



Vlaanderen
is zorgzaam en
gezond samenleven

RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – SHIGATOXINEPRODUCERENDE E. COLI (STEC)-INFECTIE

Basistekst LCI 09.2010

Vlaamse versie: 11.2024

Versiebeheer

Aanpassing criterium gevalsdefinitie op vraag van het NRC

- isolatie van een niet-sorbitol fermenterende (NSF) Escherichia coli 0157, met stx gen

November 2024:

- aanpassen maatregelen voor index en contacten : indicaties brononderzoek, beleid bij contacten en weringsbeleid

Inhoudstafel

1.	ALGEMEEN	4
2.	ZIEKTE	4
2.1	Verwekker	4
2.2	Pathogenese	5
2.3	Incubatieperiode	5
2.4	Ziekteverschijnselen	5
2.5	Verhoogde kans op ernstig beloop	6
2.6	Natuurlijke Immuniteit	6
3.	DIAGNOSTIEK	6
4.	BESMETTING	7
4.1	Reservoir	7
4.2	Besmettingsweg	7
4.3	Besmettelijke periode	7
4.4	Besmettelijkheid	8
5.	VERSPREIDING	8
5.1	Verhoogde kans op infectie	8
5.2	Verspreiding in de wereld	8
5.3	Voorkomen in België	9
5.3.1	Patiënten met diarree	9
5.3.2	Patiënten met HUS	9
5.3.3	Epidemieën	9
6.	BEHANDELING	10
7.	PRIMAIRE PREVENTIE	10
7.1	Immunisatie	10
7.2	Algemene preventieve maatregelen	10
8.	MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL	11
8.1	Bronopsporing	11
8.2	Contactonderzoek	11
8.3	Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten	12
Gezinssituatie		11
Instellingen		13
8.4	Profylaxe	13
8.5	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	13
8.6	Zwangere vrouwen	14
9.	OVERIGE ACTIVITEITEN	14
9.1	Meldingsplicht	14
9.2	Inschakelen van andere instanties	15

9.3	Andere protocollen en richtlijnen	15
9.4	Landelijk beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	15
9.5	Literatuur	15

1. ALGEMEEN

Escherichia coli werd voor het eerst beschreven in 1885 door dr. Theodor Escherich. Jarenlang werd *E. coli* beschouwd als een onschuldige darmbewoner van de mens en warmbloedige dieren. Sinds de jaren '40 is bekend dat bepaalde serotypes bij de mens enteritis kunnen veroorzaken. Op basis van klinisch beeld, epidemiologische karakteristieken en virulentiefactoren wordt diarreeveroorzakende *E. coli* ingedeeld in 6 verschillende groepen: enteropathogene *E. coli* (EPEC), enteroinvasieve *E. coli* (EIEC), enterotoxigene *E. coli* (ETEC), enteroaggregatieve *E. coli* (EAEC of EAaggEC), diffuus-adhererende *E. coli* (DAEC) en Shiga-toxine producerende *E. coli* (STEC).

De laatste groep, wordt ook wel aangeduid als vero(cyto)toxine-producerende *E. coli* (VTEC), een synoniem, of enterohemorragische *E. coli* (EHEC). Shigatoxineproducerende *E. coli*-stammen (STEC) kunnen bij de mens hemorragische colitis veroorzaken, waarbij als complicatie het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) kan optreden. De juiste genetische background die met deze complicaties wordt geassocieerd is niet gekend en de benaming EHEC wordt dan best niet gebruikt. Terwijl HUS voor het eerst werd beschreven in 1955 en de productie van shigatoxinen (stx)/vero(cyto)toxinen (VT) door bepaalde *E. coli*-stammen in 1977, werd het verband tussen beide pas in 1983 gelegd.

In het buitenland doen zich sinds medio jaren '90 regelmatig grote epidemieën voor van STEC. De meest bekende is wel de EHEC O104 uitbraak in Duitsland in 2011, gelinkt aan fenegriekkiemen. Maar ook andere landen rapporteerden grote STEC-uitbraken, zoals bijvoorbeeld in 2006 in de Verenigde Staten door spinazie of door schapenworst in Noorwegen (2008). In Nederland deed de eerst ontdekte landelijke epidemie zich voor in het najaar van 2005 met filet américain als meest waarschijnlijke oorzaak^{1,2}.

In Vlaanderen zijn verschillende STEC-uitbraken beschreven, waarbij het aantal gevallen varieerde van 2 tot 24 en zuivelproducten, vlees of contact met dieren als bron genoemd werden.³

2. ZIEKTE

2.1 VERWEKKER

Escherichia coli, die behoort tot de familie van de *Enterobacteriaceae*, is natuurlijk aanwezig in de darm van de mens en warmbloedige dieren, als een niet pathogene commensaal. Nochtans zijn er ook stammen die virulentie factoren bezitten en worden beschouwd als pathogenische *E. coli*. Deze stammen worden in extraintestinale pathogenische *E. coli* en in intestinale of diarree-verwekkende *E. coli* verdeeld. De voornaamste virulentie factor van STEC is de productie van een cytotoxine, de Shiga toxine (Stx), ook Verocytotoxine genoemd (waarvan de afkorting VTEC). **Een derde benaming (naast STEC en VTEC), enterohemorragische *E. coli* (EHEC) wordt gebruikt** voor de stammen die frequent deze complicaties veroorzaken, maar de juiste genetische background die hiermee geassocieerd zijn is niet gekend en **deze benaming wordt dan best niet gebruikt**.

E. coli kan geclassificeerd worden op basis van de somatische (O) en flagellaire antigenen (H). Meer dan 472 O:H serotypes werden bij STEC gerapporteerd, maar de O-serogroepen die het meest frequent worden afgezonderd bij STEC in relatie met complicaties zijn O157 (O157:H7 of O157:H-), O26, O103, O111, en O145 (en ook O121 en O45 in de USA). Serotype O157:H7 en zijn niet beweeglijke variant O157:H- vertoont meestal een bijzondere biotype, waarvan de meest opvallende karakteristiek is dat ze sorbitol niet vergisten (fermenteren), een eigenschap die kan gebruikt worden om ze in het labo op een eenvoudige manier te detecteren. Deze stammen worden meestal als NSF-O157 aangeduid.

STEC kunnen talrijke virulentiefactoren bezitten, waarvan de meest belangrijke zijn:

- Shiga toxines(Stx), die deze groep definiëren en in twee types en verschillende subtypes kunnen onderverdeeld worden³⁴:

- Stx 1 is verwant met Stx van *Shigella dysenteriae* type I en kan onderverdeeld worden in vier subtypes, Stx1a, Stx1c, Stx1d en Stx1e;
- Stx 2 kan onderverdeeld worden in subtypes benoemd van Stx2a tot Stx2i.
- Het LEE chromosomaal pathogeniciteits eiland, verantwoordelijk voor de vorming van " attaching and effacing " letsels van de darmepitheelcellen. Een van de genen van dit eiland, het *eae* gen wordt gebruikt als indicator van de aanwezigheid van het LEE. STEC bezitten ook vaak een groot virulentie plasmide (pO157), waar het *hly* gen aanwezig is, onder andere verantwoordelijk voor de productie van een haemolysine, het enterohemolysine.
- Recent waren hybride stammen tussen STEC en enteroaggregatieve *E. coli* de oorzaak een grote epidemie in Duitsland. Deze stammen bezitten een chromosomaal gen, *aggR* en een plasmide gecodeerd gen, *aaiC*. De enteroaggregatieve virulentiegenen, *aggR* (chromosomaal gelegen) en *aaiC* (gelegen op een plasmide) kunnen gebruikt worden om deze te detecteren.

2.2 PATHOGENESE

De meeste STEC blijken in het bezit te zijn van het *E. coli* attaching-and-effacing (*eae*)- gen. Het chromosomale *eae*-gen codeert voor het buitenmembraan eiwit 'intimine'. Dit eiwit verankert zich aan de translocated intimin receptor. Deze receptor wordt door STEC zelf in het darmepitheel geplaatst. Dit leidt tot een typisch patroon van 'attaching-and-effacing' laesies (A/E-laesies), die ontstaan in de dikke en dunne darm en worden gekarakteriseerd door destructie van de 'brush border'-membraan en verlies van de structuur van microvilli.

De exotoxine Stx kan via het inflammatoir proces in de darm de circulatie bereiken. Bij de mens bevindt zich op het nierendotheel een (functionele) receptor voor Stx. Na binding van de Stx aan deze receptor wordt het toxine geïnternaliseerd, en zal vervolgens het ribosomale RNA beschadigen. Hierdoor ontstaat remming van de eiwitsynthese en uiteindelijk celdood. Deze beschadiging van de endotheelcellen van de nieren leidt tot de ontwikkeling van het hemolytisch-uremisch syndroom (acuut nierfalen met hemolytische anemie en trombocytopenie).

2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode voor diarree bedraagt meestal 3 of 4 dagen, met een range van 1-7 dagen (heel zelden 8-12 dagen, alleen gemeld bij STEC O104-uitbraak in Duitsland in 2011). Typerend voor STEC is dat de diarree 1 tot 3 dagen na start bloederig wordt. HUS kan zich ontwikkelen tot 14 dagen na de gastro-enteritis.

2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

Een infectie met STEC kan asymptomatisch verlopen, zich beperken tot milde diarree of bloederige diarree veroorzaken (hemorragische colitis). Hemorragische colitis wordt gekarakteriseerd door het plotselinge optreden van heftige buikkrampen, soms met braken, veelal zonder koorts. Na 24 uur volgt een aanvankelijk waterige diarree die na 1 tot 3 dagen bloederig wordt. De klachten duren 2 tot 9 dagen (gemiddeld 4 dagen) en gaan over het algemeen vanzelf over.

Twee tot 7% van de met STEC geïnfecteerde personen ontwikkelt HUS, maar bij geïnfecteerde kinderen jonger dan 5 jaar kan dit oplopen tot 15%. HUS wordt gekarakteriseerd door de trias hemolytische anemie, trombocytopenie en acute nierinsufficiëntie. Het merendeel van de patiënten met HUS herstelt volledig. Meta-analyses van de langetermijnprognose bij diarreegeassocieerde HUS-patiënten laten zien dat gemiddeld 2-9% van deze patiënten overlijdt (vooral in de acute fase), dat bij 25% van de overlevende patiënten chronische nierfunctiestoornissen worden gezien en dat gemiddeld 3% van de HUS-patiënten een terminale nierinsufficiëntie ontwikkelt (End Stage Renal Disease, ESRD). Daarnaast ontwikkelt 0 tot 15% van de HUS-patiënten in de acute fase diabetes mellitus, wat gepaard gaat met verhoogde mortaliteit. Van de overlevende HUS-patiënten met diabetes blijft ruim een derde langdurig (minimaal 12 maanden) insulineafhankelijk. Tevens kan de diabetes jaren na de doorgemaakte HUS weer optreden¹⁰.

Neurologische sequelae treden op bij ongeveer 4% van de HUS-patiënten (epileptische aanvallen, beroerte en motorische stoornissen)⁴⁻⁹.

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Risicofactoren voor het ontwikkelen van HUS zijn leeftijd (jonger dan 5 jaar en ouder dan 65 jaar), gebruik van antibiotica, motiliteitsremmende medicijnen, genetische achtergrond (mutaties in complement factor H) en een verhoogd aantal leucocyten in het bloed^{11,12}. Daarnaast spelen kenmerken van de bacterie een rol: een verhoogd risico op HUS wordt gezien voor serotype O157 en de aanwezigheid van *eae*, *of aggR* en *stx2a* of *stx2d*³⁴.

Op basis van het voorstel van Scheutz en van een studie van zijn eigen stammen stelt het Belgische NRC de STEC in drie risico roepen te klassificeren¹³:

- Stammen die Stx2a of Stx2d produceren worden beschouwd als hoog risico voor HUS.
- Stammen die enkel Stx1 produceren worden beschouwd als laag risico.
- Stammen die een andere Stx2 subtype produceren worden beschouwd als intermediair risico.

Te noteren valt dat sommige stammen genen kunnen verliezen zowel in de darm van de patiënt als tijdens de kweek in het laboratorium. Dit betekent dat het risico voor de ontwikkeling van HUS nooit onbestaande is.

Er zijn HUS-gevallen die geassocieerd zijn met andere Stx-subtypen. Dit geeft aan dat andere factoren zoals gastheer gevoeligheid, de genetische cocktail van virulentiegenen in individuele isolaten en andere (bacteriofaag gerelateerd) factoren de associatie van andere Stx-subtypen met ernstige ziekte kunnen beïnvloeden³⁴.

2.6 NATUURLIJKE IMMUNITEIT

De immuunreactie op STEC is nog niet volledig in kaart gebracht. Bij diarree veroorzaakt door *E. coli* is een type-specifiek beschermend effect als gevolg van eerder doorgemaakte infecties aangetoond, maar welke antigenen meest immunogeen zijn, is nog onbekend. Antistoffen tegen lipopolysacharide (LPS) en tegen stx zijn aangetoond tijdens en na de infectie (eerst IgM en IgA, later IgG). De klinische betekenis hiervan is nog onbekend.

3. DIAGNOSTIEK

De diagnostiek van STEC infecties blijft een uitdaging voor de laboratoria voor klinische biologie. Slechts een minderheid ervan stelt deze analyse voor. Stalen kunnen ook naar het Nationaal Referentiecentrum STEC/VTEC worden verzonden.

Sinds 2016 is het opsporen van *E. coli* O157 op feces terugbetaald in het geval van bloederige diarree of HUS. Op uitzondering van stammen die hoofdzakelijk in Duitsland aangetroffen worden (de "SF-O157 *E. coli*") kan *E. coli* O157 (de "NSF-O157 *E. coli*") sorbitol niet fermenteren en deze stammen kunnen op een kweekbodem op basis van sorbitol (sorbitol-MacConkey [SMAC], CHROMagar, ...) worden gekweekt en dan met antisera of latex reagentia voor het antigen O157 worden geagglutineerd. Daar niet alle stammen Shiga toxines produceren is het refereren van geïsoleerde stammen naar het NRC wenselijk.

Andere STEC (inclusief SF-O157) moeten echter door middel van meer specifieke immunologische of moleculaire technieken worden opgespoord. Talrijke methoden en kits zijn beschikbaar zoals immunoassays voor het opsporen van Shiga toxines, die bij voorkeur altijd na kweek op vloeibare of vaste media worden gebruikt, en niet rechte reeks op feces om de gevoeligheid van de test te verhogen.

Voor patiënten met HUS is het wenselijk om altijd een fecesstaal naar het NRC te verzenden voor het opsporen van STEC d.m.v. een kweek-PCR techniek. Een serologisch onderzoek gericht op het LPS antigeen van de meest frequente serogroepen van STEC is ook beschikbaar en wordt uitsluitend op serum van HUS patiënten toegepast wegens de beperkte gevoeligheid en positieve predictieve waarde in andere contexten.

Referentielaboratorium:

Universitair Ziekenhuis Brussel

Laarbeeklaan 101

1090 Brussel

T 02 477 50 00

E: https://nrchm.wiv-isp.be/nl/ref_centra_lab/shiga_toxine_verotoxine/default.aspx

4. BESMETTING

4.1 RESERVOIR

STEC is een zoönose. Runderen zijn asymptomatische dragers van deze darmbacterie. Ook bij schapen en geiten wordt STEC uit darminhoud geïsoleerd. Daarnaast wordt STEC ook sporadisch gevonden bij andere landbouwhuisdieren en wilde fauna, zoals bijvoorbeeld paarden, herten, konijnen, eenden en meeuwen. De bacterie overleeft maanden in de bodem en weken in water (langer bij lagere temperaturen).

4.2 BESMETTINGSWEG

De meeste infecties zijn tot dusverre in verband gebracht met consumptie van onvoldoende verhit (veelal gemalen) rundvlees zoals hamburger en gehakt of rauw rundvlees (filet americain, carpaccio en dergelijke). Naast rundvlees zijn consumptie van melk (ongepasteuriseerd of besmet na het pasteuriseren), andere zuivelproducten, (oppervlakte)water, rauwe ongewassen groenten (onder andere sla, spinazie, radijsjes en andere ontspruitende gewassen) en vruchtensappen geassocieerd met STEC-infecties¹⁵.

STEC O157 blijkt bijzonder zuurtolerant te zijn: de bacteriën zijn in staat meer dan twee maanden te overleven in gefermenteerde droge worst met een pH van 4,8. Ook is overdracht beschreven door andere producten met een lage pH, zoals dressings en vers appelsap, gemaakt van onvoldoende gewassen appels en zonder additieven^{16,17}.

Risicosituaties

Mensen die contact hebben met (mest van) besmet vee en mensen die onvoldoende verhit of rauw rundvlees eten en/of rauwe melk drinken of bewerken of die contact hebben met andere producten die met mest in aanraking geweest kunnen zijn (rauwe ongewassen groente), lopen een verhoogd risico op het verkrijgen van een bacteriële infectie.

Bij bezoek aan (kinder)boerderijen en contact met dieren moet men alert zijn op handen wassen na contact met dieren.

Bij zowel sporadische cases als bij epidemieën speelt besmetting van mens op mens een belangrijke rol. Er moet dan ook in alle gevallen aandacht zijn voor de mogelijkheid van secundaire transmissie. Deze kan plaatsvinden in gezinnen en in kwetsbare groepen met een minder goed hygiënebesef^{1,2,18-20}. Elke patiënt met een infectie met STEC dient hygiëneadviezen (zie Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten) te krijgen om zoveel als mogelijk is, secundaire transmissie te voorkomen.

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

De mens is gedurende de ziekte besmettelijk voor zijn omgeving.

De helft van de volwassenen bleek in een onderzoek 17 dagen na aanvang van de klachten nog *E. coli* uit te scheiden (spreiding 2-62 dagen). Bij kleine kinderen is de uitscheiding langer (mediaan 29 dagen, spreiding

11-59 dagen) en kan incidenteel oplopen tot circa 4 maanden. Deze langdurige uitscheiding kan voorkomen bij zowel symptomatische als bij asymptomatische patiënten²¹⁻²³.

4.4 BESMETTELIJKHEID

Zeer weinig bacteriën (een klein inoculum) kunnen al klachten geven. Een inoculum van 10-100 bacteriën leidt bij de helft van de mensen tot ziekteverschijnselen (ID50=10-100). Binnen huishoudens varieert de secundaire besmettingsgraad doorgaans tussen 5% en 20%. Bij kinderdagverblijven kan de besmettingsgraad oplopen van 37 tot 48% in crèches en tot 34% en in woon- en verzorgcentra²⁴.

5. VERSPREIDING

5.1 VERHOOGDE KANS OP INFECTIE

Over het algemeen zijn mensen die meer risico lopen op een infectie met STEC, te verdelen in vier groepen:

- kinderen onder de 5 jaar en ouderen vanaf 60 jaar;
- oudere kinderen en volwassenen die zelf geen goede hygiëne kunnen handhaven;
- volwassenen met verminderde afweer;
- mensen werkzaam in de zorg en/of werkzaam met kleine kinderen en/of werkzaam (of bezoekers) op een boerderij. Bij bezoek aan (kinder)boerderijen en contact met dieren moet men alert zijn op handen wassen na contact met dieren.
- Verlaagde maagzuurtegraad (bijvoorbeeld ten gevolge van gastrectomie of pernicieuze anemie)

5.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

In de Verenigde Staten werden in januari 1993 meer dan 500 mensen ziek als gevolg van het eten van onvoldoende verhitte hamburgers die waren besmet met *E. coli* O157:H7. Vier kinderen stierven aan de complicaties. Sindsdien zijn vele epidemieën beschreven. In juli 1996 kreeg een enorme epidemie (ruim 9.000 zieken en 12 sterfgevallen) in Japan veel aandacht. De bron zou radijs zijn in, op massale wijze geproduceerde, lunches voor scholieren. Ook opvallend was de uitbraak in 2006 in de Verenigde Staten waar mensen ziek zijn geworden na het eten van verse rauwe spinazie. Engeland had in 2009 een uitbraak van STEC O157 die gerelateerd kon worden aan een kinderboerderij in Surrey.

In 2014 was STEC de 4^e meest frequent gerapporteerde zoönose in de EU. Er werden 6.109 geconfirmeerde gevallen van infectie met STEC gerapporteerd in 29 landen van de EU/EEA (1.4/100.000 inwoners). Het hoogste aantal werd geobserveerd in kinderen tussen 0 en 4 jaar (7.7 gevallen/100.000). Er was een stijging tussen 2010 en 2013 en de incidentie stabiliseerde in 2014. De hoogste cijfers werden gerapporteerd in Ierland, Denemarken, Nederland en Zweden en moeten wellicht toegeschreven worden aan een verandering van laboratoriummethode voor diagnostiek²⁵.

Er werden in Europa in 2014, 306 gevallen van HUS gerapporteerd, het grootste aantal in de leeftijdscategorie van 0 tot 4 jaar (228 gevallen) en van 5 tot 14 jaar (69 gevallen). De meest frequente serogroepen binnen de HUS gevallen waren O157 (42.8%), O26 (18.6%), O111 (5.3%) en O145 (4.6%), en 8.0% ondetecteerbaar²⁶.

Er wordt in Europa geen duidelijke dalende trend van STEC-infecties gesignaleerd. In de Europese zoönoserapportage van 2012 wordt juist een lichte stijging in 2012 ten opzichte van voorbije jaren gemeld (2011, het jaar van de STEC uitbraak in Duitsland, niet meegerekend)²⁷.

Over de trend in voorkomen in andere delen van de wereld is onvoldoende bekend. De hoogste incidentie van HUS wordt waargenomen in Argentinië: 21,7 per 100.000 kinderen. In Canada, Groot-Brittannië en de Verenigde Staten bedraagt de incidentie 2,6-3,3 per 100.000 kinderen jonger dan 5 jaar. Zowel in Noord-Amerika, Groot-Brittannië als Nederland blijken de infecties seizoensafhankelijk te zijn. Zestig procent van de gevallen wordt geregistreerd tussen juni en september.

5.3 VOORKOMEN IN BELGIË

Het aantal humane *E. coli*-infecties volgt geen duidelijke trend. De jaarlijkse incidentie is onderhevig aan epidemische verheffingen die seizoensgebonden voorkomen (60% van de gevallen doet zich voor tussen juni en september). In 2014 werden minder gevallen (86) geregistreerd door het Nationaal referentiecentrum dan in de voorgaande jaren. *E. coli* O157 telde voor 50-65% van het totale aantal STEC-infecties, net als voorgaande jaren. In de periode 2011-2014 werd in 3,5 tot 11% van de STEC gevallen serotype O26 gevonden. Het hoogste percentage wordt gezien bij kinderen van 0 tot 4 jaar (36%, 2014), gevolgd door de 5 tot 9-jarigen en ouderen vanaf 60 jaar²⁶.

5.3.1 Patiënten met diarree

Het isolatiepercentage van O157 STEC in niet-geselecteerde gevallen van diarree is tamelijk laag. Sinds 1990 worden alle fecesmonsters in het UZ Brussel met PCR voor de VT-genen getest. Het isolatiepercentage wat de serogroep O157 betreft was 0,18% (20% van alle STEC). Het isolatiepercentage van alle serogroepen samen was 0,90%, waardoor deze micro-organismen als derde bacteriële darmpathogeen gerangschikt worden, na *Salmonella enterica* (3,7%) en *Campylobacter jejuni/coli* (3,6%), maar vóór *Yersinia enterocolitica* (0,39%) en *Shigella* spp. (0,25%) .

In andere Europese landen werden STEC afgezonderd met een frequentie van 0,3 tot 2,7% . In de meeste studies vertegenwoordigde O157 STEC minder dan een derde van de STEC-isolaten²⁸.

5.3.2 Patiënten met HUS

In een Belgische multicentrische studie in 1996, waaraan alle pediatrie dialysecentra deelnamen, werden 44 gevallen van HUS geregistreerd, inclusief 5 gevallen die niet volledig aan de definitie van het syndroom beantwoordden. De incidentie van 'volledige gevallen' bij Belgische residenten was 3,8 gevallen/100.000 kinderen jonger dan 5 jaar, 1,6 gevallen /100.000 kinderen jonger dan 15 jaar oud en 0,36/100.000 inwoners als alle leeftijdsgroepen in rekening gebracht werden. Een STEC-infectie als de HUS-trigger werd in de meeste pediatrie gevallen en bij één volwassene gediagnosticeerd. Van deze isolaten behoorde 69% tot de serogroep O157 terwijl dit percentage voor de totale populatie met diarree slechts 20% bedroeg in de bovenvermelde studie. Dit is een indicatie dat STEC O157 een hogere pathogeniciteit bezit²⁸.

5.3.3 Epidemieën

In België werden vier clusters gerapporteerd:

- Een O157-uitbraak van 5 gevallen in Limburg (2001). De isolaten werden niet bewaard noch ter confirmatie verzonden naar het referentielaboratorium. De vermoedelijke bron was filet américain afkomstig van dezelfde slager.
- Een O157-uitbraak van 4 HUS-gevallen in een psychiatrisch ziekenhuis in de Gentse regio (2004). VTEC werden niet tijdig opgespoord bij de patiënten; uit laattijdig onderzochte fecesmonsters van index- of contactgevallen werden twee O157 EHEC afgezonderd²⁸.
- Een cluster van twee O157-infecties bij twee zussen van 11 en 13 jaar, na een verblijf op een vakantiehoeve (2006). Moleculaire typering van de O157 EHEC geïsoleerd uit mest en stof van de stallen en bij de patiënten bevestigde dat contact met dieren de infectiebron was²⁹.
- Een uitbraak van 5 HUS-gevallen en 7 gevallen van niet gecompliceerde diarree waar twee serotypes (O145:H28 en O26:H11) afgezonderd werden (2007) in Mol. Hier werd lokaal gemaakt roomijs als infectiebron bevestigd. De isolaten van de patiënt waren immers niet te onderscheiden van isolaten uit het roomijs, de rundmest en van de omgeving³⁰.
- Een uitbraak van 24 gevallen, waaronder 5 HUS gevallen, van EHEC0157:H7 in Limburg (2012). De uitbraak kon laboratoriums en epidemiologisch gelinkt worden aan producten met rauw vlees. Via back-tracing werd ook een geïnfecteerd karkas gevonden in het slachthuis³.

6. BEHANDELING

Het nuttige effect van antibiotica is niet aangetoond. Behandeling met antibiotica zou de kans op complicaties (HUS) zelfs vergroten. Sommige experts, adviseren echter dat azitromycine een theoretisch voordeel zou hebben, omdat er minder vrijzetting van toxine is, doch dit is expert advies²⁴. In Europa wordt in het algemeen geen antibiotica voorgeschreven bij patiënten met een mogelijke of definitieve STEC-infectie^{31,32}.

Wanneer STEC klinisch wordt vermoed in België, wordt het aanbevolen antibiotica te vermijden in afwachting van diagnostische informatie, vooral bij kinderen onder de leeftijd van 10 jaar. Als STEC infectie bevestigd wordt bij patiënten bij wie antibiotica empirisch werd gestart, kan deze bij voorkeur worden gestopt. Zo toch verkozen wordt om therapie te geven – bijvoorbeeld om dragerschap te verkorten -, wordt de voorkeur gegeven aan azitromycine.

De behandeling van HUS is dus nog steeds symptomatisch: behandeling van de nierinsufficiëntie (peritoneaal dialyse of hemodialyse), correctie van de water- en elektrolytenbalans en behandeling van de eventuele hypertensie.

7. PRIMAIRE PREVENTIE

7.1 IMMUNISATIE

Op dit moment is er geen vaccin beschikbaar, hoewel er verschillende vaccins in ontwikkeling zijn voor humaan gebruik³³. Een E. coli O157 O-specifiek polysaccharide- conjugaatvaccin is in ontwikkeling in de VS. In 2006 werd geconcludeerd uit een fase II-clinical trial uitgevoerd in 2002-2003 onder 49 kinderen van 2-5 jaar dat dit vaccin veilig en immunogeen was.

7.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

Preventie is gericht op de volgende punten:

- onderwijs/voorlichting aan voedselbereiders over veilige voedselbereiding, -bewaring en handhygiëne, inclusief watergebruik (bijvoorbeeld putwater);
- aandacht voor het goed verhitten van het voedsel en in het bijzonder best rauw vlees vermijden bij jonge kinderen. Bovendien dient er goed opgelet worden dat gehakt vlees best tot in het hart wordt gebakken wordt (omdat de STEC contaminatie die oppervlakkig is in het hart van het vlees wordt gebracht);
- het hanteren van goede bewaarcondities ter voorkoming van vermenigvuldiging van bacteriën;
- het in acht nemen van hygiënerichtlijnen voor reductie van transmissie van zoonoseverwekkers op kinderboerderijen. Bij bezoek aan (kinder)boerderijen en contact met dieren moet men alert zijn op handen wassen na contact met dieren.

8. MAATREGELEN NAAR AANLEIDING VAN EEN GEVAL

8.1 OVERZICHT MAATREGELEN VOLGENS LABORESULTAAT EN KLINIEK

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de acties volgens beschikbare informatie bij een melding:

Tabel 1: overzicht acties bij een melding

Laboresultaat	Kliniek	Bronbevraging?	Contacttracing?
O157 OF O26 OF hoog risico strains: eae/aggR/aaiC en STX(2a+)/(2d+)	Onafhankelijk van kliniek	Kort, tenzij cluster dan lange bevraging	ja
Onafhankelijk van strain	HUS OF bloederige diarree OF hospitalisatie	Kort, tenzij cluster dan lange bevraging	ja
Onafhankelijk van strain	symptomatisch contact van een HUS of bevestigd hoog risico strain	Nee, tenzij cluster buiten gezin: overweeg lange bronbevraging	ja
STX pcr of laag- of medium risico strain (niet O157-O26)	Milde klachten OF asymptomatisch OF melding 21d na start klachten	Nee, tenzij cluster buiten gezin: overweeg lange bronbevraging	Contact collectiviteit indien <6j of <hygiëne besef

8.2 BRONOPSPORING

Een korte bronbevraging gebeurt bij een ernstige kliniek en/of als de infectie door een hoogrisico strain wordt veroorzaakt (zie tabel 1). De focus ligt op navraag van andere gevallen met gastro-enteritis/HUS, contacten met een collectiviteit en een korte bevraging van risicofactoren (risicovolle voedingsitems, contact dieren en een event in de laatste zeven dagen).

Bij een cluster buiten het gezin (epidemiologisch of genotypisch), kan de specifieke verkennende ('trawling') bronbevraging overwogen worden om de oorzaak van de verheffing te exploreren. Dit is niet nodig als de mogelijke oorzaak van de cluster af te leiden is uit de korte bronbevraging. Hierbij zal bij een verdenking van consumptie van rauw of halfgaar voedsel (vlees en/of groenten) het FAVV worden ingeschakeld.

8.3 CONTACTONDERZOEK

Contactonderzoek is enkel nodig bij een ernstige kliniek en/of als de infectie door een hoogrisico strain wordt veroorzaakt (tabel 1).

Maak met de huisarts of met de patiënt een risicoschatting door na te gaan of er in het gezin (huisgenoten en daarmee vergelijkbare contacten) en/of in de omgeving (bijvoorbeeld school of werk) van de patiënt mensen zijn die òf zelf een verhoogde kans hebben op infectie en/of (mogelijk asymptomatisch) zelf weer een risico kunnen vormen voor transmissie naar anderen toe.

Personen met een verhoogd risico op transmissie naar anderen:

- Kind jonger dan 6 jaar of persoon met minder hygiëne besef
- Persoon werkzaam in de voeding / zorg / met kleine kinderen

Contactonderzoek via fecesonderzoek wordt aangeraden bij²⁴:

- Eén bevestigd geval in gezin: overweeg bij symptomatische gezinsleden;
- Eerste bevestigd geval in een collectiviteit met kinderen jonger dan 6 jaar / personen met minder hygiëne besef: weinig zinvol om te screenen, maar wel nagaan of er nog personen zijn met een kliniek passend bij een STEC en deze dan screenen;
- Tweede bevestigd geval in een collectiviteit: fecesonderzoek bij symptomatische personen van de collectiviteit/leefgroep;

Zie 8.6 Wering van werk, school of kinderdagverblijf.

8.4 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNT EN CONTACTEN

Om secundaire infecties te voorkomen wordende volgende hygiënische maatregelen geadviseerd:

Overzicht van maatregelen per type patiënt:

	Ernstige klachten en/of hoogrisico strain	Milde klachten en/of laag/mediumrisico strain	Asymptotisch of laattijdige melding (>21 d na start klachten) met laag/mediumrisico strain
Wering	• Tot 48 u na stop klachten	• Tot 48 u na stop klachten	• nee
Opvolgstaal	• persoon < 6 j / < hygiënebesef met contact collectiviteit: 2 negatieve stalen 48 u na stop klachten (interval 24u) • werkzaam voeding / zorg/ kleine kinderen: enkel als handhygiëne niet mogelijk op werkvloer	• nee	• nee
Contact collectiviteit (<6j/<hygiëne)	• andere symptomatische personen? • Bespreken hygiënische maatregelen • Melding nieuwe gevallen		• nee

Overzicht van maatregelen bij **contacten** van een index **met ernstige klachten** en/of een infectie door een **hoogrisico strain**:

	Symptomatisch	Asymptotisch
Hygiënische voorzorgsmaatregelen	• ja	• ja
wering	• Tot 48 u na stop klachten	• nee
Screenen	• te overwegen	• nee
Contact collectiviteit (<6j/<hygiëne)	• na bevestiging diagnose of bij duidelijk klinisch vermoeden	• nee

Bij contacten van een index met **een laag / mediumrisico strain zonder ernstige kliniek** is er geen contacttracing nodig. Er wordt wel contact opgenomen met de collectiviteit als de index jonger dan 6 jaar of met minder hygiënebesef.

Hygiënische voorzorgsmaatregelen voor index en contacten binnen een gezinssituatie

Handhygiëne: Was de handen regelmatig met stromend water en vloeibare zeep, vooral:

- Na toiletbezoek, het verschonen van luiers, of het helpen van een kind op het toilet.
- Voor het bereiden en eten van voedsel.
- Na contact met dieren.

Zorg voor een proper toilet

- Gebruik bij voorkeur een apart toilet voor de zieke. Indien dit niet mogelijk is, reinig het toilet grondig na elk gebruik door de zieke.
- Gebruik aparte handdoeken voor de zieke en vervang deze dagelijks.
- Reinig het toilet dagelijks met een geschikt reinigingsmiddel en gebruik hiervoor een wegwerpdoek of was de doek op minimaal 60 graden na gebruik.

Hygiënische voorzorgsmaatregelen voor betrokken collectiviteiten

- Neem contact op met Departement Zorg als er nog personen met gelijkaardige klachten zijn of de diagnose van STEC hebben gekregen.
- De begeleiders passen correcte handhygiëne toe op de juiste momenten zoals:
 - na toiletbezoek, het verschonen van luiers, of het helpen van een kind op het toilet,
 - vóór het bereiden en eten/geven van maaltijden,
 - na contact met dieren.
 - als de handen zichtbaar vuil zijn
- Jonge kinderen worden gemotiveerd/gesensibiliseerd om op de juiste momenten hun handen te wassen onder stromend water en met een neutrale zeep. Gebruik een persoonlijk handdoekje voor het afdrogen van de handen. Bij baby's maken de begeleiders de handjes proper met een persoonlijk doekje/washandje.
- Reinig het sanitair dagelijks met een gewoon reinigingsmiddel en gebruik hiervoor telkens een wegwerpdoek of een aparte doek. Reinig dagelijks ook de voorwerpen/oppervlakken die veelvuldig worden aangeraakt.
- Reinig het speelgoed wekelijks met een gewoon detergent. Bij een uitbraak: gebruik tijdelijk enkel speelgoed dat gemakkelijk afwasbaar is.

8.5 PROFYLAXE

Geen.

8.6 WERING VAN WERK, SCHOOL OF KINDERDAGVERBLIJF

Wering wordt geadviseerd tot 48 uur na stop klachten bij elke STEC (en contacten met diarree) ongeacht ernst klachten/type strain.

Opvolgstalen voor stop wering bij hoogrisico strain of ernstige kliniek, bij :

- Kinderen onder de 6 jaar of personen met minder hygiënebesef die contact hebben met een collectiviteit (vb. KDV, kleuterklas, VAPH);
- mensen werkzaam in de zorg/ voeding /met kleine kinderen waarbij correcte handhygiëne **niet** op de werkvloer kan uitgevoerd worden. Indien correct handhygiëne kan worden uitgevoerd moeten deze personen niet geweerd worden van de werkvloer.

De wering kan gestopt worden wanneer er twee negatieve stoelgangstalen gedocumenteerd zijn 48 uur na stop symptomen (met 24 uur interval).

Als screening wordt uitgevoerd (bij gedocumenteerde meerdere gevallen) en er een verlengd dragerschap wordt vastgesteld (bij index of contacten), kan er uitzonderlijk overwogen worden, om azitromycine te starten om dragerschap te beëindigen, afhankelijk van type STEC en omgevingsfactoren na overleg met expert van team Infectieziektebestrijding.

Zo weinig wordt overwogen is het noodzakelijk dat een correcte inschatting kan gebeuren op basis van virulentie en verspreiding. In dat opzicht is het noodzakelijk om positieve stalen door te sturen naar het nationaal referentielabo.

8.7 ZWANGERE VROUWEN

Er is geen informatie voorhanden over een verhoogd risico voor zwangere vrouwen of voor het ongeboren kind.

9. OVERIGE ACTIVITEITEN

9.1 MELDINGSPLICHT

Sinds 2009 is STEC een meldingsplichtige ziekte.

Surveillance en meldingsplicht in Europa

Binnen Europa functioneert een surveillancenetwerk voor gastro-enteritis. Binnen dit netwerk, waarin ook België participeert, worden gegevens uitgewisseld ten behoeve van de surveillance en uitbraakdetectie. België heeft als EU-lid een meldingsplicht aan de ECDC en geeft éénmaal per kwartaal surveillancedata door. Deze humane data worden tezamen met de veterinaire data gebundeld in de jaarlijkse zoönoserapportage van de European Food Safety Authority (EFSA).

Gevalsdefinitie voor STEC:

CRITERIA
Klinische criteria • STEC diarree: diarree of abdominale pijn • HUS: acuut nierfalen met minstens één van de volgende: ○ microangiopatische hemolytische anemie ○ trombocytopenie
Epidemiologische criteria Minstens één van de volgende: • transmissie van mens naar mens • transmissie van dier naar mens • blootstelling aan een gemeenschappelijke bron • blootstelling aan besmet voedsel of drinkwater • blootstelling via omgeving
Criteria voor laboratoriumconfirmatie • isolatie uit een klinisch staal van een <i>Escherichia coli</i> stam die shigatoxine produceert of <i>stx1</i> of <i>stx2</i> genen bezit • isolatie van een niet-sorbitol fermenterende (NSF) <i>Escherichia coli</i> 0157, met bevestiging van Stx productie of aanwezigheid van het stx gen • directe detectie van <i>stx1</i> of <i>stx2</i> genen (zonder isolatie van de stam) • directe detectie van vrij shigatoxine in stoelgang (zonder isolatie van de stam) • specifieke AL respons bij een HUS patiënt

GEVALSDEFINITIE	
Mogelijk	• patiënt met klinische criteria van HUS
Waarschijnlijk	• patiënt met passend klinisch beeld EN epidemiologische criteria
Bevestigd	• patiënt met passend klinisch beeld EN laboratoriumconfirmatie

Contact infectieziekten per provincie binnen de kantooruren:

<https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>

Voor het dringend melden van infectieziekten kunt u buiten de kantooruren de dienstdoende arts infectieziektebestrijding bereiken op het nummer 02 512 93 89.

9.2 INSCHAKELLEN VAN ANDERE INSTANTIES

Andere diensten: FAVV.

9.3 ANDERE PROTOCOLLEN EN RICHTLIJNEN

--

9.4 LANDELIJK BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

-

9.5 LITERATUUR

- 1 Afza M, Hawker J, Thurston H, Gunn K, Orendi J. An outbreak of Escherichia coli O157 gastroenteritis in a care home for the elderly. *Epidemiol Infect* 2006; **134**: 1276–81.
- 2 Al-Jader L, Salmon RL, Walker AM, Williams HM, Willshaw GA, Cheasty T. Outbreak of Escherichia coli O157 in a nursery: lessons for prevention. *Arch Dis Child* 1999; **81**: 60–3.
- 3 Braeye T, Denayer S, Rauw K De, *et al*. Lessons learned from a textbook outbreak: EHEC-O157:H7 infections associated with the consumption of raw meat products, June 2012, Limburg, Belgium. *Arch Public Heal* 2014; **72**: 44.
- 4 Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl L-B, *et al*. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis* 2012; **54**: 1413–21.
- 5 Mead PS, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7. *Lancet (London, England)* 1998; **352**: 1207–12.
- 6 Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Long term renal outcome of childhood haemolytic uraemic syndrome. *BMJ* 1991; **303**: 489–92.
- 7 Siegler RL, Milligan MK, Burningham TH, Christofferson RD, Chang SY, Jorde LB. Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1991; **118**: 195–200.
- 8 Noël JM, Boedeker EC. Enterohemorrhagic Escherichia coli: a family of emerging pathogens. *Dig Dis*; **15**: 67–91.
- 9 Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995; **333**: 364–8.
- 10 Spinale JM, Ruebner RL, Copelovitch L, Kaplan BS. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; **28**: 2097–105.
- 11 Caillaud C, Zaloszyk A, Licht C, Pichault V, Frémeaux-Bacchi V, Fischbach M. CFH gene mutation in a

case of Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS). *Pediatr Nephrol* 2016; **31**: 157–61.

- 12 Karmali MA. Host and pathogen determinants of verocytotoxin-producing *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2009; **75**: S4–7.
- 13 Scheutz F. Taxonomy Meets Public Health: The Case of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr* 2014; **2**. DOI:10.1128/microbiolspec.EHEC-0019-2013.
- 14 Ho NK, Henry AC, Johnson-Henry K, Sherman PM. Pathogenicity, host responses and implications for management of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Can J Gastroenterol* 2013; **27**: 281–5.
- 15 Doorduyn Y, de Jager CM, van der Zwaluw WK, *et al.* Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) O157 outbreak, The Netherlands, September–October 2005. *Euro Surveill* 2006; **11**: 182–5.
- 16 Zhao T, Doyle MP, Besser RE. Fate of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in apple cider with and without preservatives. *Appl Environ Microbiol* 1993; **59**: 2526–30.
- 17 Besser RE, Lett SM, Weber JT, *et al.* An outbreak of diarrhea and hemolytic uremic syndrome from *Escherichia coli* O157:H7 in fresh-pressed apple cider. *JAMA* 1993; **269**: 2217–20.
- 18 Hiruta N, Murase T, Okamura N. An outbreak of diarrhoea due to multiple antimicrobial-resistant Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O26:H11 in a nursery. *Epidemiol Infect* 2001; **127**: 221–7.
- 19 Seto EYW, Soller JA, Colford JM. Strategies to reduce person-to-person transmission during widespread *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Emerg Infect Dis* 2007; **13**: 860–6.
- 20 Spina N, Zansky S, Dumas N, Kondracki S. Four laboratory-associated cases of infection with *Escherichia coli* O157:H7. *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 2938–9.
- 21 Piérard D, De Greve H, Haesebrouck F, Mainil J. O157:H7 and O104:H4 Vero/Shiga toxin-producing *Escherichia coli* outbreaks: respective role of cattle and humans. *Vet Res* 2012; **43**: 13.
- 22 Pennington H. *Escherichia coli* O157. *Lancet* 2010; **376**: 1428–35.
- 23 Karch H, Rüssmann H, Schmidt H, Schwarzkopf A, Heesemann J. Long-term shedding and clonal turnover of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 in diarrheal diseases. *J Clin Microbiol* 1995; **33**: 1602–5.
- 24 Haut Conseil de la Santé Publique. Gastroentérites à *Escherichia coli* entérohémorragique. Conduite à tenir. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=494> (accessed April 13, 2017).
- 25 eCDC. Annual epidemiological report - Shigatoxin/verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (STEC/VTEC) infection. http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/escherichia_coli/surveillance-data/Pages/epidemiological_data.aspx (accessed April 25, 2017).
- 26 The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2014. *EFSA J* 2015; **13**. DOI:10.2903/j.efsa.2015.4329.
- 27 Bartels C, Beaute J, Fraser G, *et al.* Annual epidemiological report Annual epidemiological report 2014. www.ecdc.europa.eu (accessed April 13, 2017).
- 28 Piérard D, De Zutter L, Cobbaut K, Lauwers S. Enterohemorragische *Escherichia coli* O157, andere serotypes en hun voorkomen in België bij mens, dier en in levensmiddelen. https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Enterohemorragische-E-coli.o157_2008_66_4_Piérard.D..pdf (accessed April 5, 2017).
- 29 Referentielaboratorium M, Coli E, Ziekenhuis Brussel U, *et al.* Een cluster van *E. coli* O157: H7-infecties met een hemolytisch uremisch syndroom na een verblijf op een vakantiehoeve. https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/E.coli_.O157_2007_60_1_Van.den_.Branden.D.pdf (accessed April 5, 2017).
- 30 De Schrijver K, Buvens G, Possé B, *et al.* Cluster van verocytotoxine producerende *E. coli* -infecties na eten van gepasteuriseerd roomijs. https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Cluster.VTEC_2008_66_4_De.Schrijver.K..pdf (accessed April 5, 2017).
- 31 Kamioka I, Yoshiya K, Satomura K, *et al.* Risk factors for developing severe clinical course in HUS patients: a national survey in Japan. *Pediatr Int* 2008; **50**: 441–6.
- 32 Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000; **342**: 1930–6.
- 33 O’Ryan M, Vidal R, del Canto F, Carlos Salazar J, Montero D. Vaccines for viral and bacterial pathogens

causing acute gastroenteritis: Part II: Vaccines for Shigella , Salmonella, enterotoxigenic E. coli (ETEC) enterohemorrhagic E. coli (EHEC) and Campylobacter jejuni. *Hum Vaccin Immunother* 2015; **11**: 601–19.

- 34 FAO/WHO STEC expert group. Hazard identification and characterization: criteria for categorizing shiga toxin-producing Escherichia coli on a risk basis. *J of Food Protection* 2019; 1:7-21.