

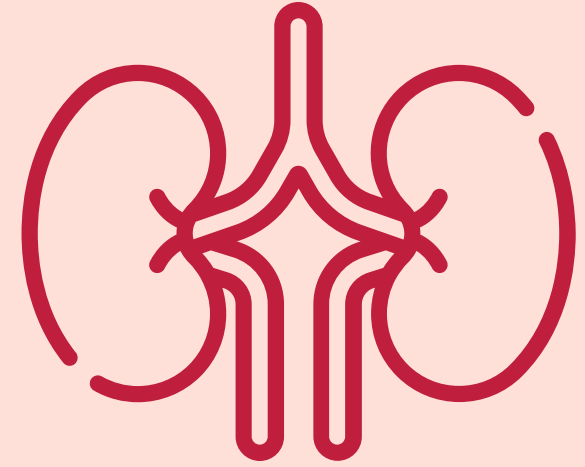
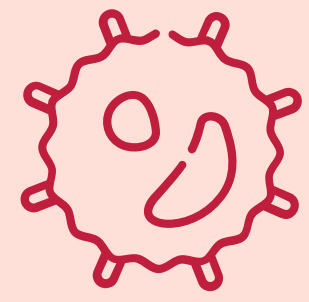
**Diarrea Emorragica Acuta  
Infezione da STEC  
Sindrome Emolitica Uremica  
in Lombardia**

Gianluigi Ardissino

Center for HUS Prevention, Control and Management  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico  
Milano

Roma, 11 Aprile, 2025

# Timeline della SEU



2010

2015

2025

Terapia di supporto con  
restrizioni dei liquidi

Letalità 3-6%

Interessamento SNC 24-35%

Dialisi acuta 60-70%

Sequele a lungo termine 30-50%



## Infezione da STEC e SEU

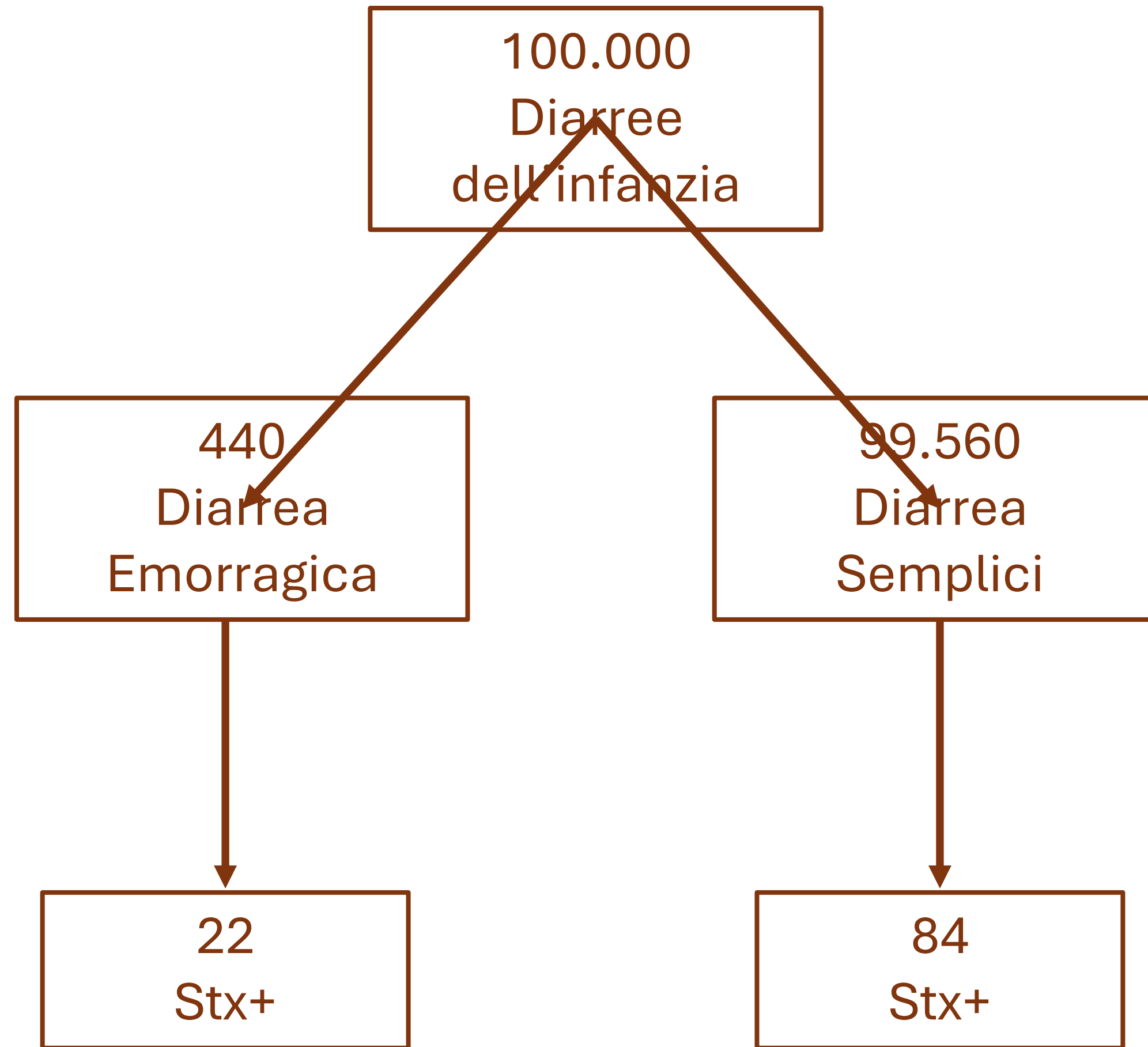
Incubazione: 3-5 giorni

Diarrea emorragica nell'80-90% dei casi

SEU nel 10-20% dei casi

Mediana gg dai sintomi GI a SEU: 5

I bambini con DEA hanno una probabilità di positività per STEC di 59 volte superiore rispetto a quelli con diarrea semplice



1 / 20

1 / 1185

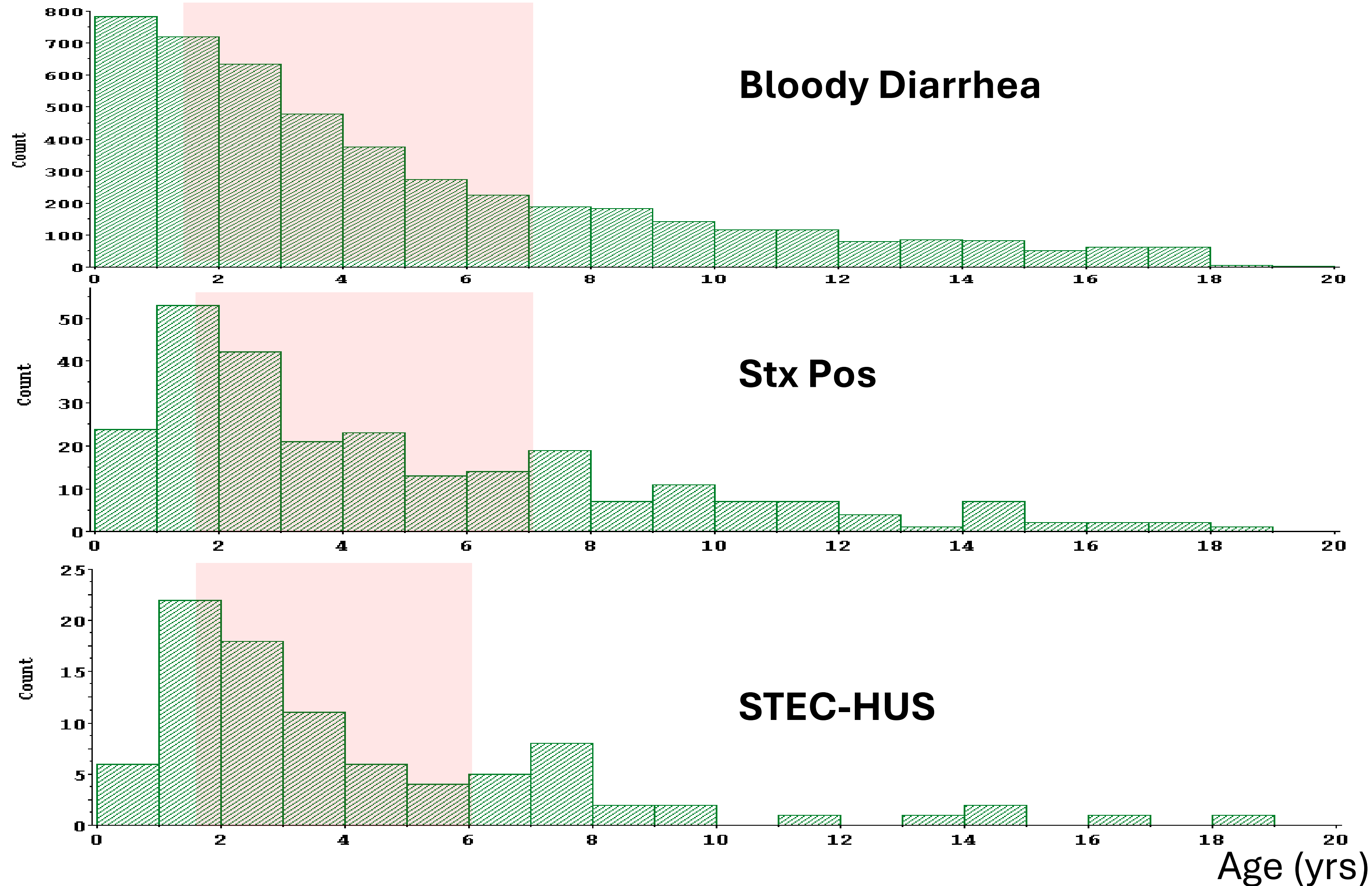
# ItaKid-HUS Network

- Screening della DE per Stx nei bambini per una diagnosi precoce del rischio e/o della SEU
- 2010-
- Popolazione di 2.3 milioni ( $\leq 20$  aa)
- 50 Ospedali
- Diarrea acuta con sangue visibile anche solo in 1 singola scarica anche se riferito dal genitore



# RETE SEU - SCREENING DEA

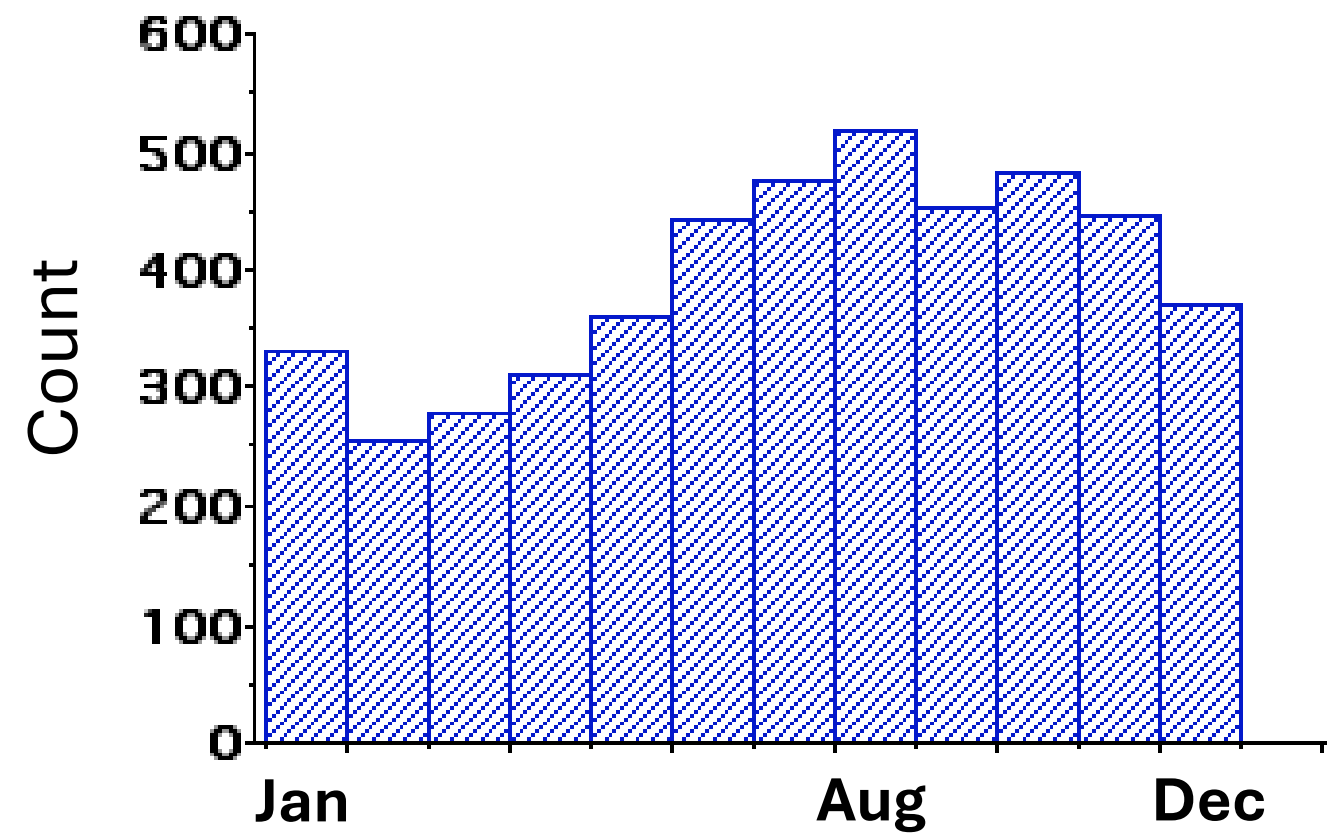
## *ETA'*



- La DEA è di gran lunga più comune nell'età prescolare
- La positività per Stx è relativamente meno frequente nel primo anno di vita
- La DEA è poco comune nell'adolescente ma la frequenza relativa di Stx+ non è rara
- La conversione in SEU è sovrapponibile in tutte le età

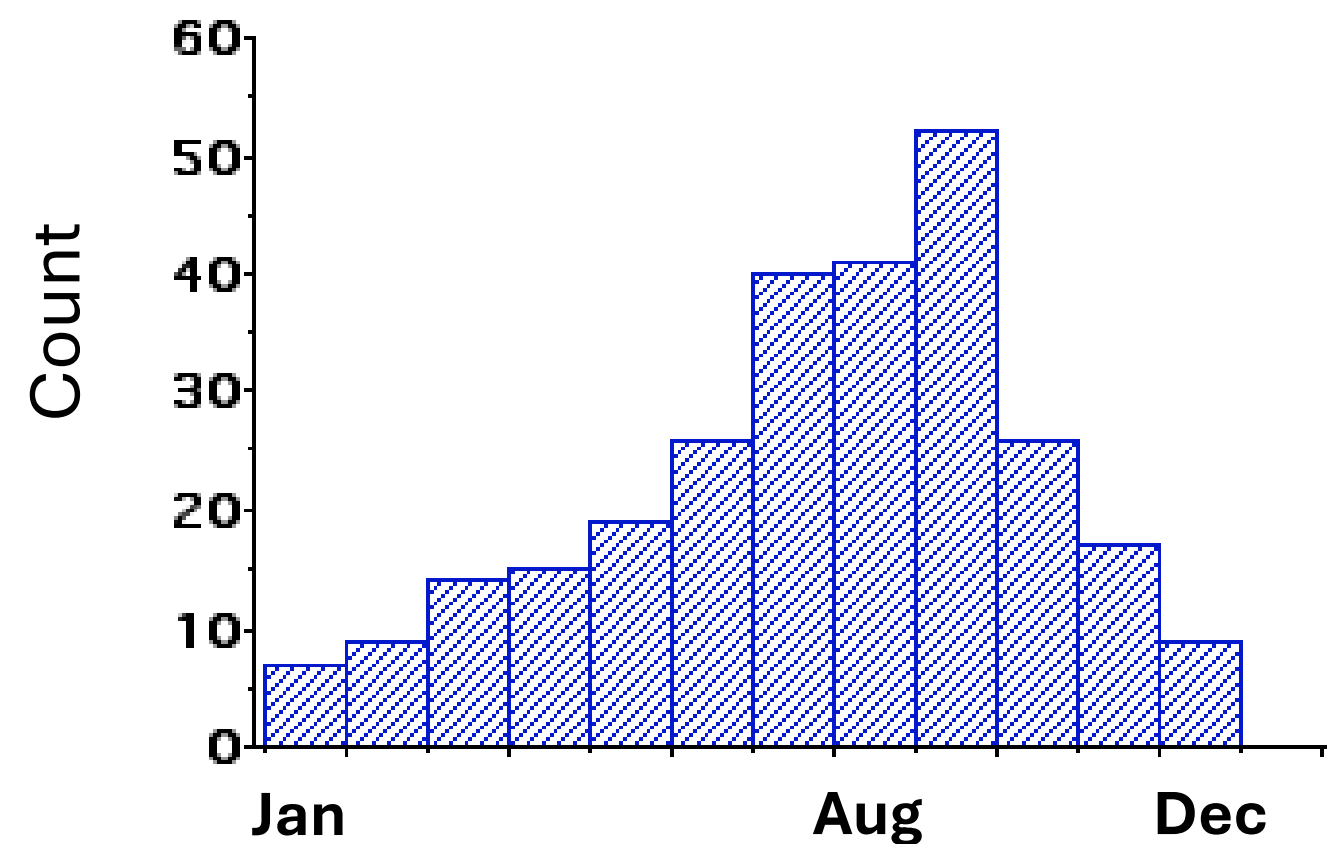
# RETE SEU - SCREENING DEA - N. 7

## STAGIONALITÀ



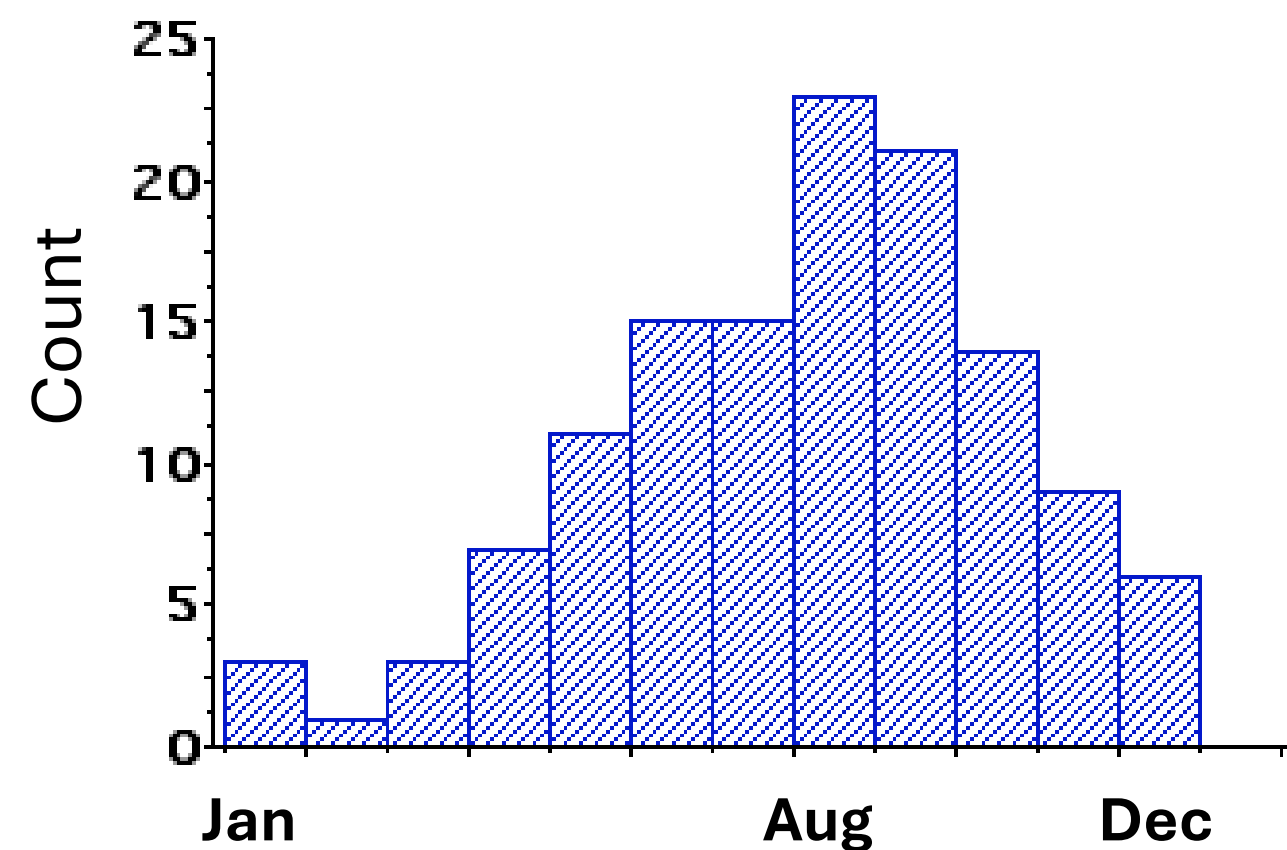
**Bloody  
Diarrhea**

- La DEA è comune tutto l'anno con lieve maggior incidenza in estate-autunno



**Stx+**

- La Stx positività è nettamente più comune in estate (quasi 20% delle DEA in Agosto-Settembre!)
- L'andamento delle SEU è ovviamente analogo a quello della Stx+



**STEC-HUS**

# La dimensione del problema

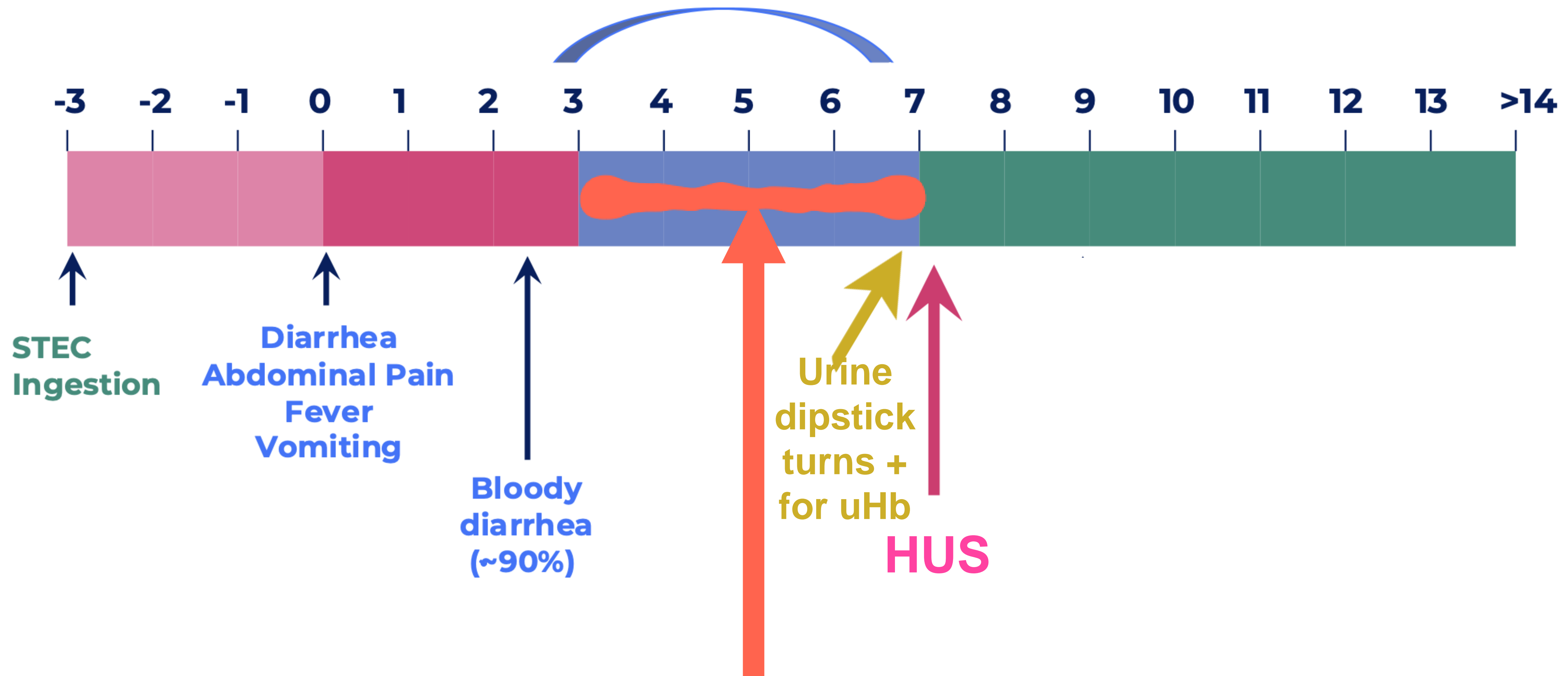
ItaKid HUS Network (2010-2025)			Italia
DE	7847	1000	10.000-15.000
Stx+	342	43	500-600
SEU	46	6	70-90



The table compares data from the ItaKid HUS Network (2010-2025) with data for Italy. The categories are DE, Stx+, and SEU. The values for DE are 7847, 1000, and 6 respectively. The values for Stx+ are 342, 43, and 6 respectively. The values for SEU are 46, 6, and 6 respectively. The values for Italia are 10.000-15.000, 500-600, and 70-90 respectively. A blue arrow points upwards from the '70-90' value in the 'Italia' column to the '10.000-15.000' value in the 'Italia' column. The middle two rows (Stx+ and SEU) are highlighted with a red brushstroke.

Risultati di una survey tra PLS che coinvolgeva 21.830 bambini il tasso stimato di DEA era di 3.3 eventi/1000 bambini/anno. Equivalente a circa 21.000 eventi/anno in Italia

**~ 10-15% of children with STEC infection progress to HUS**



**STEC Ingestion**

**Diarrhea  
Abdominal Pain  
Fever  
Vomiting**

**Bloody diarrhea  
(~90%)**

**Urine dipstick turns + for uHb**

**HUS**

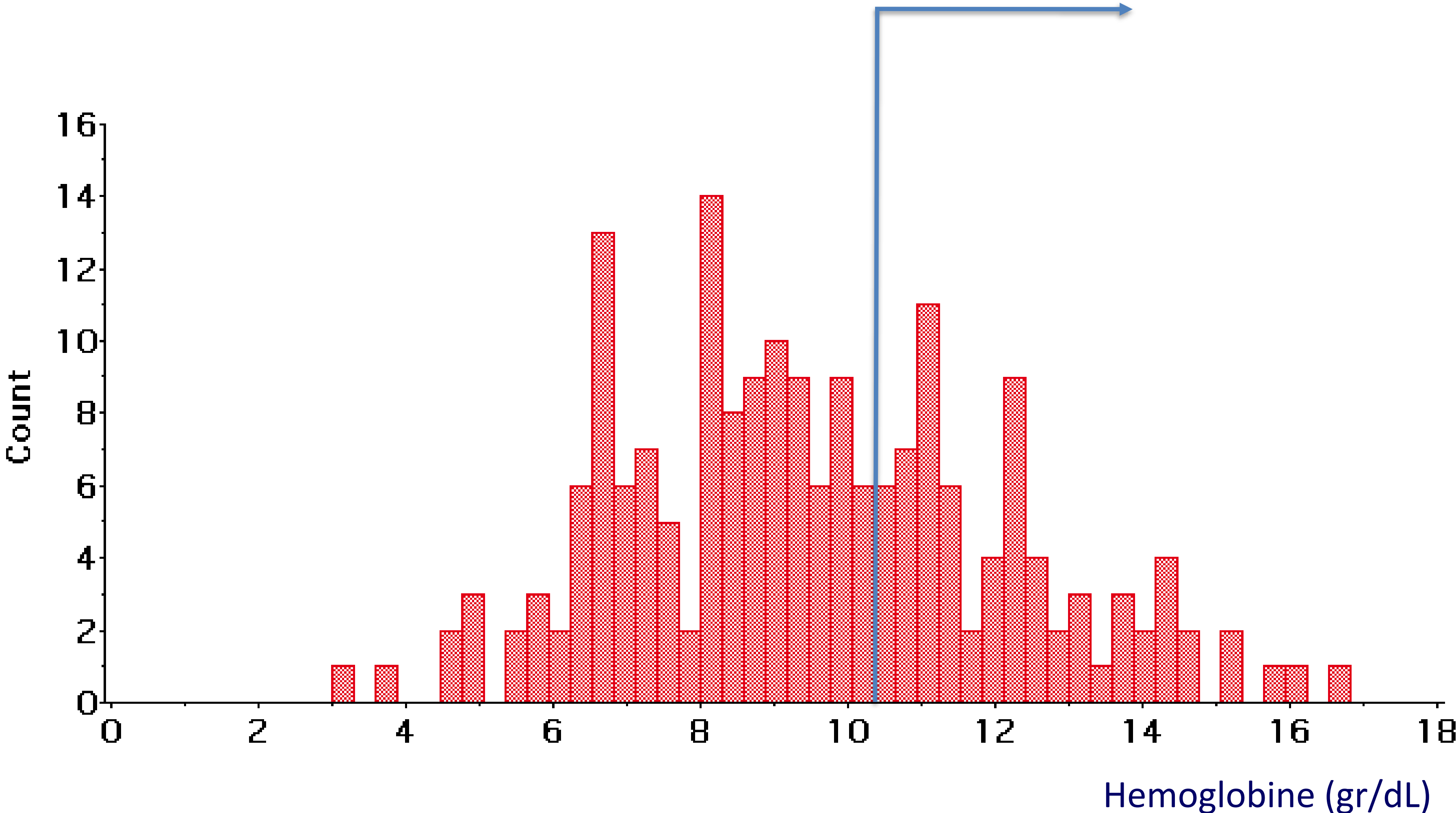
**Diagnosis of STEC infection within the Italkid-HUS Network**

# Quali opportunità terapeutico-preventive?

---

- **Consolidato**      **Idratazione**
- **Promettenti**      **??????????????**

Frequency distribution of hemoglobine at STEC-HUS presentation

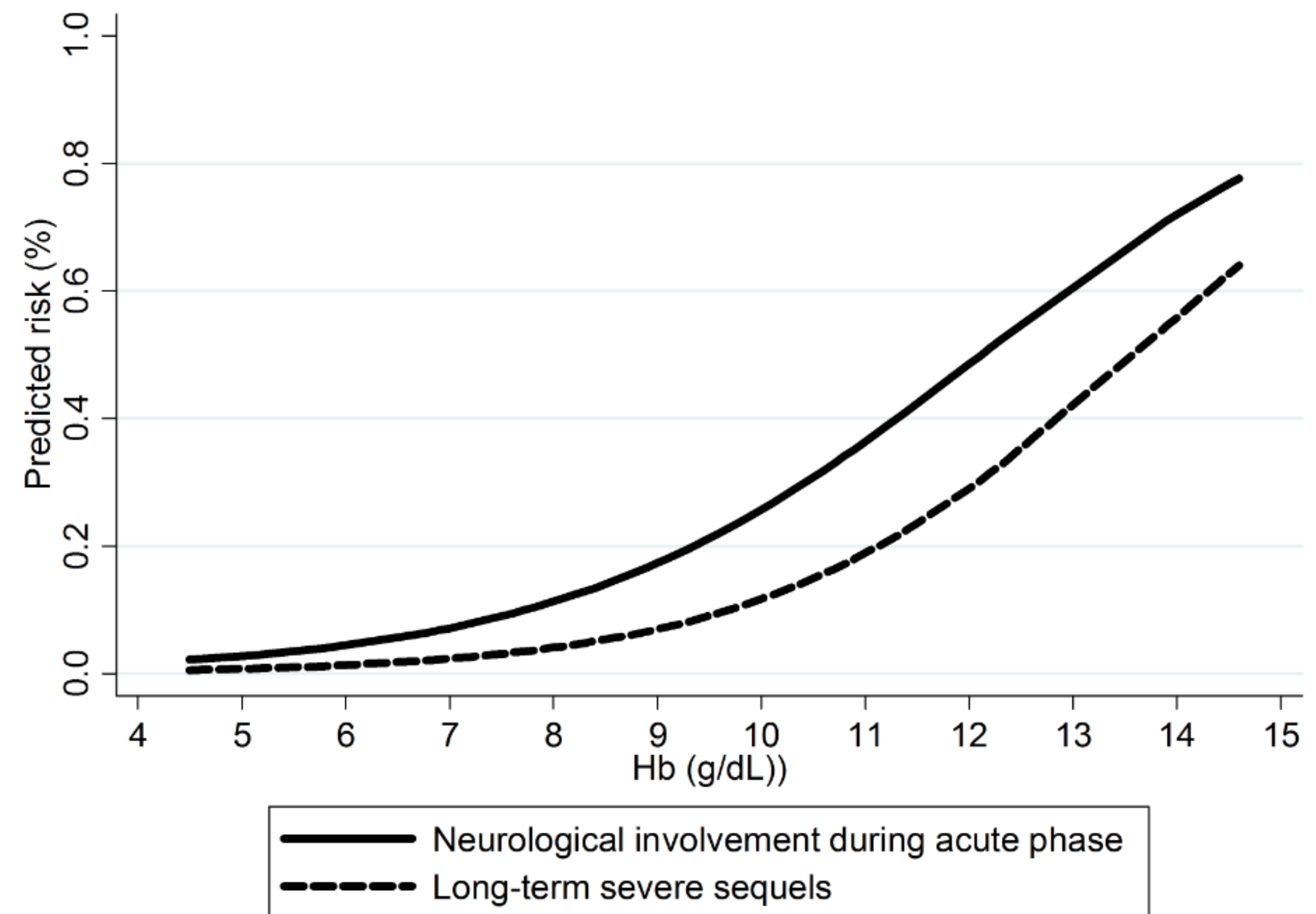




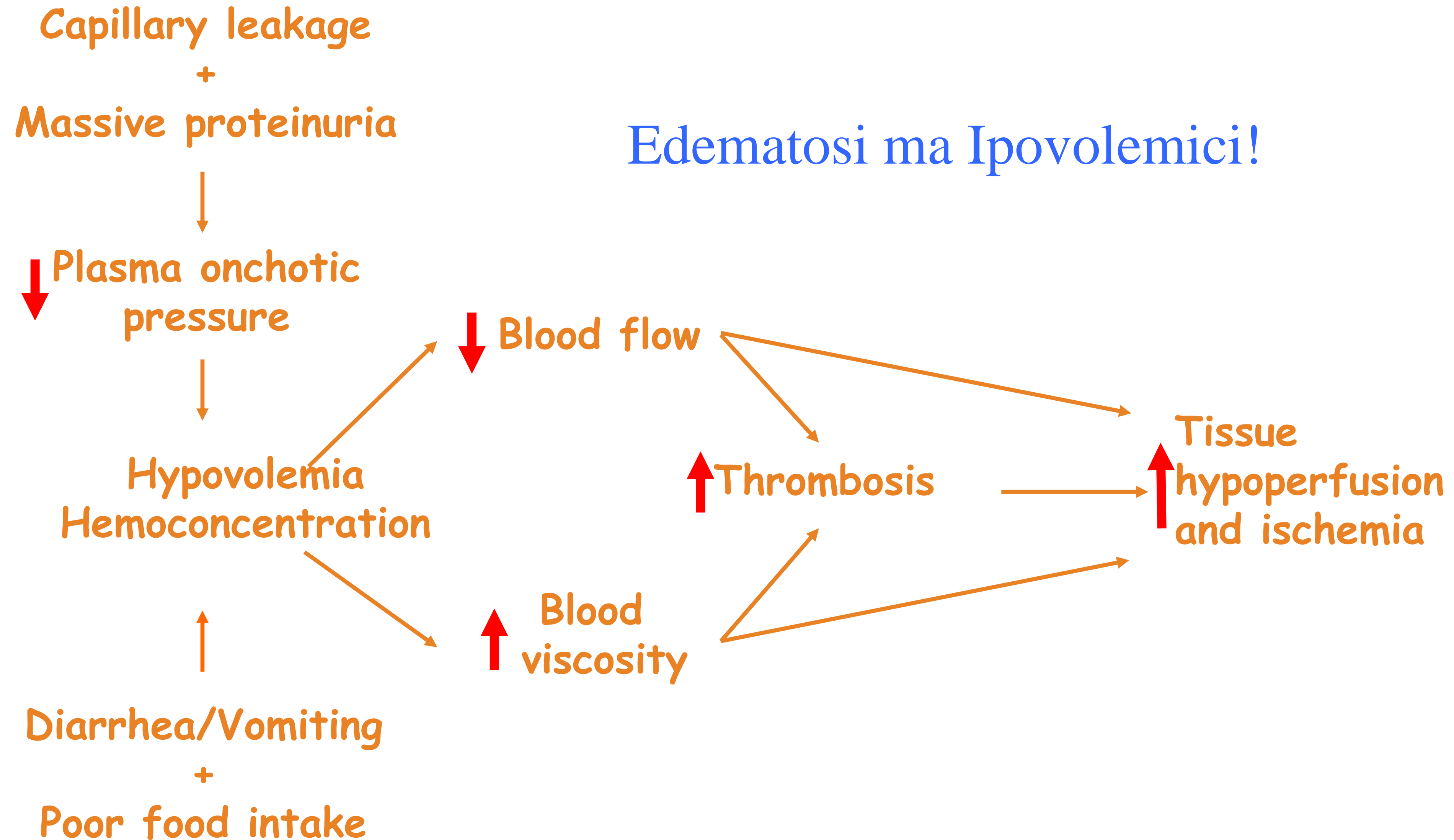
# HEMOCONCENTRATION: A MAJOR RISK FACTOR FOR NEUROLOGICAL INVOLVEMENT IN HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

Gianluigi Ardissino<sup>1</sup>, MD, PhD; Valeria Daccò<sup>1</sup>, MD, Sara Testa<sup>1</sup>, MD, Cristina Felice Civitillo<sup>1</sup>, MD, Francesca Tel<sup>1</sup>, MD, Ilaria Possenti<sup>1</sup>, MD, Mirco Belingheri<sup>1</sup>, MD, Pierangela Castorina<sup>1</sup>, MD, Nicolò Borsa-Ghiringhelli<sup>1</sup>, M.Sc, Silvana Tedeschi<sup>1</sup>, M.Sc, Fabio Paglialonga<sup>1</sup>, MD, Stefania Salardi<sup>1</sup>, M.Sc, Dario Consonni<sup>2</sup>, MD, Elena Zoia<sup>1</sup>, MD, Giovanna Chidini<sup>1</sup>, MD

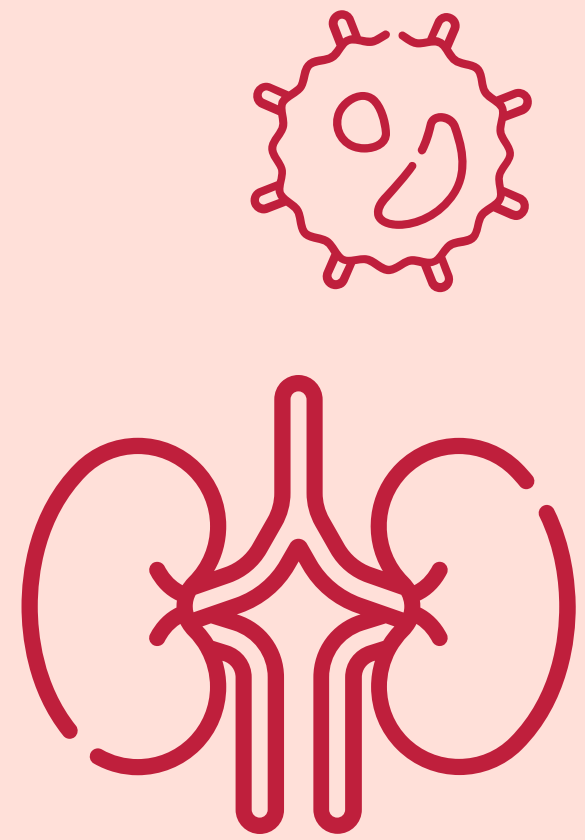
L'eredita' di Ilaria  
(2007)



# Role of hypovolemia in increasing disease severity of HUS



# Timeline della SEU



2010

2015

2025

Terapia di supporto con  
restrizioni dei liquidi

Idratazione generosa

Letalità 3-6%

Interessamento SNC 24-30%

RRT 60-70%

Sequele a lungo termine 30-50%

Letalità 1-2%

Interessamento SNC 8-10%

RRT 30-40%

Sequele a lungo termine 15%



# Quali opportunità terapeutico-preventive?

---

- **Consolidato**      **Idratazione**

- **Promettenti**      **???????????**

# RACCOMANDAZIONI

## Why antibiotics should not be used to treat Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections

Phillip I. Tarr<sup>a</sup> and Stephen B. Freedman<sup>b</sup>

Nei pazienti con sospetta o confermata infezione da STEC  
gli antibiotici non sono raccomandati

Evidenze basate

su pochi studi osservazionali eterogenei  
per classe antibiotica, inizio e durata del trattamento

*Clinical Infectious Diseases*

MAJOR ARTICLE



## Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis

Stephen B. Freedman,<sup>1,2</sup> Jianling Xie,<sup>2</sup> Madisen S. Neufeld,<sup>2</sup> William L. Hamilton,<sup>3</sup> Lisa Hartling,<sup>4</sup> and Phillip I. Tarr<sup>5</sup>; for the Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection Team (APPETITE)<sup>a</sup>

<sup>1</sup>Section of Gastroenterology, Alberta Children's Hospital, Alberta Children's Hospital Research Institute, and <sup>2</sup>Section of Pediatric Emergency Medicine, Alberta Children's Hospital, University of Calgary, Canada; <sup>3</sup>University of Cambridge School of Clinical Medicine, Addenbrooke's Hospital, United Kingdom; <sup>4</sup>Alberta Research Centre for Health Evidence, Department of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton, Canada; and <sup>5</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri

## Antibiotici in STEC

- **Chinolonici,  $\beta$ -lattamici e cefalosporine** determinano un maggior rilascio di Stx in vitro e un peggior outcome in vivo sia in modelli animali che umani
- **Studi in vitro ed in vivo (animali ed umani) indicano la possibile utilità di azitromicina (batteriostatico):**
  - **Ridotti livelli di Stx in vitro**
  - **Protezione in modello animale di SEU**
  - **Non effetto peggiorativo in pazienti con SEU conclamata**

**ACUTE  
BLOODY  
DIARRHEA**

**Rehydration and/or Maintenance fluids**  
**Stool test for Stx**  
**Urine test for uHb to rule in or out  
ongoing STEC-HUS**

**Negative Urine dipstick for uHb**

**Positive Urine dipstick for uHb**

Stx Neg

Stx 1

Stx 2 or  
1+2

**Azitromicina (10 mg/kg die per 5 gg; max 500 mg die)**

**Continue hydration & urine  
dipstick/12H**

**Negative**

**Positive**

Diarrhea  
Resolves

↓ PLT +  
Hemolysis

**YES**

**NO**

**Stop Specific Procedures**

**STEC-HUS**

		Tested BD	Stx+			HUS		
<b>Historical</b>	<b>2010-2023</b>	<b>6908</b>	<b>299 (4.3%)</b>	Stx	n. (%)	<b>45 (15.0%)</b>	Stx	n. (%)
				1	77 (25.8)		1	1 (2.2)
				2	137 (45.8)		2	30 (66.7)
				1&2	84 (28.1)		1&2	13 (28.9)
				ND	1 (0.3)		ND	1 (2.2)
<b>Azithromycin</b>	<b>2024-</b>	<b>966</b>	<b>44 (4.6%)</b>	Stx	n. (%)	<b>1 ( 2.3%)</b>	Stx	n. (%)
				1	8 (18.2)		1	0 (0)
				2	17 (38.6)		2	1 (100)
				1&2	7 (15.9)		1&2	0 (0)
				ND	12 (27.3)		ND	0 (0)

[Outline](#)[Download](#)[Cite](#)[Share](#)[Favorites](#)[Permissions](#)

POSTER/THURSDAY: LATE-BREAKING SCIENCE POSTERS

## Azithromycin for the Prevention of Hemolytic Uremic Syndrome in Shiga Toxin-Positive Diarrhea: A Proof of Concept

TH-PO1196

Ardissino, Gianluigi<sup>1</sup>; Dato, Letizia<sup>2</sup>; Mancuso, Maria Cristina<sup>1</sup>; Ria, Thomas<sup>1</sup>; Daprai, Laura<sup>3</sup>; Gazzola, Alessandra<sup>4</sup>; Bazzucchi, Alessandra<sup>3</sup>; Piccoli, Michela<sup>3</sup>; Possenti, Ilaria<sup>5</sup>; Monzani, Alice<sup>2</sup>; Martelli, Laura<sup>6</sup>; Amoroso, Angela<sup>6</sup>; Pieri, Giovanni Raimondo<sup>5</sup>; Vergori, Antonio<sup>7</sup>; Monticone, Sonia<sup>2</sup>; Cerutti, Marta<sup>2</sup>; Partenope, Cristina<sup>2</sup>; Bussolini, Anna Elisabetta<sup>8</sup>; Ferrari, Alessandra Chiara Francesca<sup>9</sup>; La Barba, Elisa<sup>10</sup>; Smylie, Giulia Marie<sup>11</sup>; Benatti, Simone V<sup>12</sup>; Luini, Mario Vittorio<sup>13</sup>

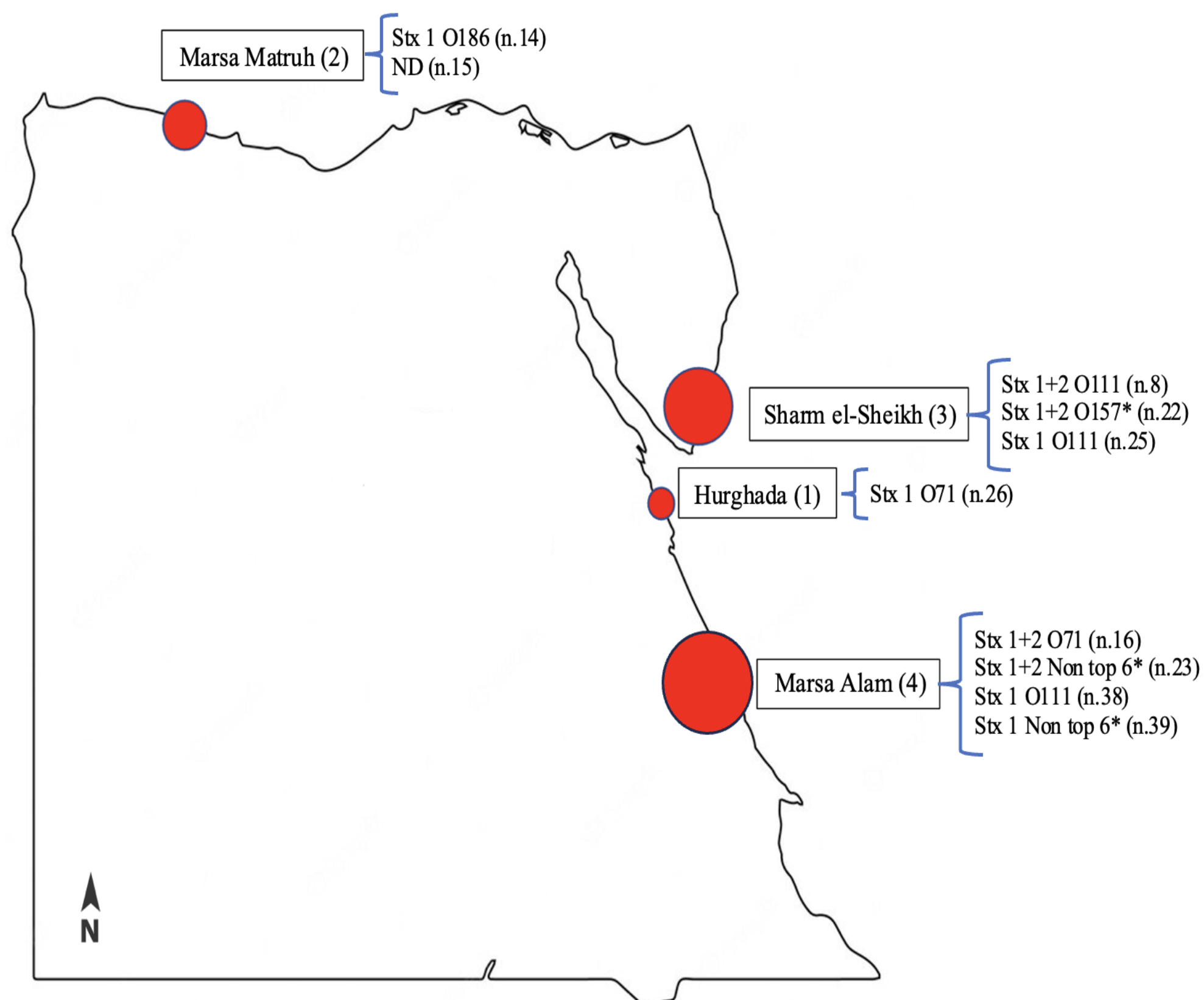
[Author Information](#)

*Journal of the American Society of Nephrology* 35(10S):10.1681/ASN.2024fmfgwr7, October 2024. | DOI: 10.1681/ASN.2024fmfgwr7

[Metrics](#)

**CONCLUSION:** Azithromycin seems safe and may represent a useful therapeutic option in patients with STEC-infection to prevent HUS. A controlled study is necessary but, in the meantime, STEC-positive patients should be treated based on the currently available evidence.

## Vacanze in Egitto: una fonte importante di infezione da STEC 2023: 10/43 (23.3%) - RR di infezione da STEC 56X

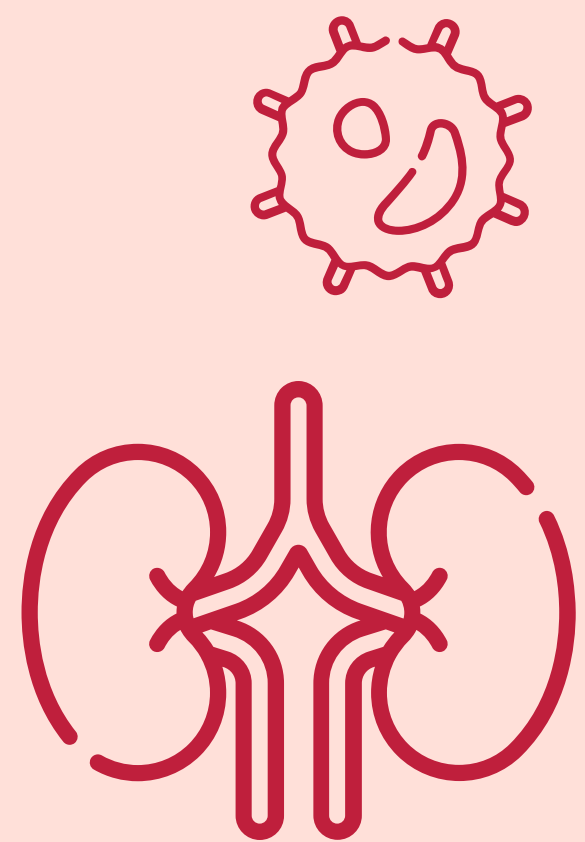


ND: not determined; Non Top 6: STEC whose serotype is not O157, O26, O103, O111, O104 or O145; \*: Determined in stools by Real Time PCR only.

N.	Sex	Age (yr)	Month of infection	Disease	Shiga toxin (STEC Strain)	Serotype (STEC Strain)	Travels abroad in 2023	Days abroad	Country of infection
1	F	11.5	January	Enteritis	1+2	O157	None	-	Italy
2	M	0.8	February	Enteritis	2	O116	None	-	Italy
3	F	12.3	March	HUS	1+2	O157	None	-	Italy
4	M	7.5	March	Enteritis	1*	ND	None	-	Italy
5	M	11.0	March	Enteritis	2*	ND	None	-	Italy
6	M	1.0	April	Enteritis	1*	O151	None	-	Italy
7	F	3.4	May	Enteritis	1	O71	None	-	Italy
8	M	3.7	May	HUS	1+2	O111	Egypt, Spain	14	Egypt
9	M	0.7	May	Enteritis	2*	ND	Egypt	70	Italy
10	M	6.0	May	Enteritis	1	O127	Romania, Turkey	17	Italy
11	F	12.5	June	Enteritis	2*	O103 + O145*	None	-	Italy
12	F	2.3	June	Enteritis	2*	Non Top 6*	None	-	Italy
13	F	0.9	June	Enteritis	2*	Non Top 6*	Croatia	8	Italy
14	M	1.3	June	Enteritis	1	O186	Egypt	9	Egypt
15	M	6.7	July	HUS	ND	ND	Egypt	8	Egypt
16	F	8.7	July	HUS	1+2	O71	Egypt	8	Egypt
17	M	13.3	July	HUS	1	O26	None	-	Italy
18	M	3.3	July	Enteritis	2	O157	None	-	Italy
19	M	10.9	August	Enteritis	1	O26	France	4	Italy
20	F	1.1	August	Enteritis	1*	ND	Australia	290	Italy
21	M	15.8	August	Enteritis	2*	ND	None	-	Italy
22	F	15.1	August	HUS	1+2*	O157*	Egypt	8	Egypt
23	F	9.3	August	HUS	1+2*	Non Top 6*	Egypt, Spain, Switzerland	15	Egypt
24	F	0.7	August	HUS	ND	ND	Kosovo	18	Kosovo
25	M	2.2	August	Enteritis	1	O111	Switzerland, Egypt	225	Egypt
26	M	2.6	August	Enteritis	1	O71	Egypt	14	Egypt
27	M	5.2	August	Enteritis	Stx+	ND	None	-	Italy
28	F	4.9	August	HUS	2*	ND	None	-	Italy
29	M	1.4	August	Enteritis	1	O5	None	-	Italy
30	F	11.4	August	Enteritis	2*	ND	UK, Egypt	19	Italy
31	M	1.1	September	Enteritis	2	O26	Romania	29	Italy
32	M	17.3	September	Enteritis	1+2	O157	None	-	Italy
33	M	10.0	September	Enteritis	1+2*	ND	Albania	25	Italy
34	F	7.5	September	Enteritis	1*	O111*	None	-	Italy
35	F	1.2	September	Enteritis	1+2*	O157*	None	-	Italy
36	F	7.7	September	HUS	2*	Non Top 6*	None	-	Italy
37	M	15.9	September	Enteritis	2*	ND	None	-	Italy
38	F	1.7	November	Enteritis	1	O111	Spain, Egypt	16	Egypt
39	M	0.5	November	Enteritis	1*	Non Top 6*	Egypt	8	Egypt
40	M	3.8	November	Enteritis	1+2*	O157*	None	-	Italy
41	F	2.2	November	Enteritis	1+2	O157	None	-	Italy
42	F	5.0	December	Enteritis	2*	Non Top 6*	None	-	Italy
43	M	2.4	December	HUS	2*	Non Top 6*	Spain	11	Italy

\*: Determined in stools by Real Time PCR only; Non Top 6: STEC whose serotype is not O157, O26, O103, O111, O104 or O145; ND: Not determined, Stx+: the test cannot distinguish between Stx1 and Stx2.

# Timeline della SEU



2010

2015

2025

Terapia di supporto con  
restrizioni dei liquidi

Idratazione generosa

Azitromicina

Letalità 3-5%

Interessamento SNC 24%

RRT 58%

Sequele a lungo termine 39%

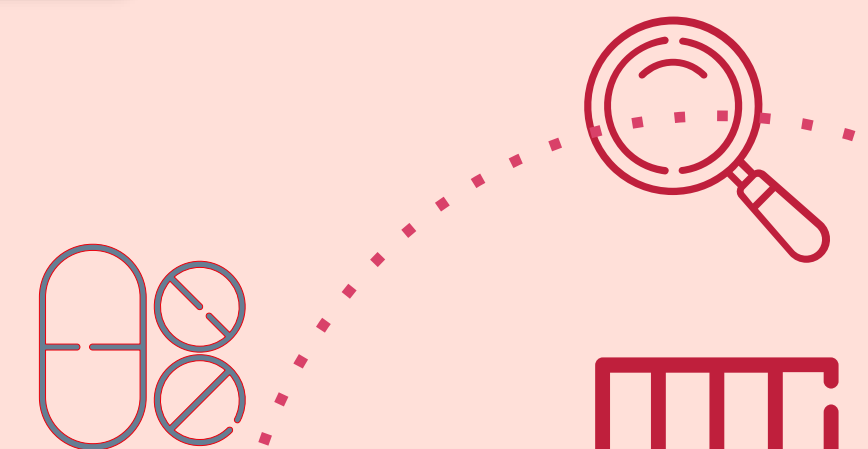
Letalità 1-2%

Interessamento SNC 8%

RRT 25-40%

Sequele a lungo termine 13%

?



# **La diarrea emorragica acuta (DEA) deve essere sottoposta a diagnostica specifica per Shiga Tossina per una:**

- 1. Diagnosi precoce di infezione da STEC ed applicazione tempestiva delle misure terapeutiche e preventive della SEU**  
**15% delle infezioni da STEC diventano SEU**
  
- 2. Più dettagliata conoscenza dei meccanismi di trasmissione dell'infezione da STEC a beneficio della prevenzione**  
**90% delle infezioni da STEC non è diagnosticata**  
**70% delle cause di infezione rimane ignota**  
**precoce di infezione da STEC**

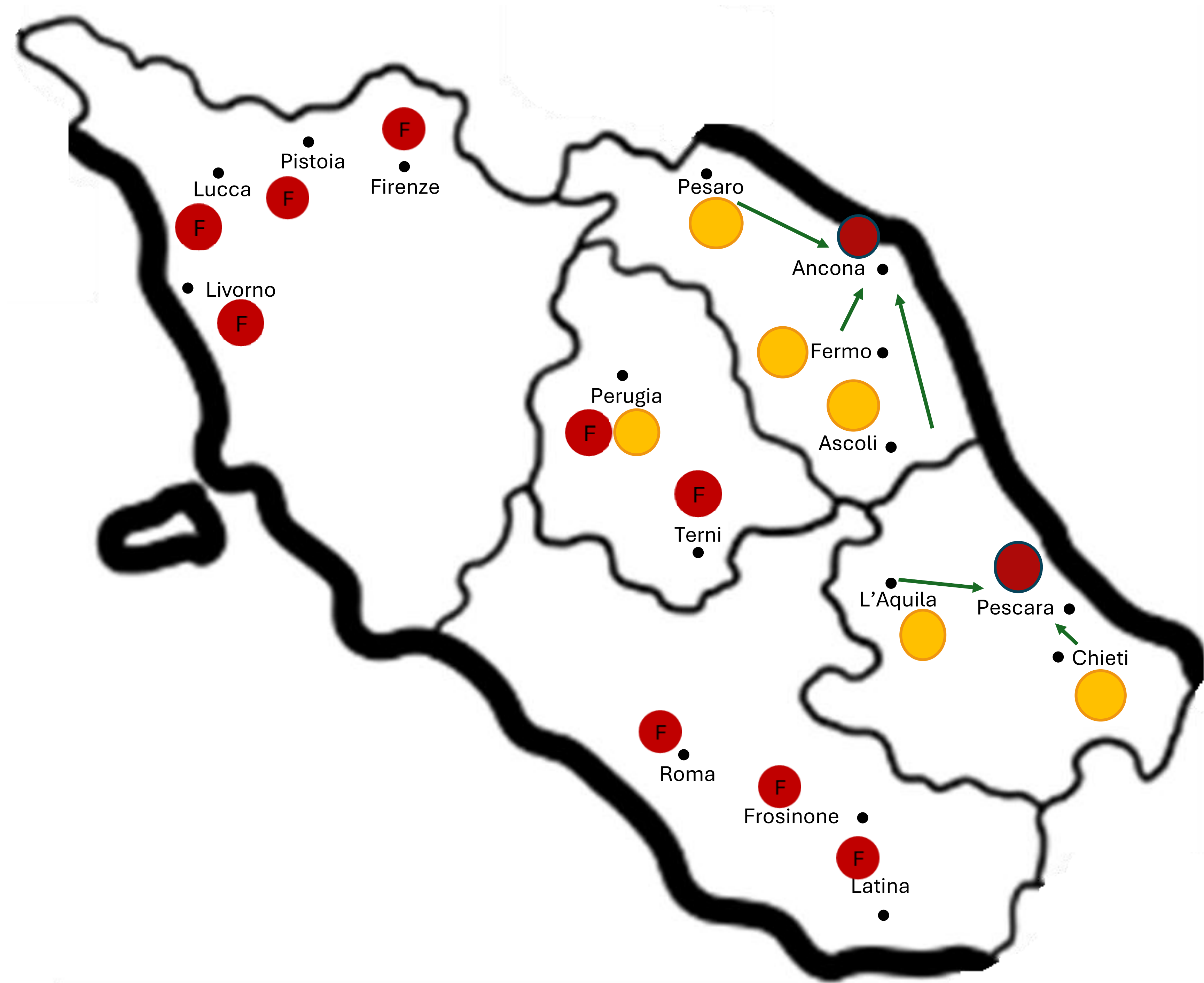
Stesura di un documento di indirizzo inter-societario che suggerisca la diagnostica per Stx di tutte le DEA per una precoce identificazione delle infezioni da STEC ed applicazione tempestiva delle misure terapeutico preventive



- **AMCLI - L. Gabrielli**
- **SIGENP - C. Romano**
- **SIMEUP - L. Decembrino**
- **SIN - C. Marcantoni**
- **SINePe - M. Giordano**
- **SIP - M.L. Ruzza**
- **SIPPS- N. Principi**
- **SITIP - S. Bosis**
- **ISS - S. Morabito**
- **ItaKid-HUS Network - G. Ardissino**

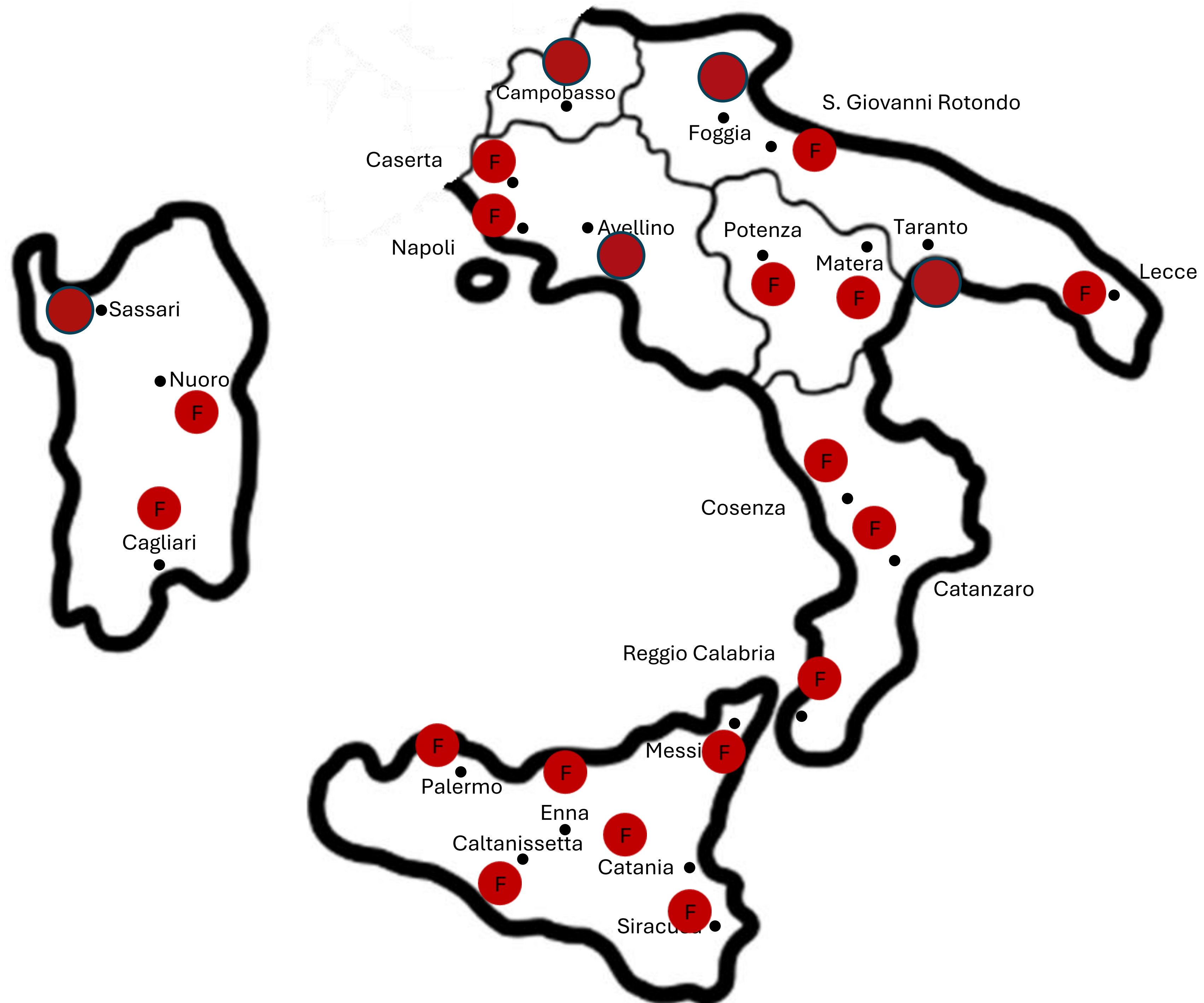




- Molecolare
- Test Immunocromatografico



-  Molecolare
-  Test Immunocromatografico



**Table 1.** Confirmed cases of STEC infection and rates per 100 000 population by country and year, EU/EEA, 2018–2022

Country	2018		2019		2020		2021		2022	
	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate
France	259	NRC	335	NRC	262	NRC	298	NRC	473	NRC
Germany	2 226	2.7	1 907	2.3	1 409	1.7	1 635	2.0	1 873	2.3
Greece	1	0.0	5	0.0	3	0.0	10	0.1	14	0.1
Hungary	14	0.1	23	0.2	8	0.1	24	0.2	26	0.3
Iceland	3	0.9	27	7.6	4	1.1	7	1.9	4	1.1
Ireland	966	20.0	798	16.3	734	14.8	878	17.5	892	17.6
Italy	73	NRC	62	NRC	45	NRC	65	NRC	118	NRC
Latvia	3	0.2	48	2.5	2	0.1	13	0.7	NDR	NRC
Liechtenstein	NDR	NRC	NDR	NRC	NDR	NRC	7	17.9	4	10.2
Lithuania	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Luxembourg	3	0.5	4	0.7	0	0.0	10	1.6	9	1.4
Malta	41	8.6	53	10.7	43	8.4	68	13.2	78	15.0
Netherlands	488	2.8	459	2.7	323	1.9	484	2.8	585	3.3

Non c'è un problema di inadeguata segnalazione ma di inadeguata diagnosi