

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

Innhold

Bakgrunn	3
Definisjoner	4
HUS-assosiert EHEC	4
EHEC hos HUS-pasient	4
Stx2/stx2	4
Blodig diaré og Stx1/stx1 hos barn ≤5år.	4
Lavvirulent EHEC.....	5
Stx1/stx1 og ukomplisert diaré	5
Stx1/stx1 og blodig diaré hos pasienter > 5 år	5
Stx2b, stx2e, stx2f eller stx2g	5
Husholdning.....	5
Kontrollprøver	5
Langvarige bærerskap	5
Smittefaregrupper 1- 4.....	6
Noen presiseringer i forhold til smittefaregruppene	6
Oppfølging av tilfeller med HUS-assosiert 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 pasienter med EHEC-positiv PCR uten differensiering mellom <i>stx1</i> og <i>stx2</i>	9
Mattilsynet og gjennomføring av intervju med pasienter smittet i Norge	10
Hvem bør intervjues.....	10
Referanser	10

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 HUS-assosiert eller lavvirulent.

Smitteverntiltak og oppfølgingen av EHEC-pasienter kan utgjøre en betydelig sosioøkonomisk belastning for pasientene, 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.

Personer som må være hjemme fra jobb på grunn av smittevernhensyn har rett på sykepenger, og foreldre til barn i barnehage som må være hjemme på grunn av smittevernhensyn har rett på pleiepenger etter Folketrygdlovens [§ 9-10](#).

Det er viktig at det i vurderingen av smittevern og oppfølging av EHEC-tilfeller differensieres mellom HUS-assosiert EHEC 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 HUS-assosiert 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 - tilsammen 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 HUS-assosiert EHEC.

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

HUS-assosiert EHEC

EHEC hos HUS-pasient

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

Stx2/stx2

Ved påvisning ved primærlaboratoriet av *Stx2/stx2* i avføringsprøve fra en pasient, uavhengig av påvisning av andre gener, blir isolatet i utgangspunktet klassifisert som HUS-assosiert EHEC og smitteverntiltak igangsettes på bakgrunn av dette foreløpige svaret.

Dersom videre subtyping av isolatet viser *stx2*-subtype *2a*, *2c* og/eller *2d* bekreftes isolatet som HUS-assosiert.

I helt spesielle tilfeller kan en *eae*-positiv stamme der man ikke finner shigatoksiner bli klassifisert som HUS-assosiert EHEC. I de få tilfellene der det er aktuelt, vil dette bli kommunisert til aktuell kommuneoverlege.

Blodig diaré og *Stx1/stx1* hos barn ≤5år.

Ved blodig diaré og påvisning av *Stx1/stx1* i avføringsprøve fra et barn ≤ 5år, uavhengig av påvisning av andre gener, blir isolatet i utgangspunktet klassifisert som HUS-assosiert EHEC og smitteverntiltak igangsettes på bakgrunn av dette foreløpige svaret.

Dersom videre subtyping av isolatet viser *stx1*-subtype *1a* bekreftes isolatet som HUS-assosiert. Andre *stx1*-subtyper klassifiseres som lavvirulent.

Lavvirulent EHEC

Stx1/stx1 og ukomplisert diaré

Ved ukomplisert diaré og påvisning av kun Stx1/stx1 (ikke funn av Stx2/stx2) i avføringsprøve fra en pasient blir isolatet klassifisert som en lavvirulent EHEC.

Stx1/stx1 og blodig diaré hos pasienter > 5 år

Ved blodig diaré og påvisning av kun Stx1/stx1 (ikke funn av Stx2/stx2) i avføringsprøve fra en pasient > 5 år blir isolatet klassifisert som lavvirulent EHEC.

Stx2b, stx2e, stx2f eller stx2g

Dersom videre subtyping av isolatet viser *stx2*-subtype 2b, 2e, 2f eller 2g bekreftes isolatet som lavvirulent EHEC og 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, barnepassere, 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 pasienten å kvitte seg med bakterien. Dersom en pasient har vedvarende diare eller er langvarig bærer av EHEC vil husholdningsmedlemmer potensielt befinne seg i en situasjon med vedvarende eksponering. I slike tilfeller er det tilstrekkelig at husholdningsmedlemmer 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 pasienter 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: Personer som produserer, videreføder, tilbereder eller serverer mat (inkl ansatte i næringsmiddelvirksomheter, serveringssteder og ansatte i barnehager og institusjoner med slikt ansvar) og som kommer i direkte eller indirekte kontakt med næringsmidler som skal spises **rå eller uten ytterligere oppvarming.**

Gruppe 2: Helsepersonell som har direkte kontakt (inkl. servering av mat) 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.**

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 pasienten ikke lenger er syk, men fremdeles skiller ut HUS-assosiert EHEC eller er asymptomatisk bærer kan omplassering til administrativt arbeid vurderes i stedet for sykemelding dersom pasienten tilhører en av smittefaregruppene.

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 (HUS-assosiert 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 (HUS-assosiert EHEC) evt. 48 timer etter opphør av symptomer (lavvirulent EHEC).

Oppfølging av tilfeller med HUS-assosiert 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 pasienten har diaré og inntil det foreligger en 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 pasienten 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 pasienten har diaré og inntil det foreligger en 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.

Personer som arbeider i helseinstitusjoner (smittefaregruppe 2)

- a. Generell informasjon om sykdommen og smitteforebyggende tiltak gis til pasienten 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 pasienten har diaré og inntil det foreligger en 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 pasienten 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 pasienten har diaré og inntil det foreligger en 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 pasienten 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 pasienten har diaré og inntil det foreligger en 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 pasientene 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 pasienter med EHEC-positiv PCR uten differensiering mellom *stx1* og *stx2*

For pasienter hvor det ikke er mulig å klassifisere påvisningen av EHEC som enten HUS-assosiert eller lavvirulent bør funnet klassifiseres som HUS-assosiert 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 pasienten bes om å avgi ny prøve som så sendes videre til *stx1/stx2* differensiering.

Mattilsynet og gjennomføring av intervju med pasienter smittet i Norge

Kun pasienter med antatt smittested i Norge intervjues av den lokale avdelingen av Mattilsynet. Samtykke innhentes av kommuneoverlegen og videreformidles til Mattilsynet som så vil kontakte pasienten og avtale tid for intervju.

Hvem bør intervjues

Alle pasienter som enten har klinisk HUS eller et bakterieisolat klassifisert som HUS-assosiert bør intervjues.

For at det ikke skal gå for lang tid mellom innsykning og intervju, vil det i mange tilfeller være aktuelt å starte intervjuet før endelig klassifisering foreligger. For HUS-pasienter gjøres intervjuet alltid uavhengig av klassifisering.

Dette vil medføre at i utgangspunktet intervjues pasienter som har fått påvist *Stx2/stx2* eller barn ≤5år med blodig diaré som har fått påvist *Stx1/stx1* i prøven fra primærlaboratoriet, i tillegg bør pasienten ha:

- Ett bakterieisolat som er innsendt til typebestemmelse hos Referanselaboratoriet på Folkehelseinstituttet, **OG**
- En klar innsykningsdato eller dato for forverring i allerede kroniske diaré plager

Disse pasientene intervjues fordi de kan være det første tilfellet i et utbrudd med HUS eller HUS-assosiert 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).