

ETEC (enterotoxigene *Escherichia coli*) en Norovirussen en reizigersdiarree

Definitie

Escherichia coli is een enterobacterie, die behoort tot de normale darmflora. *E. coli* is een van de meest voorkomende infectieverwekkers zowel in als buiten het ziekenhuis. *E. coli* is sterk verwant met de *Shigellae*. Verschillende varianten van *E. coli* werden in verband gebracht met diarree (2). ETEC: enterotoxigene *E. coli*, welke ofwel een warmte-labiele (LT), of een warmte-stabiele (ST) toxine, of beiden produceren zijn belangrijke verwekkers van diarree. Er worden diverse serotypen aangetroffen.

Andere potentieel diarreeverwekkende *E. coli* zijn:

- EHEC: enterohemorragische *E. coli*, ook STEC-genaamd, Shiga-toxine of verotoxine producerende *E. coli*. EHEC kunnen een hemorragische colitis en het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) veroorzaken. Het voornaamste, maar niet enige, EHEC serotype is *E. coli* O157:H7.
- EPEC: enteropathogene *E. coli*, die verantwoordelijk zijn voor epidemieën van diarree bij kinderen in ziekenhuizen en andere verzorgingsinstellingen voornamelijk in de derde wereld.
- EIEC: entero-invasieve *E. coli*. Deze EIEC kunnen de cellen van het colon invaderen en vertonen een pathogeen mechanisme dat fel gelijk op dit van de *Shigellae* (waterige of bloederige diarree). EIEC zijn veel minder frequent dan ETEC en EPEC.
- EAggEC (entero-aggregerende *E. coli*) en DAEC (diffuus adherente *E. coli*.)

Etiologie van reizigersdiarree

De rol van *E. coli* bij reizigersdiarree werd de eerste maal op grote schaal aangetoond bij Engelse militairen in Aden in de jaren zestig van vorige eeuw, waar *E. coli* O154 werd aangetroffen bij 54% van de militairen met diarree (6). Veelvuldige studies hebben aangetoond dat ETEC veruit de belangrijkste verwekkers zijn van reizigersdiarree (1, 9, 10, 12, 15, 19). In een review van 26 studies over reizigersdiarree in Afrika, Azië en Latijns Amerika waren ETEC betrokken in 20 tot 75% van de gevallen (6). Een andere raming vermeldt dat 40 tot 70 % van de gevallen van reizigersdiarree te wijten zijn aan ETEC (1). In een onderzoek bij 432 Amerikaanse militairen met diarree tijdens de eerste Golfoorlog waren er 125 (29 %) met een positieve kweek voor ETEC, 113 voor *Shigella* spp. (26%, waarvan 89 op 113 of 79% met *Shigella sonnei*), 7 (2 %) voor *Salmonella* spp., 2 voor *Campylobacter* spp. (0,5 %) en 36 (8%) positief voor meer dan één enteropathogeen (9). Op 928 Amerikaanse studenten met diarree verworven in Guadalajara in Mexico tussen 1992 en 1997 waren er 19,9 % met een ETEC (10). 10,7 % van de patiënten met diarree in Amsterdam en Antwerpen tussen december 1995 en augustus 1996 waren positief voor ETEC versus 3,7 % van 108 controle patiënten (15). De auteurs van deze studie concluderen dat ETEC geassocieerd zijn met acute maar niet met persisterende diarree. In een uitgebreid onderzoek bij toeristen met diarree verworven in Brazilië, Jamaica, India en Kenia in 1996-1998 waren ETEC veruit de voornaamste aantoonbare oorzaak (19). Norovirussen (ook gekend als *Norwalk-like viruses*) zijn eveneens een belangrijke oorzaak van reizigersdiarree (20) zoals ondermeer aangetoond in recente publicaties over reizigers naar Guatemala en Mexico (4), en Irak (17). Zij worden vaak aangetroffen samen met ETEC (4). Op 124 Amerikaanse studenten met reizigersdiarree in Mexico in 2004 waren er 54 besmet met een ETEC en 21 (17%) met Norovirussen (11). In 11 van de 21 patiënten met Norovirussen werd er eveneens een ETEC aangetroffen. Er was een outbreak met Norovirussen bij de geëvacueerden van "Hurricane Katrina" in 2005 (13). Een recente review over reizigersdiarree bij *long-term* reizigers bevestigde het belang van ETEC, *Campylobacter*, Norovirus, *Shigella* en anderen (14). Norovirussen (20) zijn zoals *Shigellae* zeer besmettelijk en kunnen overgebracht worden via een klein inoculum.

Epidemiologie van de ETEC

ETEC zijn belangrijke diarreeverwekkers voornamelijk in tropische gebieden waar zuiver drinkwater meestal niet voorradig is (18, 21). De meeste gevallen van infecties met ETEC en de infecties met de meest ernstige gevolgen treffen voornamelijk de lokale kinderbevolking in tropische gebieden, waar diarree een belangrijke oorzaak is van morbiditeit en mortaliteit. Reizigers, die bij gebrek aan recent contact met deze ETEC over onvoldoende immuniteit beschikken, worden eveneens bedreigd. In de geïndustrialiseerde landen komen infecties met ETEC sporadisch voor. ETEC worden overgedragen door besmet voedsel, water of ijs. Menselijke of dierlijke feces zijn de besmettingsbron.

Pathogenese van infecties met ETEC

Diarree veroorzaakt door ETEC vertoont veel gelijkennis met cholera. Beiden zijn het gevolg van de ingestie van een relatief belangrijk inoculum van Gramnegatieve bacteriën, die de dunne darm koloniseren en toxines produceren (21). De meest voorkomende klinische manifestatie van een infectie met ETEC is een waterige diarree (1, 18). Deze waterige diarree treedt meestal op tijdens de twee eerste weken van het verblijf (1). ETEC worden gekenmerkt door de productie van enterotoxinen, warmte-bestendige toxinen (ST), warmte-labiele toxine (LT) en of beiden. In de Verenigde Staten zijn ST-producerende stammen, die al dan niet ook een LT-toxine produceren, het meest voorkomend. De LT-toxine is sterk verwant met de cholera-toxine en ook de ST-toxine heeft een analoog effect. Er werden twee verwante ST-toxines beschreven (2). De ST toxine zorgt voor een verhoogd intracellulair cyclisch GMP. Deze verhoging van cyclisch GMP heeft voor gevolg dat er een verhoging is van de chloride excretie en een verlaging van de natrium absorptie, wat resulteert in een waterige (cholera-like) diarree.

ETEC worden eveneens gekenmerkt door hun O (lipopolysaccharide) en H (flagellaire) antigenen en door de aanwezigheid van fimbriale adhesines, gekend als colonisatiefactor antigenen (CFA). CFA werden aangetoond bij 51% van de ETEC-stammen (10). De hoogste incidentie aan CFA werd teruggevonden bij ST-producerende stammen (10). In Latijns Amerika en in Spanje is het serotype O153:H45 CFA/I vaak aanwezig en een belangrijke oorzaak van diarree bij kinderen (12).

Diagnose van ETEC

ETEC kunnen worden aangetoond door kweek. De geïsoleerde *E. coli* moeten worden verder onderzocht op de aanwezigheid van de ST- en of de LT-toxine. Het onderzoek naar de aanwezigheid van deze toxines gebeurt met immunoassays en met moleculaire methodes (oligonucleotide probes of PCR). Sommige kits detecteren zowel de LT-toxine als de sterk verwante cholera-toxine (2). De hoogste incidentie aan ETEC wordt teruggevonden met de meest gevoelige techniek, de PCR (3, 19). In een vergelijkend onderzoek bij 140 patiënten, waren er 21% positief met een conventionele hybridisatie methode versus 42% met de PCR methode (3). Het opzoeken van ETEC is geen routine-onderzoek in België.

Therapie van reizigerdiarree en ETEC

Bij reizigersdiarree, waar gewoonlijk ETEC of andere pathogenen betrokken zijn, kan het empirisch aanwenden van antibiotica zonder coprocultuur in sommige situaties zinvol zijn (1, 6, 7, 8, 16, 18). Een behandeling met een fluoroquinolone bij volwassenen of met cotrimoxazole (de resistentie bij *Shigella* spp. is aanzienlijk, *Campylobacter* spp. zijn resistent) bij kinderen kan de ziekteduur aanzienlijk verkorten, van 3 tot 5 dagen naar 1 tot 2 dagen (1, 7, 16). In sommige gebieden zoals Zuid-Oost Azië, waar quinolone-resistente *Campylobacter* spp. veelvuldig voorkomen, kan azithromycine eveneens overwogen worden (5, 7, 8).

Een reizigersdiarree, die langer dan 14 dagen aanhoudt, is in principe verdacht voor giardiasis of een andere minder frequente oorzaak (6, 18). Zeker in geval van aanslepende diarree zal een laboratorium onderzoek (coprocultuur en parasitologisch onderzoek) soms een specifieke oorzaak aantonen (bv *Cyclospora cayatanensis*) zodat een gerichte behandeling mogelijk is.

Referenties

1. Arduino R.C. & DuPont H.L. 1993. Traveller's diarrhoea. *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 2:365-385.
2. Bopp C.H., Brenner F.W., Fields P.I. *et al.* 2003. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*, p. 654-671. In Murray P.R. *et al.* Manual of Clinical Microbiology, A.S.M., Washington D.C.
3. Caeiro J.P., Estrada-Garcia M.T., Jiang Z.D. *et al.* 1999. Improved detection of enterotoxigenic *Escherichia coli* among patients with traveler's diarrhea, by use of the polymerase chain reaction technique. *J. Infect. Dis.* 180:2053-2055.
4. Chapin A.R., Carpenter C.M., Dudley W.C. *et al.* 2005. Visitors from the United States to Mexico and Guatemala who experience traveler's diarrhea. *J. Clin. Microbiol.* 43:1112-1117.
5. Dupont H.L., Pickering L.K. 2001. Antibiotics for infectious gastroenteritis. Abstract 1640 of the 41st ICAAC, p. 522.
6. Guerrant R.L., Bobak D.A. 2000. Nausea, vomiting, and noninflammatory diarrhea, p. 1098-1111. In Mandell G.L. *et al.* Principles and practice of infectious diseases, Churchill Livingstone, Philadelphia.
7. Guerrant R.L., Van Gilder T., Steiner T.S. *et al.* 2001. IDSA Guidelines: practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 32:331-351.
8. Gomi H., Jiang Z., Adachi J.A. *et al.* 2001. *In vitro* antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:212-216.
9. Hyams K.C., Bourgeois A.L., Merrel B.R. *et al.* 1991. Diarrheal disease during operation desert shield. *The New England Journal of Medicine* 325:1423-1428.
10. Jiang Z.D., Mathewson J.J., Ericsson C.D. *et al.* 2000. Characterisation of enterotoxigenic *Escherichia coli* strains in patients with traveler's diarrhea acquired in Guadalajara, Mexico, 1992-1997. *J. Infect. Dis.* 18:779-782.
11. Ko G., Garcia C., Jiang Z. *et al.* 2006. Noroviruses as a cause of traveler's diarrhea among students from the United States visiting Mexico. *J. Clin. Microbiol.* 43:6126-6129.
12. Pacheco A.B., Ferreira L.C., Pichel M.G. *et al.* 2001. Beyond serotypes and virulence-associated factors: detection of genetic diversity among O153:H45 CFA/I heat-stable enterotoxigenic *Escherichia coli* strains. *J. Clin. Microbiol.* 39:4500-4505.
13. Palacio H., Shah U., Kilborn C. *et al.* 2005. Norovirus outbreak among evacuees from Hurricane Katrina-Houston, Texas, September 2005. *MMWR* 54:1016-1018.
14. Riddle M., Sanders J., Putnam S., Tribble D. 2006. Incidence, etiology, and impact of diarrhea among long-term travelers (US military and similar populations): a systematic review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 74:891-900.
15. Schultz C., van den Ende J., Cobelens F. *et al.* 2000. Diarrheagenic *Escherichia coli* and acute and persistent diarrhea in returned travelers. *J. Clin. Microbiol.* 38:3550-3554.
16. Thielman N.M., Guerrant R.L. 2004. Acute infectious diarrhea. *The New England Journal of Medicine* 350:38-47.
17. Thornton S.A., Sherman S.S., Farkas T. *et al.* 2005. Gastroenteritis in US Marines during operation Iraqi freedom. *Clin. Infect. Dis.* 40:519-525.
18. Van Gompel A., Peetermans W., Van den Enden E., Van den Ende J. 1995. Reizigersdiarree: richtlijnen voor artsen en reizigers. *Tijdschr. voor Geneeskunde* 51:3-12.
19. von Sonnenburg F., Tornieporth N., Waiyaki P. *et al.* 2000. Risk and aetiology of diarrhoea at various tourist destinations. *Lancet* 356:133-134.
20. Widdowson M.A., Sulka A., Bulens S.N. *et al.* 2005. Norovirus and foodborne disease, United States, 1991-2000. *Emerg. Infect. Dis.* 11:95-102.
21. Wolf M.K. 1997. Occurrence, distribution, and associations of O and H serogroups, colonization factor antigens, and toxins of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 10:569-584.