

Oppfølging av personer med Shigatoksin (Stx) produserende *Escherichia coli* (STEC/EHEC) og hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) i Norge

Innhold

Bakgrunn	3
Definisjoner	4
Høyvirulent EHEC.....	4
EHEC hos HUS-pasient.....	4
Stx2/stx2.....	4
Lavvirulent EHEC.....	4
Stx1/stx1.....	4
Stx2b, stx2e, stx2f eller stx2g	4
Husholdning.....	5
Kontrollprøver	5
Langvarige bærerskap	5
Smittefaregrupper 1- 4.....	6
Noen presiseringer i forhold til smittefaregruppene	6
Oppfølging av tilfeller med høyvirulent EHEC.....	7
Barn i barnehage (<i>smittefaregruppe 3</i>).....	7
Personer som arbeider i næringsmiddelvirksomheter (<i>smittefaregruppe 1</i>).....	7
Personer som arbeider i helseinstitusjoner (<i>smittefaregruppe 2</i>).....	8
Personer som av ulike grunner vil ha problemer med å kunne ivareta en tilfredsstillende personlig hygiene (<i>smittefaregruppe 4</i>).....	8
Personer utenom disse yrkene og skolebarn (<i>ingen smittefaregruppetilhørighet</i>).....	9
Oppfølging av tilfeller med lavvirulent EHEC	9
Oppfølging av personer med EHEC-positiv PCR uten differensiering mellom <i>stx1</i> og <i>stx2</i>	9
Oppfølging av personer med EHEC-positiv PCR som er dyrkningsnegativ.....	10
Mattilsynet og gjennomføring av intervju med personer smittet med EHEC i Norge	10
Referanser	11

Bakgrunn

De fleste bakterier i arten *Escherichia coli* (*E. coli*) finnes i tarmens normalflora hos alle mennesker og varmblodige dyr og forårsaker ikke sykdom. Noen grupper av *E. coli* som ikke tilhører normalfloraen, kan imidlertid være årsak til ulike typer tarminfeksjon hos mennesker.

De fire vanligste gruppene av tarmpatogene *E. coli* er:

- EHEC (enterohemoragiske *E. coli*)
- EIEC (enteroinvasive *E. coli*)
- EPEC (enteropatogene *E. coli*)
- ETEC (enterotoksogene *E. coli*)

Infeksjon forårsaket av EHEC kan gi ulik sykdomsutvikling og alvorlighetsgrad. Det kan variere fra et asymptomatisk forløp eller ukomplisert diaré til alvorlige tilfeller av massiv blodig diaré. I 10-15 % av tilfellene, særlig hos barn, eldre og immunsupprimerte, kan infeksjonen gi utvikling av [hemolytisk-uremisk syndrom \(HUS\)](#) med nyresvikt og trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP). Dødeligheten hos barn med HUS er 3–5 %, og ca. 10 % av barn som har gjennomgått EHEC-assosiert HUS utvikler kronisk nyresvikt. Sannsynligheten for at infeksjonen kompliseres med HUS er primært avhengig av bakteriens virulensprofil, men også vertsfaktorer som alder og immunologiske forhold er av betydning. Det er publisert flere studier på risikofaktorer for utvikling av alvorlig sykdom ved EHEC-infeksjon som tilsier at barn, eldre og immunsupprimerte har økt risiko for HUS og død ved EHEC-infeksjon [1-4]. Folkehelseinstituttet utfører løpende risikovurdering av EHEC-stammers assosiasjon til utvikling av HUS, og har funnet det hensiktsmessig å klassifisere EHEC enten som høy- eller lavvirulent.

Smitteverntiltak og oppfølgingen av EHEC-tilfeller kan utgjøre en betydelig sosioøkonomisk belastning for tilfellene, deres familier og samfunnet. Belastningene kan være både økonomisk i form av fravær fra jobb, enten i forbindelse med yrkesrelatert smittefare eller som forelder til barn med EHEC, og psykisk i form av påkjenninger hos familier med barn som må holdes hjemme fra barnehage over lengre tid.

Det er viktig at det i vurderingen av smittevern og oppfølging av EHEC-tilfeller differensieres mellom høy- og lavvirulent EHEC.

Definisjoner

EHEC kan inndeles i forhold til Shigatoksin (Stx)-profil, O-gruppe/serotype og tilstedeværelsen av andre virulensfaktorer.

Klassifiseringen av EHEC enten som høyvirulent eller lavvirulent gjøres primært på bakgrunn av stx-profil, der Shigatoksinet forekommer i to varianter: Stx1/stx1 og Stx2/stx2.

De hyppigste serogruppene i Norge er O157, O103, O26, O145 og O91 – til sammen utgjør de ca. 50 % av alle EHEC som meldes til MSIS. Kun enkelte undergrupper av disse er assosiert med HUS.

Av andre virulensfaktorer er adheransefaktoren intimin, kodet for av *eae*-genet, ofte til stede hos høyvirulente EHEC.

Påvisning og foreløpig karakterisering gjøres ved primærlaboratoriet, avhengig av laboratoriets repertoar, mens endelig karakterisering av EHEC som høy- eller lavvirulent gjøres ved Nasjonalt referanselaboratorium for enteropatogene bakterier ved Folkehelseinstituttet.

Høyvirulent EHEC

EHEC hos HUS-pasient

En EHEC-stamme isolert fra en HUS-pasient vil uavhengig av virulensprofil klassifiseres som høyvirulent EHEC.

Stx2/stx2

Hvis primærlaboratoriet påviser Stx2/stx2 i avføringsprøve fra en person, uavhengig av påvisning av andre gener, blir isolatet i utgangspunktet klassifisert som høyvirulent EHEC. Smitteverntiltak igangsettes på bakgrunn av dette foreløpige svaret.

Dersom videre subtyping av isolatet viser stx2-subtype 2a, 2c og/eller 2d bekreftes isolatet som høyvirulent EHEC. I helt spesielle tilfeller kan en *eae*-positiv stamme der man ikke finner shigatoksiner bli klassifisert som høyvirulent EHEC. I de få tilfellene der det er aktuelt, vil dette bli kommunisert til aktuell kommunelege.

Lavvirulent EHEC

Stx1/stx1

Ved påvisning av kun Stx1/stx1 (ikke funn av Stx2/stx2) i avføringsprøve fra en person blir isolatet klassifisert som en lavvirulent EHEC. Dette gjelder også ved blodig diaré hos barn ≤ 5 år.

Stx2b, stx2e, stx2f eller stx2g

Dersom videre subtyping av isolatet viser stx2-subtype 2b, 2e, 2f eller 2g, bekreftes isolatet som lavvirulent EHEC. Allerede igangsatte smitteverntiltak kan nedjusteres.

Husholdning

En husholdning regnes som en gruppe av familiemedlemmer eller andre svært nære kontakter som spiser sammen og deler samme toalett. Det kan være aktuelt å utvide dette til også å gjelde andre personer som tilbringer mye tid sammen med den som har fått påvist EHEC-infeksjon, for eksempel besteforeldre, barnepasser, kjæreste ol.

Kontrollprøver

En negativ kontrollprøve er en avføringsprøve hvor det ikke kan påvises gener for *stx1* eller *stx2*, eventuelt hvor EHEC ikke kan isoleres hvis dyrkning er den eneste metodikken tilgjengelig.

Første kontrollprøve tas tidligst 2-3 dager etter symptomfrihet. Dersom den første kontrollprøven er positiv anbefales det å vente en uke før neste prøve tas. Når en kontrollprøve er negativ, kan de resterende tas fortløpende med 24-timers mellomrom. Ved langvarig bærerskap av EHEC kan prøveintervallet med fordel forlenges.

Langvarige bærerskap

I noen tilfeller greier ikke personen å kvitte seg med bakterien. Dersom personen har vedvarende diare eller er langvarig bærer av EHEC, vil husstandsmedlemmer potensielt befinne seg i en situasjon med vedvarende eksponering. I slike tilfeller er det tilstrekkelig at husstandsmedlemmer som tilhører en smittefaregruppe, jevnlig tester seg og bekrefter sin smittefrihet. Det er ikke nødvendig med sykemelding i påvente av denne typen kontrollprøver.

Smittefaregrupper 1- 4

Enkelte personer med tarminfeksjoner inkludert EHEC-infeksjon, kan pga. arbeidssituasjon eller oppholdssted utgjøre en økt risiko for videre smittespredning. Det er derfor utarbeidet spesifikke faglige råd om oppfølging og kontroll. Personer som kan representere en økt risiko for videre spredning kan hensiktsmessig deles inn i fire smittefaregrupper. Øvrige personer anses ikke å representere noen spesiell smitterisiko, og tilhører derfor ingen smittefaregruppe.

Gruppe 1: Hindre smittespredning til mange personer

Personer som produserer, viderefører, tilbereder eller serverer mat og som kommer i direkte eller indirekte kontakt med næringsmidler som skal spises rå eller uten ytterligere oppvarming. Dette gjelder bl.a. ansatte i næringsmiddelvirksomhet og serveringssteder, samt ansatte i barnehager og institusjoner som tilbereder eller serverer mat. Se presisering under.

Gruppe 2: Hindre smittespredning til spesielt sårbare personer

Helsepersonell som har direkte kontakt med pasienter som er særlig utsatt for infeksjonssykdommer eller for hvem infeksjoner vil kunne ha særlig alvorlige konsekvenser f.eks. premature barn, pasienter ved intensivavdeling o.l. *Se presisering under*

Gruppe 3: Barn i førskolealder som er i institusjoner (inkl. barnehager).

Gruppe 4: Personer som av ulike grunner vil ha problemer med å kunne ivareta en tilfredsstillende personlig hygiene.

Noen presiseringer i forhold til smittefaregruppene

Dersom personen som tilhører en av smittefaregruppene ikke lenger er syk, men fremdeles skiller ut høyvirulent EHEC, kan omplassering til administrativt arbeid vurderes i stedet for sykemelding.

Barnehageansatte. Forutsatt skjerpet håndhygiene, kan de returnere til arbeidet når de er symptomfrie, men de bør ikke delta i matlaging og servering inntil de har tre negative kontrollprøver (høyvirulent EHEC) evt. 48 timer etter opphør av symptomer (lavvirulent EHEC).

Helsepersonell. Forutsatt skjerpet håndhygiene, kan de fleste helsearbeidere som ikke jobber med spesielt utsatte pasientgrupper (se tabell) returnere til arbeidet når de er symptomfrie. De bør likevel unngå å delta i matlaging og servering inntil de har tre negative kontrollprøver (høyvirulent EHEC) evt. 48 timer etter opphør av symptomer (lavvirulent EHEC).

Oppfølging av tilfeller med høyvirulent EHEC

Barn i barnehage (smittefaregruppe 3)

- a. Generell informasjon om sykdommen og smitteforebyggende tiltak gis til husholdningen og barnehagen.
- b. Retur til barnehage kan skje når barnet er klinisk friskt og har **tre negative** kontrollprøver tatt med 24-timers mellomrom. Første kontrollprøve tas tidligst 2-3 dager etter symptomfrihet.
- c. Personalet og andre barn i barnehagen som har eller har hatt diaré siste 10 dager bør undersøkes med hensyn på EHEC.
- d. Husholdningsmedlemmer som har eller har hatt diaré siste 10 dager bør undersøkes med hensyn på EHEC.
- e. Søskene som går i barnehage og andre i samme husholdning som tilhører smittefaregruppe 1, 2 og 4 bør uavhengig av egne symptomer tas ut av barnehage eller sykemeldes så lenge indeks tilfellet har diaré. Før retur til jobb eller barnehage anbefales det at husstandsmedlemmer som tilhører en smittefaregruppe avlegger én negativ prøve.
- f. Testing av andre asymptomatiske husholdningsmedlemmer anbefales i utgangspunktet ikke, men dette bør være en individuell vurdering som gjøres lokalt av kommune/smittevernoverlege.
- g. Ved langvarig bærerskap (>3 mnd.) anbefales å ta kontakt med Folkehelseinstituttet for å diskutere videre oppfølging.

Personer som arbeider i næringsmiddelvirksomheter (smittefaregruppe 1)

- a. Generell informasjon om sykdommen og smitteforebyggende tiltak gis til tilfellet og andre i samme husholdning.
- b. Personen bør sykemeldes frem til det foreligger **tre negative** kontrollprøver tatt med 24-timers mellomrom. Første kontrollprøve tas tidligst 2-3 dager etter symptomfrihet.
- c. Husholdningsmedlemmer som har eller har hatt diaré siste 10 dager bør undersøkes med hensyn på EHEC.
- d. Barn i barnehage eller andre i samme husholdning som tilhører smittefaregruppe 1, 2 og 4 bør uavhengig av egne symptomer tas ut av barnehage eller sykemeldes så lenge indeks tilfellet har diaré. Før retur til jobb eller barnehage anbefales det at husstandsmedlemmer som tilhører en smittefaregruppe avlegger én negativ prøve.
- e. Testing av andre asymptomatiske husholdningsmedlemmer anbefales i utgangspunktet ikke, men dette bør være en individuell vurdering som gjøres lokalt av kommune/smittevernoverlege.
- f. Ved langvarig bærerskap (>3 mnd.) anbefales å ta kontakt med Folkehelseinstituttet for å diskutere videre oppfølging.

Helsepersonell som arbeider med spesielt utsatte pasientgrupper

(smittefaregruppe 2)

- a. Generell informasjon om sykdommen og smitteforebyggende tiltak gis til tilfellet og andre i samme husholdning.
- b. Personen bør sykemeldes frem til det foreligger **tre negative** kontrollprøver tatt med 24-timers mellomrom. Første kontrollprøve tas tidligst 2-3 dager etter symptomfrihet.
- c. Husholdningsmedlemmer som har eller har hatt diaré siste 10 dager bør undersøkes med hensyn på EHEC.
- d. Barn i barnehage eller andre i samme husholdning som tilhører smittefaregruppe 1, 2 og 4 bør uavhengig av egne symptomer tas ut av barnehage eller sykemeldes så lenge indeks tilfellet har diaré. Før retur til jobb eller barnehage anbefales det at husstandsmedlemmer som tilhører en smittefaregruppe avlegger én negativ prøve.
- e. Testing av andre asymptomatiske husholdningsmedlemmer anbefales i utgangspunktet ikke, men dette bør være en individuell vurdering som gjøres lokalt av kommune/smittevernoverlege.
- f. Ved langvarig bærerskap (>3mnd.) anbefales å ta kontakt med Folkehelseinstituttet for å diskutere videre oppfølging.

Personer som av ulike grunner vil ha problemer med å kunne ivareta en tilfredsstillende personlig hygiene (smittefaregruppe 4)

- a. Generell informasjon om sykdommen og smitteforebyggende tiltak gis til tilfellet og andre i samme husholdning.
- b. Personen bør sykemeldes frem til det foreligger **tre negative** kontrollprøver tatt med 24-timers mellomrom. Første kontrollprøve tas tidligst 2-3 dager etter symptomfrihet.
- c. Husholdningsmedlemmer som har eller har hatt diaré siste 10 dager bør undersøkes med hensyn på EHEC.
- d. Barn i barnehage eller andre i samme husholdning som tilhører smittefaregruppe 1, 2 og 4 bør uavhengig av egne symptomer tas ut av barnehage eller sykemeldes så lenge indeks tilfellet har diaré. Før retur til jobb eller barnehage anbefales det at husstandsmedlemmer som tilhører en smittefaregruppe avlegger én negativ prøve.
- e. Testing av andre asymptomatiske husholdningsmedlemmer anbefales i utgangspunktet ikke, men dette bør være en individuell vurdering som gjøres lokalt av kommune/smittevernoverlege.
- f. Ved langvarig bærerskap (>3mnd.) anbefales å ta kontakt med Folkehelseinstituttet for å diskutere videre oppfølging.

Personer utenom disse yrkene og skolebarn *(ingen smittefaregruppetilhørighet)*

- a. Generell informasjon om sykdommen og smitteforebyggende tiltak gis til tilfellet og andre i samme husholdning.
- b. Personen kan vende tilbake til arbeid og skole ved symptomfrihet.
- c. Personen bør få tilbud om å følges opp inntil de har avgitt én negativ kontrollprøve.
- d. Husholdningsmedlemmer som har eller har hatt diaré siste 10 dager bør undersøkes med hensyn på EHEC.
- e. Søskene eller barn som går i barnehage eller andre i samme husholdning som tilhører smittefaregruppe 1 og 2 bør uavhengig av egne symptomer tas ut av barnehage eller sykemeldes så lenge indeks tilfellet har diaré. Før retur til jobb eller barnehage anbefales det at husholdningsmedlemmer som tilhører en smittefaregruppe avlegger én negativ prøve.
- f. Testing av andre asymptomatiske husholdningsmedlemmer anbefales i utgangspunktet ikke, men dette bør være en individuell vurdering som gjøres lokalt av kommune/smittevernoverlege.

Oppfølging av tilfeller med lavvirulent EHEC

EHEC som ikke er assosiert med HUS anses som lavvirulent. Det er derfor ikke nødvendig å kontrollere og følge opp disse personene utover det som er anbefalt for diaré av ukjent årsak.

Kontrollprøver etter opphør av diaré anses derfor ikke som nødvendig og anbefales ikke i slike tilfeller. Personer som arbeider i næringsmiddelvirksomheter/helseinstitusjoner (smittefaregruppe 1 og 2) og barn kan returnere til barnehage 48 timer etter opphør av symptomer. Personer utenom disse yrkene og skolebarn kan vende tilbake til arbeid og skole ved symptomfrihet.

Det er ingen kontrolltiltak rundt husholdningsmedlemmer.

Ved utbrudd kan disse rådene fravikes og strengere kontrolltiltak igangsettes selv om EHEC-stammen skulle være karakterisert som lavvirulent EHEC.

Oppfølging av personer med EHEC-positiv PCR uten differensiering mellom *stx1* og *stx2*

For personer hvor det ikke er mulig å klassifisere påvisningen av EHEC som enten høyvirulent eller lavvirulent bør funnet klassifiseres som mistenkt høyvirulent inntil videre og følges opp i henhold til det. Prøven bør i slike tilfeller sendes videre til samarbeidende laboratorium som tilbyr differensiering mellom *stx1* og *stx2* slik at smitteverntiltakene kan tilpasses situasjonen. Alternativt, dersom prøvemateriale fra primærprøven ikke er tilgjengelig, bør personen bes om å avgi ny prøve som så sendes videre til *stx1/stx2* differensiering.

Oppfølging av personer med EHEC-positiv PCR som er dyrkningsnegativ.

I noen tilfeller blir EHEC påvist kun ved PCR og bakterien lar seg ikke dyrke. På bakgrunn av *stx2* positiv PCR eller at analysen ikke kan skille mellom *stx1/stx2* blir funnet klassifisert som mistenkt høyvirulent EHEC (se over). For personer som tilhører en av de fire smittefaregruppene anbefales det at de avgir tre avføringsprøver med minst 24 timers mellomrom. Første avføringsprøve tas 2-3 dager etter opphør av diaré.

- Dersom alle tre prøvene fortsatt er PCR positive, men dyrkningsnegative kan vedkommende returnere til jobb eller barnehage. Gi råd om skjerpet håndhygiene.
- Ved eventuelle dyrkningsfunn klassifiseres bakterien og følges opp på vanlig måte.

Mattilsynet og gjennomføring av intervju med personer smittet med EHEC i Norge

Det er kun personer med antatt smittested Norge som er aktuelle for intervju med hensyn til kartlegging av mulig smitekilde. I tillegg ser vi på følgende faktorer før intervju igangsettes:

- Klinisk HUS – alle pasienter intervjues
- Høyvirulent EHEC (*stx2a*, *stx2c* og/eller *stx2d*) hvor ≥ 2 pasienter clustrer på MLVA
- Mistenkt utbrudd – intervju på oppfordring fra lokal kommunelege for å komme raskt i gang

Intervjuene gjøres av den lokale avdelingen i [Mattilsynet](#).

Samtykke innhentes av kommunelegen og videreformidles til Mattilsynet som så vil kontakte personen og avtale tid for intervju. Bruk [EHEC-intervjuskjema](#)

Disse personene intervjues fordi de kan være det første tilfellet i et utbrudd med HUS eller høyvirulent EHEC. På denne måten ønsker vi å identifisere et mulig mistenkt produkt og stoppe utbruddet på et tidlig stadium.

Referanser

- (1) **Brandal LT, et al.** Shiga toxin-producing escherichia coli infections in Norway, 1992-2012: characterization of isolates and identification of risk factors for haemolytic uremic syndrome. *BMC infectious diseases* 2015; **15**: 324.
- (2) **Haugum K, et al.** PCR-based detection and molecular characterization of shiga toxin-producing Escherichia coli strains in a routine microbiology laboratory over 16 years. *Journal of clinical microbiology* 2014; **52**(9): 3156-3163.
- (3) **Haugum K, et al.** Comparative Genomics to Delineate Pathogenic Potential in Non-O157 Shiga Toxin-Producing Escherichia coli (STEC) from Patients with and without Haemolytic Uremic Syndrome (HUS) in Norway. *PloS one* 2014; **9**(10): e111788.
- (4) **Scheutz F.** Taxonomy Meets Public Health: The Case of Shiga Toxin-Producing Escherichia coli. *Microbiology spectrum* 2014; **2**(3).