volgens de WIP richtlijn voor contactisolatie. De contactislatiemaatregel in het ziekenhuis wordt gehandhaafd totdat de diarree 2 dagen voorbij is.

NB. In uitzonderlijke gevallen, bij kans op spatten van druppels feces of bij braken, wordt de contactisolatie gecombineerd met druppelisolatiemaatregelen (mond-neusmasker FFP1 en bril).

N.B. Het belang van strikte toilet- en handhygiëne door de patiënt moet benadrukt worden, ook na de periode van diarree! Bij voorkeur gebruikt h/zij ook na ontslag thuis nog enkele weken een eigen toilet, en zorgt voor desinfectie van het toilet na toiletgang.

Het is belangrijk de toiletpot te sluiten vóór het doorspoelen, om opspatten te voorkómen.

2. Overwegingen bij (antimicrobiële) behandeling:

De behandeling van de STEC infectie bestaat uit supportieve care, en is in principe conservatief. Bij onbekendheid met het ziektebeeld, of zieke patiënt wordt overleg gevoerd met ter zake deskundigen in een van de (universitaire) centra.

Ten aanzien van antimicrobiële therapie:

Nooit moet gekozen worden voor een antimicrobieel middel waaraan de STEC-104 resistent is, omdat daarmee de kans bestaat het ziektebeeld, door verdrijving van andere darmbacteriën, aan te zwengelen! Bijvoorbeeld, de uitbraak stam in Duitsland bevat een ESBL en is daarmee ongevoelig voor beta-lactam antibiotica; inname van co-amoxiclav zou in zo'n geval de uitgroei van STEC, door eradicatie van gevoelige micro-organismen in de darm, sterk bevorderen!

- bij een *aangetoonde STEC-infectie* blijken antibiotica niet nuttig om herstel van de infectie, duur of ernst van de ziekte, of duur van feces uitscheiding te beïnvloeden. Het is ook niet duidelijk of antibiotica schadelijk zijn, en of deze bij patiënten met STEC-infectie een HUS juist uitlokken of verergeren. Echter, omdat er geen positief effect van antibiotica te verwachten is, maar wel eventueel negatieve effecten, is de balans werkzaamheid/potentiële schadelijkheid per definitie negatief, en gebruik van antibiotica gecontra-indiceerd. NB. Indien bij aangetoonde STEC-infectie een antimicrobiële behandeling op andere gronden is geïndiceerd, bijvoorbeeld bij opname op de IC en verdenking op lijneninfectie, dan kiest men bij voorkeur voor een carbapenem.
- bij een *weinig zieke patiënt met diarree, bij wie een STEC-infectie wordt vermoed*, op grond van reisanamnese bijvoorbeeld, of contact met een bevestigd geval, is starten van een empirische antimicrobiële behandeling eveneens gecontra-indiceerd. Immers, op grond van dezelfde afweging als hierboven geldt dat een gunstig effect ontbreekt, terwijl het nut van antibiotica bij een eventuele andere verwekker van diarree, vaak ook viraal, bij geringe ziekte afwezig tot beperkt is. Op grond van feceskweek kan dit beleid aangepast, bijvoorbeeld als een *Campylobacter* of *Giardia* in de feces aangetoond wordt.
- bij een *ernstige zieke patiënt met bloederige diarree, waarbij een STEC infectie weliswaar in de differentiële diagnose staat, maar niet aangetoond is*, is de afweging anders. Immers, er kan ook sprake kan zijn van een pneumokokkensepsis of andere verwekker van een ernstige sepsis, met 'HUS'-achtig beeld en diarree. De waarschijnlijk geringe kans om een HUS in geval

van STEC-infectie uit te lokken of te verergeren, weegt dan niet op tegen de gevolgen van het onbehandeld laten van een andere verwekker van ernstige sepsis. Omdat in het laatste geval een sterk positief effect van behandeling te verwachten is, is de balans werkzaamheid/potentiële schadelijkheid in deze situatie (ernstig ziek, STEC mogelijk maar niet aangetoond) positief, d.i. in het voordeel van wel behandelen.

Wat betreft de keuze van empirische behandeling kiest men bij een gereede verdenking op een STEC-infectie die gerelateerd is aan de uitbraak in Noord-Duitsland voor een carbapenem (omdat de uitbraak stam ESBL produceert).

Andere behandelingsmodaliteiten in overleg ter zake deskundigen:

- Eculizumab (anti-C5 monocloonaal) en monoclonalen gericht tegen shigatoxines (in registratiefase) kunnen in gespecialiseerde, vooralsnog de universitaire centra overwogen worden als rescue-therapie bij ernstige STEC-HUS.

Wat betreft bedrijfsvoering:

Medewerkers in de zorg met patiëntencontact, met diarree:

- Bij diarree krijgen medewerkers (altijd al) een werkverbod, en mogen werk hervatten als de diarree 2 dagen voorbij is.
Het belang van strikte toilet- en handhygiëne door de medewerker moet benadrukt worden.

N.B. Bij diarree met bloedbijmenging handelt men als bovenstaand.

Alleen bij medewerkers werkzaam in de voedselbereiding voor anderen:

- Bij diarree krijgen medewerkers (altijd al) een werkverbod.
Het belang van strikte toilet- en handhygiëne door de patiënt moet benadrukt worden.

Laboratorium feces onderzoek naar STEC-104 is geïndiceerd in geval de diarree bloederig is, zoals bovenvermeld, maar ook bij elk diarree na contact met bewezen STEC-positieve patiënt, of bij positieve reis- en voedselanamnese:

1. indien feces STEC-negatief: werk hervatten als de diarree 2 dagen voorbij is.
2. indien feces STEC-positief: werkhervatting pas weer toegestaan als de diarree 2 dagen voorbij is én er twee negatieve feceskweken zijn (met een tussentijd van 2-4 dagen)!

Het belang van strikte toilet- en handhygiëne door de medewerker moet benadrukt worden. Bij STEC-positieve gevallen gebruikt h/zij ook na ontslag bij voorkeur thuis een eigen toilet, dat goed gedesinfecteerd wordt na toiletgang.

Literatuur:

1. LCI-richtlijn Shigatoxineproducerende E.coli (STEC)-infectie (<http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/e.coli/index.jsp>).
2. UpToDate: Clinical manifestations, diagnosis and treatment of enterohemorrhagic Escherichia coli (STEC) (<http://www.uptodate.com/contents/search>).
3. ECDC Rapid Risk Assessment. Outbreak of Shigatoxin-producing *E. coli* (STEC) in Germany. May 27th 2011 (http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1105_TER_Risk_assessment_EColi.pdf).
4. Complement Blockade in Severe Shiga-Toxin-associated HUS. Lapeyraque A-L, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, et al. NEJM published online May 25 2011
5. Wong CS, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. N Engl J Med 2000; 26:1930-6.
6. Panos GZ, et al. Systematic review: are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with Escherichia coli O157:H7 infection. Alimen Pharmacol Ther 2006; 24:731-42.
7. Safdar N, et al. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 enteritis. A meta-analysis. JAMA 2002;288; 996-1001.
8. Philips B, et al. Use of antibiotics in suspected haemolytic-uraemic syndrome. Brit Med J 2005; 330:409-412. Deutsche Gesellschaft für Infectiologie. EHEC infection and antibiotic therapy. via website R Koch instituut.

Links:

- RIVM, professionals
http://rivm.nl/Bibliotheek/Professioneel_Praktisch/Richtlijnen/LCI_richtlijnen/Shigatoxineproducerende_E_coli_STEC_infectie
- RIVM, leken
http://rivm.nl/Bibliotheek/Algemeen_Actueel/Veelgestelde_vragen/Veelgestelde_vragen_E_coli_en_HUS
- nVWA: Voedsel- en Waren Autoriteit Nederland
<http://www.vwa.nl/onderwerpen/gevaren/dossier/escherichia-coli-stec-STEC>
- Robert Koch Instituut, D: www.rki.de/cIn_144/nn_205760/EN

Opgesteld door Jaap T. van Dissel (LUMC), Jos van der Meer (UMCN), Hans de Fijter (LUMC), Jan Kluytmans (VUMC). 6 Juni 2011.