



Mikrobiologische Risikoevaluation Shigatoxin produzierender *E. coli* (STEC) in Lebensmitteln

Grundlagen für einen Entscheidungsleitfaden zur Beurteilung von STEC-
Befunden in Lebensmitteln

Änderungsverzeichnis

Datum	Version	Änderung
30.10.2019	6.1	
18.6.2020	6.2	Ergänzung der EFSA Opinion von 2020

Impressum

Version	Siehe Änderungsverzeichnis
Empfohlene Zitierweise	Autor: Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) Titel: Mikrobiologische Risikoevaluation Shigatoxin produzierender <i>E. coli</i> (STEC) in Lebensmitteln – Grundlagen für einen Entscheidungsleitfaden zur Beurteilung von STEC-Befunden in Lebensmitteln Ort: Bern Datum: Im April 2019
Kontakt	Thomas Lüthi; thomas.luethi@blv.admin.ch ; Tel.: +41 58 463 84 95
Lektorat	Jascha Friedli (BLV)
Konsultation	Extern: Roger Stephan, Jörg Hummerjohann, Alexandra Dostal, Martin Peier. Intern: Renate Boss, Claudio Zweifel.
Dank	Der Autor bedankt sich bei den konsultierten Expertinnen und Experten für die Durchsicht des Manuskriptes und für die wertvollen Kommentare, Ergänzungen und Verbesserungsvorschläge. Hinweis: Der Autor zeichnet alleine verantwortlich für die dargelegten Empfehlungen; diese widerspiegeln nicht notwendigerweise die Einschätzungen aller konsultierten Expertinnen und Experten.

Inhalt

1	Auftrag	8
1.1	Zielsetzung	8
1.2	Kontext.....	8
1.3	Geltungsbereich	8
2	STEC-Charakterisierung	9
2.1	Gefahrenidentifikation und Gefahrenbeschreibung.....	9
2.2	Shigatoxin produzierende <i>E. coli</i> in Lebensmitteln.....	10
2.2.1	Vorkommen von STEC in Lebensmitteln	10
2.2.2	Aufteilung der Serotypen und <i>stx</i> -Varianten aus Lebensmitteln	10
2.2.3	Meldungen kontaminierter Lebensmittel in HorizonScan.....	11
2.2.4	Prävalenzen von STEC in verschiedenen Lebensmitteln – Situation Schweiz.....	11
3	Epidemiologie	13
3.1	Krankheitslast verursacht durch EHEC (Burden of Disease).....	13
3.2	EHEC-Fälle in der Europäischen Union (EU).....	13
3.3	EHEC-Fälle in der Schweiz	14
3.4	Shigatoxin produzierende <i>E.-coli</i> -Serotypen / <i>stx</i> -Varianten in Humanisolaten.....	14
3.4.1	Vorkommen von Serotypen / <i>stx</i> -Varianten in der Europäischen Union	14
3.4.2	Ergebnisse aus einzelnen Mitgliedstaaten der EU	15
3.4.3	Ergebnisse aus der Schweiz	15
4	Gefahrenbeurteilungen und Massnahmen in anderen Ländern	16
4.1	Europäische Union	16
4.1.1	Einschätzungen der EFSA	16
4.1.2	Umfrage unter Mitgliedstaaten	17
4.1.3	Einschätzungen und Beurteilungen in einzelnen Mitgliedstaaten	18
5	Modelle für die Klassifizierung von STEC bezüglich Pathogenität	18
5.1	Modell nach Karmali	18
5.2	Modell nach Messens	19
5.3	Modell nach de Boer.....	19
5.4	Modell nach Kooh (ANSES)	19
5.5	Modell nach JEMRA	19
5.6	Modell nach Delannoy, Beutin und Fach.....	21
5.7	Modell nach EFSA	21
6	Schlussfolgerungen	21
7	Empfehlungen	22
7.1	Untersuchungsschema	22
7.2	Beurteilungsschema	22
7.2.1	Massnahmen bei positiven PCR-Ergebnissen	23
7.2.2	Massnahmen bei positiven Erregernachweisen	24
7.2.3	Massnahmen bei fehlendem Erregernachweis	25
8	Referenzen	26

Terminologie

Im Dokument werden die nachfolgenden Abkürzungen, Begrifflichkeiten und Nomenklaturen verwendet.

Abkürzungen und Begrifflichkeiten

STEC	<i>E. coli</i> -Stämme, die ein oder mehrere <i>stx</i> -Gen(e) besitzen, werden als Shigatoxin produzierende <i>E. coli</i> (STEC) oder Vero(cyto)toxin produzierende <i>E. coli</i> (VTEC) bezeichnet. Die Begriffe STEC und VTEC sind synonym. In diesem Bericht wird der Begriff STEC verwendet.
VTEC	Die Begriffe STEC und VTEC sind synonym. In diesem Bericht wird der Begriff STEC verwendet.
EHEC	Enterohämorrhagische <i>E. coli</i> (EHEC) sind – historisch betrachtet – diejenigen STEC, die in der Lage sind, schwere Erkrankungen wie hämorrhagische Kolitis (HC) und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) hervorzurufen.
D, BD, HC, HUS	Neben asymptomatischen Infektionen können STEC milde, unblutige Diarrhöen (D), aber auch schwere Verlaufsformen wie blutige Diarrhöen (BD), hämorrhagische Kolitiden (HC) oder ein lebensbedrohliches hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) verursachen.

Nomenklaturen

Aus historischen Gründen ist die Nomenklatur Stx für Shigatoxin und *stx* für die kodierenden Gene – ohne arabische Zahlen – reserviert für das Vorkommen in *Shigella spp.* Kommen diese Toxine und Gene bei *E. coli* und anderen Bakterien vor, wird ihnen eine arabische Zahl nachgestellt (z. B. Stx1, *stx2*). Sind auch die Subtypen bekannt, werden diese mit kleinen Buchstaben unterschieden (vgl. Scheutz et al. 2012).

Die nachstehenden Tabellen geben eine Übersicht über STEC-Geno- und -Phänotypen (Tab. 1a) sowie Adhäsionsfaktoren (Tab. 1b).

Tab. 1a: STEC-Geno- und -Phänotypen (FAO/WHO Expert Group 2019)

	Gen	Toxin
Shigatoxin 1	<i>stx1</i>	Stx1
Shigatoxin 1 hat 4 Subtypen	<i>stx1a, stx1c, stx1d, stx1e</i>	Stx1a, Stx1c, Stx1d, Stx1e
Shigatoxin 2	<i>stx2</i>	Stx2
Shigatoxin 2 hat 8 Subtypen	<i>stx2a bis stx2g, stx2i</i>	Stx2a bis Stx2g, Stx2i

Ergänzung (10.9.2019): Bis anhin waren bei Shigatoxin bildenden *E. coli* (STEC) innerhalb der beiden Toxintypen **Stx1** 3 Subtypen: *stx1, stx1c, stx1d*, und **Stx2** 7 Subtypen: *stx2a, stx2b, stx2c, stx2d, stx2e, stx2f, stx2g*, beschrieben.

Vor kurzem kamen nun 3 weitere *stx2*-Subtypen (***stx2h, stx2i, stx2k***) dazu.

stx2h: Bai et al. (2018). Sci Rep 8, 6756.

stx2i: Lacher et al. (2016). J Food Prot 79, 1656-1662.

stx2k: Yang et al. (2019). IJMM, submitted.

Quelle: Referenzlabor STEC (NENT): Schreiben vom 08.09.2019

Tab. 1b: Adhäsionsfaktoren (FAO/WHO Expert Group 2019, ergänzt)

Gen	Adhärenzfaktor
<i>eae</i>	Intimin (hauptsächlicher Adhäsionsfaktor)
<i>aggR</i> (EAEC)	Transkriptionsregulator für etliche Virulenzfaktoren, u. a. AAF (Fimbrien)
<i>iha, tir, saa, sab, paa, efa1, omp, lpfA, toxB</i> ,	Kodieren für weitere, mutmassliche Adhäsionsfaktoren

Eine Zusammenstellung von weiteren Virulenzgenen und Markern sowie deren Beschreibungen findet sich in Afset et al. (2006) respektive Rivas et al. (2014).

Die Einteilung der Serotypen der STEC basiert auf den Oberflächenantigenen sowie den H-Antigenen (Tab. 2). Die Zahl der Kombinationen ist dynamisch und nicht statisch zu verstehen.

Tab. 2: Serotypen (Fratamico et al. 2016)

O-Antigen	Oberflächenantigen (Lipopolysaccharide); Es gibt ca. 186 verschiedene <i>E.-coli</i> -O-Gruppen
H-Antigen	Flagellenantigen; 53 verschiedene H-Antigene

Zusammenfassung

Auftrag und Zielsetzung: Die Abteilung Risikobeurteilung wird beauftragt, das Risiko für die Bevölkerung beim Verzehr STEC-positiver Lebensmittel nach aktuellem Wissensstand neu zu bewerten. Das Ziel ist eine Entscheidungshilfe für den Umgang mit STEC-positiven Befunden in Lebensmitteln zu erarbeiten.

Charakterisierung STEC: Eine ausführliche Gefahrenidentifikation und Charakterisierung Shigatoxin produzierender *E. coli* (STEC) wurde durch die FAO/WHO-Expertengruppe im Januar 2019 publiziert und zeigt die Komplexität einer abschliessenden Beurteilung auf. Mindestens 470 STEC-Serotypen können einen oder mehrere der 12 bekannten Stx-Subtypen produzieren. Der Subtyp *stx*_{2a} ist oft bei *eae*-positiven STEC zu finden und wurde mehrfach mit HUS in Verbindung gebracht. Er wurde aber auch in *eae*-negativen, *aggR*-positiven Hybridstämmen gefunden, die HUS verursacht haben. Der Subtyp *stx*_{2d} findet sich in geringerem Umfang assoziiert mit HUS, wobei nicht alle *stx*_{2d} tragenden STEC schwere Erkrankungen verursachen. Die Serotypisierung dagegen ist bei der Beurteilung der Pathogenität eines STEC-Isolats aus einem Lebensmittel von beschränktem Nutzen. Die infektiöse Dosis für eine STEC-Infektion ist tief (10–100 Keime). Zahlreiche Modelle wurden propagiert, um die Pathogenität vorkommender STEC zu kategorisieren.

Hauptsächlich betroffene Lebensmittel: In der WHO-Europaregion sind – gemäss der WHO/FAO – humane STEC-Erkrankungen, in absteigender Bedeutung, den folgenden Lebensmittelkategorien zuzuordnen: rohes Rindfleisch, Früchte/Gemüse (inkl. Sprossen), Milchprodukte, rohes Fleisch (nicht näher spezifiziert), Meeresfrüchte, Schweinefleisch sowie Getreide und Bohnen. Die STEC-Prävalenzen bei Lebensmitteln in der Schweiz liegen bei Rohmilchkäse bei 2–6 %, bei Rohfleischprodukten bei 2 % sowie bei pflanzlichen Lebensmitteln bei rund 0.4 %.

Epidemiologie: In der WHO-Europaregion sind – gemäss der WHO/FAO – rund 60 % der STEC-Infektionen durch Lebensmittel verursacht, die restlichen Infektionen erfolgen durch direkten Kontakt (person-to-person), Kontakt mit Tieren oder durch Kontakt mit Wasser und Boden. Bezogen auf die Disability-Adjusted Life Years (DALY)¹ ist die Bedeutung der STEC-Infektionen – im Vergleich beispielsweise zu Campylobacteriosen – eher gering. Sie liegt weltweit betrachtet bei ca. 12'000 DALYs. Im Jahr 2016 wurden in der EU 6'789 Fälle von STEC-Infektionen in 30 EU/EWR-Ländern gemeldet. Die Inzidenz in der EU/EWR lag 2016 bei 1,8 Fällen je 100'000 Einwohner und damit auf dem gleichen Niveau wie in den vorangegangenen Jahren. Die Schweiz weist im Vergleichsjahr eine Inzidenz von 5.6 Fällen je 100'000 Einwohner auf, diese nahm in den letzten Jahren kontinuierlich zu. Sie lag 2018 bei 9.9 Fällen je 100'000 Einwohner, allerdings bleibt festzuhalten, dass die Meldefalld Definitionen in den verschiedenen Ländern unterschiedlich sein dürften.

Gefahrenbeurteilungen und Massnahmen in anderen Ländern: Es gibt zurzeit keine einheitliche, reglementierte Vorgehensweise in der EU, wie bei positiven molekularbiologischen Befunden (Nachweis von *stx*, *eae*) aus Lebensmitteln umgegangen werden soll. Grundlagen für Massnahmen finden sich in der EFSA Opinion des Jahres 2013 des EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Dies führt zu einer uneinheitlichen Einschätzung bei kontaminierten Produkten. Die EFSA (BIOHAZ Panel) hat 2020 ein Dokument zur Beurteilung der Pathogenität der STEC und deren Risiko für die öffentliche Gesundheit veröffentlicht. Das Panel schlussfolgert darin: *“Based on available evidence, it was concluded that all STEC strains are pathogenic in humans, capable of causing at least diarrhoea and that all STEC subtypes may be associated with severe illness (...).”*

JEMRA (Joint FAO/WHO Expert Meetings on Microbiological Risk Assessment) hat einen solchen Vorschlag 2018 publiziert. Darin wird eine Beurteilung der Pathogenität allein auf die vorkommenden *stx*-Subtypen und Adhäsionsfaktoren abgestützt. Serotypen werden nicht für eine Beurteilung herangezogen. Ein Analysenschema begleitet diese Empfehlungen.

Schlussfolgerungen: Eine abschliessende Beurteilung des Gefahrenpotenzials ist nur beim Vorliegen des Erregerisolates möglich. Ein Nachweis von genetischen Markern (basierend auf PCR-Ergebnissen aus Anreicherungen) hat einen hinweisenden Charakter. Dies führt zu einem zweistufigen Vorgehen: molekularbiologische Untersuchungen dienen dem Screening, wobei ein Nachweis von *stx*₂ bereits auf eine potenziell erhöhte Gefahr für eine Infektion hindeutet. Für eine abschliessende Beurteilung braucht es die Subtypisierung der *stx*-Gene (*stx*_{2a}, *stx*_{2d}, *stx*_{2c}) von Isolaten. Es wird ein Beurteilungsschema vorgeschlagen, das die Untersuchungsstrategie der JEMRA und das Vorsorgeprinzip berücksichtigt und je nach Befund unterschiedliche Risikomanagementmassnahmen beinhaltet.

¹ DALY: beeinträchtigte Lebensjahre oder Anzahl verlorener, gesunder Lebensjahre.

1 Auftrag

Die Abteilung Risikobeurteilung wird beauftragt, das Risiko für die Bevölkerung beim Verzehr STEC-positiver Lebensmittel nach aktuellem Wissensstand neu zu bewerten.

- Neue Stämme sind in die Risikobewertung aufzunehmen.
- Das NENT (Nationales Zentrum für enteropathogene Bakterien und *Listerien*, Zürich) sowie das NRL für EHEC (agroscope) sind miteinzubeziehen.

1.1 Zielsetzung

Erarbeitung einer Entscheidungshilfe beim Nachweis von Shigatoxin produzierenden *E. coli* in Lebensmitteln, die auf einer mikrobiologischen Risikobeurteilung beruht.

1.2 Kontext

Die Risikobewertung soll der Abteilung Lebensmittelsicherheit und Ernährung des BLV dienen, entsprechende Managementmassnahmen abzuleiten, um einen schweizweit harmonisierten Vollzug sicherzustellen. Das Lebensmittelrecht geht dabei von einem hohen Schutzniveau aus (vgl. Botschaft zum Lebensmittelrecht BBI 2011 5571), das in Art. 22 LMG SR 817.0 namentlich genannt wird.

1.3 Geltungsbereich

Die nachfolgende Evaluation erhebt nicht den Anspruch, eine umfassende mikrobiologische Risikobewertung nach Codex Alimentarius (Codex 2014) zu sein. Es handelt sich vielmehr um eine Zusammenstellung der wichtigsten Erkenntnisse, die es erlauben, eine Entscheidungsgrundlage für die Risikobeurteilung von STEC in Lebensmitteln zu erarbeiten. Sie orientiert sich an der Beurteilung des Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfR 2018), unter Verwendung schweizerischer Daten.

Literaturdaten bezüglich Gefahrenidentifikation und -charakterisierung («Hazard Identification and Hazard Characterisation») wurden bis Januar 2019 berücksichtigt.

2 STEC-Charakterisierung

2.1 Gefahrenidentifikation und Gefahrenbeschreibung

Eine ausführliche Beschreibung der Gefahrenidentifikation und Charakterisierung wurde durch die FAO/WHO-Expertengruppe kürzlich publiziert (FAO/WHO Expert Group 2019). Für detaillierte Informationen wird auf diese Publikation verwiesen.

Die wichtigsten Erkenntnisse daraus sind:

Adhäsion

- Adhäsionsfaktoren sind entscheidende Faktoren für die STEC-Pathogenität.
- Der wichtigste Adhäsionsfaktor von STEC ist das Intimin, ein Protein, das durch das *eae*-Gen kodiert wird.
- Die AAF-Adhäsive, die durch das *aggR*-Gen von Enteroaggregativen *Escherichia coli* (EAggEC oder EAEC) reguliert werden, sind ebenfalls effektive Adhäsionsfaktoren.
- Andere mutmassliche STEC-Adhäsionsfaktoren werden diskutiert.

Genotypen

- Zwölf Subtypen des Shigatoxins wurden in STEC identifiziert: Stx1a, Stx1c, Stx1d, Stx1e, Stx2a bis Stx2g, und Stx2i, die durch die entsprechenden Gene *stx1a*, *stx1c*, *stx1d*, *stx1e*, *stx2a* bis *stx2g* und *stx2i* codiert werden.
- Das Gen *stx2a* ist oft bei LEE²-(*eae*)-positiven STEC zu finden und wurde mehrfach mit HUS in Verbindung gebracht.
- Das Gen *stx2a* wurde auch in *eae*-negativen, *aggR*-positiven STEC gefunden, die HUS verursacht haben.
- Das Gen *stx2d* wurde in einem geringeren Umfang mit HUS in Verbindung gebracht; nicht alle *stx2d* tragenden STEC-Stämme verursachen schwere Erkrankungen.
- HUS-Fälle, die mit anderen Stx-Subtypen in Verbindung gebracht werden konnten, wurden identifiziert. Dies weist darauf hin, dass weitere Faktoren wie die Wirtsempfindlichkeit, das Zusammentreffen verschiedener Virulenzgene aus mehreren Isolaten bei der Entwicklung einer schweren Erkrankung eine Rolle spielen dürften.

Serotypen

- Mindestens 470 STEC-Serotypen existieren und werden mit einem oder mehreren der 12 bekannten Stx-Subtypen assoziiert.
- Mehr als 100 STEC-Serotypen werden mit humanen Erkrankungen assoziiert.
- Der Serotyp ist kein Virulenzfaktor und taugt nur bedingt für eine Aussage zur Pathogenität eines Isolates und den damit verbundenen Erkrankungsrisiken.
- Die Identifikation von Serotypen ist insbesondere bei Ausbruchsabklärungen und bei der Überwachung der Prävalenzen von grossem Nutzen.

Gentransfer

- Der horizontale Genaustausch spielt eine wichtige Rolle bei der STEC-Diversität und stellt eine Herausforderung für den analytischen Nachweis und die Risikobewertung solcher Isolate in Lebensmitteln dar.
- Weitere durchfallerregende *E.-coli*-Pathotypen sowie andere Spezies der *Enterobacteriaceae* sind ebenfalls dafür bekannt, *stx*-Gene zu erwerben.

² LEE: locus of enterocyte effacement.

Dosis-Wirkung

- Die Schwere einer Erkrankung hängt von der Anzahl der aufgenommenen STEC-Zellen sowie von der individuellen Wirtsempfindlichkeit ab.
- Alle STEC-Stämme haben ein gewisses Potenzial, Durchfall zu verursachen. Einige STEC-Stämme (mit bestimmten Virulenzfaktoren) werden dabei als hochriskant bezüglich der Entwicklung eines HUS beurteilt.
- Es existieren jedoch auch symptomlose humane Ausscheider, die gewisse *stx*-Varianten aufweisen (R. Stephan, pers. Mitteilung).

Infektiöse Dosis

- Die infektiöse Dosis von STEC darf als tief angenommen werden.
- Fagan et al. (1998) gehen von einer infektiösen Dosis von 1 bis 10 koloniebildenden Einheiten aus.
- Neuere Studien postulieren, dass die infektiöse Dosis bei 10 bis 100 koloniebildenden Einheiten liegen dürfte (Eissenberger et al. 2018).
- Die FAO/WHO STEC Expert Group (2019) postuliert, dass die infektiöse Dosis einer STEC-Infektion tief ist. Sie hält weiter fest, dass diese zwischen Serotypen und Stämmen variieren kann. Die Wirtsempfindlichkeit spielt ebenfalls eine Rolle.

2.2 Shigatoxin produzierende *E. coli* in Lebensmitteln

2.2.1 Vorkommen von STEC in Lebensmitteln

Der JEMRA Report (JEMRA 2018) hält fest, dass in der WHO-Europaregion humane STEC-Erkrankungen den folgenden Lebensmittelkategorien zuzuordnen sind. In absteigender Bedeutung sind dies: rohes Rindfleisch, Früchte/Gemüse (inkl. Sprossen), Milchprodukte, rohes Fleisch (nicht näher spezifiziert), Meeresfrüchte, rohes Schweinefleisch sowie Getreide und Bohnen. Das BfR (2018) hält fest, dass im Jahr 2016 insgesamt 254 STEC-Isolate, von denen ~ 87 % aus tierischen Lebensmitteln stammten (davon ~ 70 % aus Fleisch und Fleischprodukten, ~ 15 % aus Rohmilch und ~ 13 % aus Käse- und Rohmilchkäse), durch das nationale Referenzlabor isoliert wurden. Beim Fleisch entfiel ein Viertel auf Wildwiederkäuerfleisch/-produkte, gefolgt von Rindfleisch/-produkten bzw. eine Mischung aus Rind und Schwein und nachfolgend Wildschweinfleisch/-produkte. Dazu kamen ~ 12 % Isolate aus pflanzlichen Lebensmitteln. Keine nach Lebensmittel aufgeschlüsselten Ergebnisse liegen für Österreich vor. Der Jahresbericht der AGES (Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit) berichtet nur summarisch.

Das Zoonose-Monitoring des deutschen Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) der Jahre 2012 bis 2016 zeigt die folgenden Prävalenzen von STEC (BfR 2018):

- 2011: frisches Rindfleisch (positive Proben 1,8 %, 17 verschiedene Serotypen), Hackfleisch vom Rind (3,8 %), Weichkäse und halbfester Schnittkäse aus Rohmilch (0,6 %), Weichkäse und halbfester Schnittkäse aus hitzebehandelter Milch (0 %).
- 2012: Salatproben aus dem Einzelhandel (0 %), frisches Fleisch von Mastkälbern und Jungrindern (5,8 %), frisches Fleisch von Wildwiederkäuern (16,1 %).
- 2013: frisches Rindfleisch (2,0 %), frische Erdbeeren (0 %).
- 2014: Schnittkäse aus Rohmilch (0,6 %).
- 2015: Schafs- und Ziegenkäse aus Rohmilch (0,7 %), frisches Rindfleisch (0,9 %), vorge-schnittene Blattsalate (0 %).

Eine Unterscheidung zwischen genussfertigen Lebensmitteln und nicht genussfertigen Lebensmitteln liegt oftmals nicht vor. Ebenso fehlen Angaben zu Sero- respektive Genotypen.

2.2.2 Aufteilung der Serotypen und *stx*-Varianten aus Lebensmitteln

Beutin et al. (2007) untersuchten 219 STEC-Stämme aus Fleisch, Milch und Käse, die zwischen 2005 und 2006 in Deutschland gesammelt wurden. Alle Stämme wurden auf ihre Serotypen und *stx*-Vari-

ten untersucht. *Stx1* oder Varianten wurden in 88 (40,2 %) Stämmen nachgewiesen, *Stx2* und Varianten in 177 (80,8 %) Stämmen. Die häufigsten *stx*-Varianten umfassten *stx1*, *stx1c* und *stx1d* sowie *stx2*, *stx2d*, *stx2-O118*, *stx2e* und *stx2g*. Mehrere Typen von *stx*-Genen koexistierten häufig. Nur 1.8 % der untersuchten STEC-Stämme waren den klassischen EHEC-Serotypen O26:H11, O103:H2 und O157:H7 zuzuordnen. Nur 5 % der Stämme waren positiv für das *eae*-Gen. Im Gegensatz dazu zeigten 43.4 % (95 Stämme) *stx2*- und/oder *stx2d*-Gene, Indikatoren für eine potenziell hohe Virulenz bei humanen Infektionen. Die meisten dieser Stämme waren Serotypen zuzuordnen, die mit schweren Erkrankungen einhergehen (O22:H8, O91:H21, O113:H21, O174:H2 und O174:H21). Die Gene *stx2* und *stx2d* waren häufiger in Milch- und Rindfleischprodukten zu finden; *stx2e* eher bei Schweinefleisch, *stx1c* bei Lamm- und Wildfleisch.

2.2.3 Meldungen kontaminierter Lebensmittel in HorizonScan³

In der Zeitperiode 01.01.2013 bis 28.08.2018 erfolgten 164 Meldungen (Suchterm: *stx*). Fleisch- und Fleischprodukte waren die am häufigsten genannten Lebensmittel; weitere Lebensmittel umfassten Milchprodukte, Futtermittel, frische Kräuter, pflanzliche Produkte (Salate), Sprossen, Nahrungsergänzungsmittel (z. B. Weizengraspulver, Gerstengraspulver). Bei allen Produktrückrufen fanden sich Isolate, die positiv waren für *stx1* und/oder *stx2* sowie teilweise für *eae*. Insgesamt erfolgten bei Fleisch und Fleischwaren 633 Meldungen, die mit *E. coli* assoziiert waren. Nur bei einem Teil waren *stx*-Varianten und/oder der Serotyp bekannt.

2.2.4 Prävalenzen von STEC in verschiedenen Lebensmitteln – Situation Schweiz

STEC-Prävalenzen (Stämme) in Lebensmitteln in der Schweiz (BLV 2018):

- Rohmilchkäse: 2 % bei 51 Proben.
- Rohfleischprodukte: 1.9 % bei 53 Proben.
- Rohmilchkäse / niedrig erhitze Käse: 0 % bei 919 Proben.
- Milchprodukte: 2 % bei 1422 Proben (dies betraf 24 Halbhart- und 5 Weichkäseproben); 13 Isolate konnten den Serotypen O2, O22 und O91 zugeordnet werden. 9 Isolate waren *hlyA*⁴ positiv, alle waren *eae* negativ (Zweifel et al. 2010).
- Frische Kräuter: 0 % aus 70 Proben.
- Pflanzliche Lebensmittel (Schnittsalate, geschnittene Früchte, Sprossen): 0.4 % bei 233 Proben.

Informationen zu weiteren Genotypen respektive Serotypen liegen nicht vor.

2.2.4.1 Prävalenzen in Rohmilchkäse

Hummerjohann et al. (2018) beschrieben eine STEC-Prävalenz von ca. 6 % in Schweizer Rohmilchkäse (*stx*-PCR-positive Proben). Aus Rohmilch und Rohmilchkäse wurden unter anderem O26, O91 und *eae*-positive STEC isoliert. Alle Isolate waren *aggR/aaIC*-negativ. Die Mehrheit besitzt *stx2*-Gene, einige *eae* und weitere Virulenzfaktoren (Tab. 3).

Tab. 3: STEC aus Rohmilch und Rohmilchkäse in der Schweiz (Hummerjohann et al. 2018)

(n) Isolate	O-Antigen	Nachgewiesene Gene	
3	O26	<i>eae</i> , <i>hlyA</i>	<i>stx1</i> ,
1	O91		<i>stx2</i>
2		<i>eae</i> , <i>eae</i> , <i>hlyA</i>	<i>stx1</i> , <i>stx2</i> <i>stx1</i> ,
2		<i>eae</i> -, <i>hlyA</i> -	<i>stx1</i>
4		<i>eae</i> -, <i>hlyA</i> -	<i>stx2</i>
4		<i>eae</i> -, <i>hlyA</i> -	<i>stx1</i> und <i>stx2</i>

³ <https://horizon-scan.fera.co.uk/> (18.1.2019)

⁴ *hlyA*: Hämolyisin A.

Stephan et al. (2008) untersuchten Rohmilchkäseproben (Weichkäse, n = 52; Halbhart- und Hartkäse, n = 744; alle aus Schweizer Kuh-, Ziegen- und Schafsmilch hergestellt), die auf Produzentenebene im Rahmen des nationalen Stichprobenplans von März 2006 bis Dezember 2007 in der ganzen Schweiz gesammelt wurden. Von den 432 Käseproben, die im Jahr 2006, und den 364 Proben, die im Jahr 2007 entnommen wurden, wurden 16 (3,7 %) bzw. 23 (6,3 %) für *stx*-positiv befunden. Durch Kolonie-Punkt-Blot-Hybridisierung wurden nicht-O157 STEC-Stämme aus 16 Proben isoliert. Von den 16 Stämmen wurden 11 in 7 *E. coli*-O-Gruppen (O2, O15, O22, O91, O109, O113, O174) typisiert, während 5 Stämme nicht typisierbar waren (ONT). Unter den 16 analysierten STEC-Stämmen wurden die Varianten *stx1* und *stx2* in 1 bzw. 15 Stämmen nachgewiesen. Von den 15 Stämmen mit Genen, die für die *Stx2*-Gruppe kodieren, waren 4 Stämme positiv für *stx(2)*, 6 Stämme für *stx(2d2)*, 2 Stämme für *stx(2-O118)*, 1 Stamm für *stx(2-06)*, 1 Stamm für *stx(2g)*, 1 Stamm für *stx(2)* und *stx(2d2)* sowie 1 Stamm für *stx(2)* und *stx(2g)*. Darüber hinaus enthielten 3 STEC-Stämme *E-hlyA*. Keiner der Stämme wurde positiv auf *eae* (Intimin) getestet.

Serrano et al. 2018 untersuchten 51 Rohmilchkäse (hauptsächlich Halbhart- und Hartkäse) sowie 53 Rohfleischerzeugnisse (geräucherte Fleischprodukte und Würste), die auf betrieblicher Ebene vermarktet wurden. Es wurde je ein STEC isoliert. Die beiden STEC-Isolate enthielten *stx1a* (Käse) respektive *stx2e* (Wurst); beide Isolate waren *eae*-negativ und gehörten nicht zu den fünf am häufigsten vorkommenden Serogruppen.

2.2.4.2 Prävalenzen in Mehlen

Kindle et al. 2019 untersuchten 70 Mehlproben aus dem Handel. Neun (12,9 %) der Mehlproben wurden mittels PCR positiv auf *stx* getestet. STEC wurde aus acht (88,9 %) der positiven Proben gewonnen. Zwei Isolate waren STEC O11:H48 mit *stx1c/stx1d*, zwei waren O146:H28 mit *stx2b*, eines war O103:H2 mit *stx1a* und *eae*. Drei Isolate waren O, nicht typisierbar: Ont:H12 («*stx2a*»), Ont:H14 («*stx2a/stx2g*») und Ont:H31 («*stx1c/stx1d*»). STEC O103 gehört zu den «Top 5»-Serogruppen der humanpathogenen STEC in der Europäischen Union, und STEC O146 wird in der Schweiz häufig von kranken Menschen isoliert. Die Ergebnisse zeigen, dass Mehl mit einer Vielzahl von STEC-Serogruppen kontaminiert sein kann. Der Verzehr von rohem oder nicht gekochtem Mehl kann damit ein Risiko für eine STEC-Infektion darstellen.

Boss und Hummerjohann (2019) untersuchten das Vorkommen von STEC in Mehlproben (n=93) vom Schweizer Markt mittels PCR und WGS. Die Prävalenz lag bei 10,8 %. 10 Stämme konnten isoliert werden, wobei bei zwei Proben gleichzeitig zwei verschiedene STEC-Subtypen nachweisbar waren. Neben einem Isolat, das *stx1*- und *stx2*-positiv war, fanden sich weitere STEC-Subtypen mit unterschiedlichen Virulenzmustern.

2.2.4.3 Prävalenzen in Salaten, Obst, Sprossen

Althaus et al. (2012) führten eine Studie betreffend die bakterielle Belastung und die Prävalenzen von lebensmittelbedingten Krankheitserregern in verzehrfertigem Salat, frisch geschnittenem Obst und Sprossen von Produkten auf dem Schweizer Markt. Diese Studie basierte auf Untersuchungen, die während 2 Monaten während der Sommersaison 2011 durchgeführt wurden. Proben von 142 Salaten, 64 frisch geschnittenen Früchten und 27 Sprossen wurden in die Studie aufgenommen. In einer der 233 Proben wurde in einem verzehrfertigen Salat STEC (*eae*-negativ, Non-O157), in weiteren 11 Fertigsalaten 11 EPEC nachgewiesen.

2.2.4.4 Prävalenzen in gehacktem Fleisch

Insgesamt 400 Hackfleischproben, von 240 kleinen Metzgereien in der Schweiz, wurden durch Fantelli und Stephan (2001) gesammelt und auf Shigatoxin produzierende *E. coli* (STEC) analysiert. Die Proben umfassten 211 Proben von Hackfleisch und 189 Proben von gehacktem Schweinefleisch. Shigatoxin produzierendes *E. coli* wurde aus 7/400 (1,75%) Proben isoliert. Insbesondere 5/211 (2,3%) Hackfleischproben und 2/189 (1%) Hackfleischproben waren kontaminiert. Die Serotypisierung der sieben Stämme ergab fünf verschiedene Serotypen. Keiner der Stämme gehörte zu O157:H7. Zwei STEC-Stämme enthielten *stx1* und *stx2*, und fünf Stämme beherbergten *stx2c*-Gene. Darüber hinaus enthielten vier Stämme einen oder mehrere zusätzliche Virulenzfaktoren. Allerdings war keiner der Stämme *eae*-positiv.

3 Epidemiologie

3.1 Krankheitslast verursacht durch EHEC (Burden of Disease)

JEMRA (2018) schätzt, dass in der WHO-Europaregion (EUR A)⁵ rund 60 % der STEC-Infektionen Lebensmitteln zugeordnet werden können; die restlichen Infektionen erfolgen durch Kontakt mit Menschen (person-to-person), Kontakt mit Tieren sowie durch Kontakt mit Wasser und Boden.

Bezogen auf die DALY ist die Bedeutung der STEC-Infektionen – im Vergleich beispielsweise zu Campylobacteriosen – eher gering (Abb. 1), da die Zahl der Erkrankten tief ist (JEMRA, 2018).

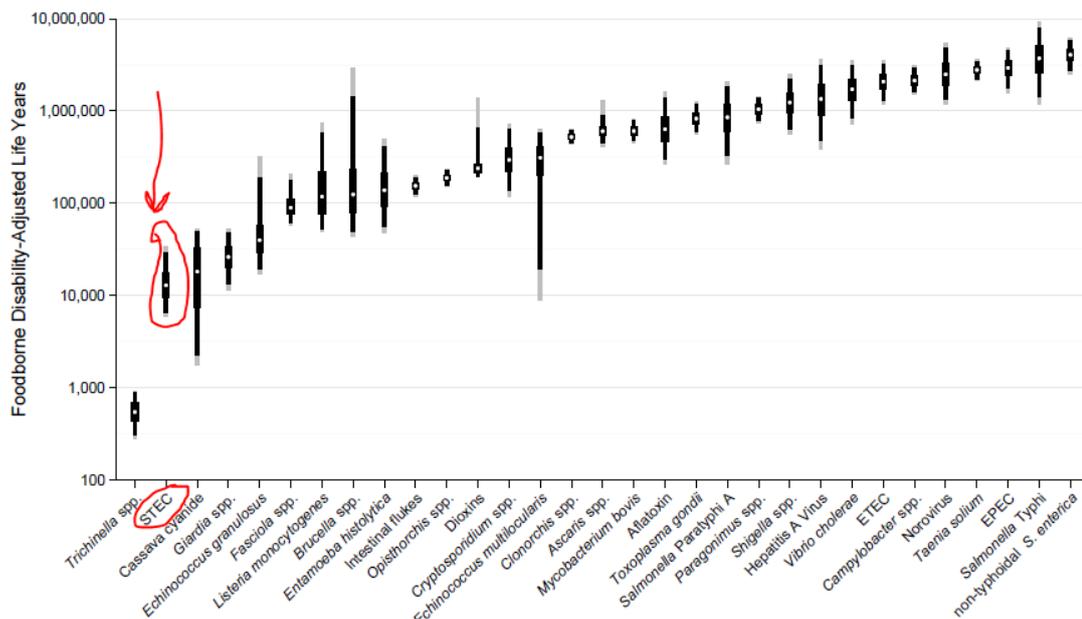


Abb. 1: Ranking der globalen Burden of Disease von 31 lebensmittelbürtigen Gefahren, ausgedrückt in Disability-Adjusted Life Years (DALY); (Quelle: JEMRA 2018). Weiße Punkte geben den Median an, die schwarzen Boxen den Interquartilabstand, schwarze Linien bezeichnen das 90 %-Unsicherheitsintervall und graue Linien das 95 %-Unsicherheitsintervall. Man beachte die logarithmische Skala der y-Achse. EPEC: Enteropathogene E. coli; ETEC: Enterotoxische E. coli; STEC Shigatoxin produzierende E. coli.

3.2 EHEC-Fälle in der Europäischen Union (EU)

2016 wurden in der EU 6'789 Fälle von STEC-Infektionen in 30 EU/EWR-Ländern gemeldet (ECDC 2018). Von diesen Fällen wurden 6'619 (98 %) bestätigt. 27 Länder meldeten mindestens einen bestätigten Fall, drei Länder meldeten null Fälle. Die Inzidenz in der EU/EWR lag bei 1,8 Fällen je 100'000 Einwohner und damit auf dem gleichen Niveau wie in den letzten vier Jahren. Im Durchschnitt wurden 34,1 % der STEC-Patienten, bei denen Informationen zu Serotyp und/oder stx-Varianten vorlagen, hospitalisiert. Zehn Fälle hatten einen tödlichen Ausgang, was einer Letalität von 0,3 % entspricht. Eine deutliche Saisonalität bei der Zahl der bestätigten STEC-Fälle wurde zwischen 2012 und 2016 beobachtet, wobei in den Sommermonaten (Juni bis September) deutlich mehr Fälle gemeldet wurden.

⁵ [Länder der EUR A](#), diese Liste beinhaltet auch die Schweiz.

3.3 EHEC-Fälle in der Schweiz

Die nachfolgend aufgeführten Daten stammen aus dem Meldesystem des Bundesamtes für Gesundheit ([BAG, Infektionskrankheiten: Zahlen](#)).

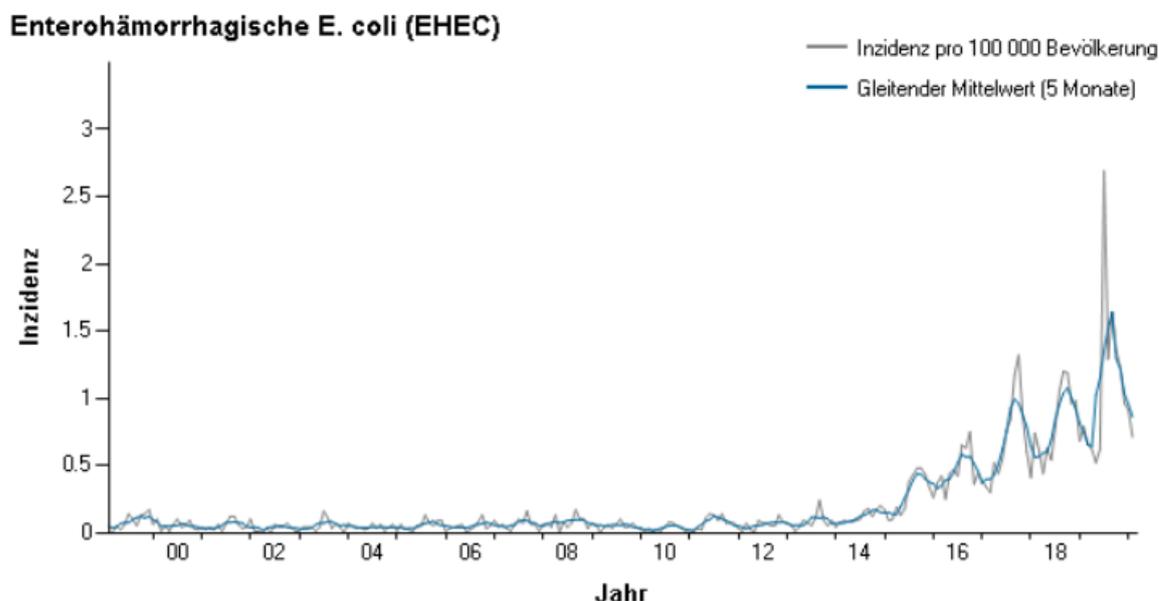


Abb. 2: Monatliche Inzidenz von EHEC in der Schweiz pro 100'000 Einwohner von 1999–2018. Quelle: BAG, Stand 27.01.2020

Die möglichen Gründe für einen Anstieg der EHEC-Labormeldungen wurden in den letzten Jahren verschiedentlich diskutiert. Hächler und Stephan (2015) stellten dabei fest, dass es sich auch um einen Methodeneffekt handeln dürfte und dass allein aufgrund des vermehrten Einsatzes molekularbiologischer Methoden ein Anstieg der Labormeldungen zu verzeichnen war. Neuere Untersuchungen und Analysen (Fischer et al. 2019⁶) zeigen auf, dass eine Zunahme der Labormeldungen nicht alleine einer Zunahme der durchgeführten Analysen zuzuschreiben ist.

Tab. 4: Inzidenzen humaner Erkrankungen von EHEC pro 100'000 Einwohner und Jahr¹. Die Faldefinitionen, die in den verschiedenen Ländern Grundlage für die Erfassung der Inzidenzen sind, könnten sich allerdings unterscheiden. Sie sind damit nur unter Vorbehalt vergleichbar, ein Bias ist nicht auszuschliessen.

Jahr	Schweiz	Österreich	Belgien	Irland
2018	9.93			
2017	8.20			
2016	5.57	2.03	0.3	15.6
2015	3.48	1.25	0.9	12.9
2014	1.51	1.54	0.8	12.4
2013	1.00	1.54	1.1	12.3
2012	0.72	1.48	0.9	9.0
Quelle	BAG	AGES / ECDC (2018)	ECDC 2018	ECDC 2018

Die Ursachen der erhöhten Anzahl an EHEC-Inzidenzen in Irland sind nicht erklärt.

3.4 Shigatoxin produzierende *E.-coli*-Serotypen / *stx*-Varianten in Humanisolaten

3.4.1 Vorkommen von Serotypen / *stx*-Varianten in der Europäischen Union

Messens et al. (2015) analysierten (basierend auf den Originaldaten der EFSA)⁷ die in der EU von 2007 bis 2010 bestätigten Humanisolate von STEC. Im genannten Zeitraum wurden in der EU 13'545 bestätigte STEC-Infektionen gemeldet, darunter 777 Fälle mit HUS. Klinische Manifestationen wurden

⁶ Fischer et al. Do changes in EHEC diagnostics mislead interpretation of disease surveillance data in Switzerland? Time trends in positivity from 2007-2016 (submitted).

⁷ EFSA Journal 2013;11(4):3138.

für 53 % der Fälle gemeldet, davon 64 % mit Durchfall allein und 10 % mit HUS. Nur 15 % der Isolate wurden vollständig serotypisiert.

Die *stx*-Varianten sowie das Vorkommen des *eae*-Gens waren bei 7'278 (54%) der Fälle bekannt. Rund 60 % der Fälle waren dabei *eae*- und *stx*₂-positiv. Die meisten der hospitalisierten Fälle (86.3 %) und der HUS-Fälle (89.2 %), bei denen Angaben zu den *stx*-Varianten vorlagen, waren entweder *eae-stx*₂-positiv (79.2 %, 294 Fälle) oder *eae-stx*₁-, *stx*₂-positiv (10 %, 37 Fälle).

Tab. 5: Zusammenstellung *stx* Varianten aller bestätigter Humanfälle (2007-2010) in der EU. Quelle (Messens et al. 2015, modif.)

Total	Subtotal	<i>eae</i> , <i>stx</i> ₂	<i>eae</i> , <i>stx</i> ₁ , <i>stx</i> ₂	<i>eae</i> , <i>stx</i> ₁	<i>stx</i> ₁	<i>stx</i> ₂	<i>stx</i> ₁ , <i>stx</i> ₂
13524	7278* (100 %)	4254 (58.5 %)	1642 (22.6 %)	612 (8.4 %)	295 (4.1 %)	287 (3.9 %)	188 (2.6 %)

*Umfasst nur die gemeldeten, bestätigten STEC-Fälle beim Menschen, für die *stx* und *eae* gemeldet wurden.

Die Verteilung der O-Antigene (Serotypen) zeigt, dass sich > 80 % der nachgewiesenen Serotypen auf drei O-Antigene aufteilen: O157, O26 und O103. Bei 4035 (29.8 %) der humanen Fälle wurde das O-Antigen nicht typisiert oder als unbekannt gemeldet (Messens et al. 2015). Tab. 6 zeigt eine Zusammenstellung bezüglich des Vorkommens der O-Antigene, wie sie in der Hygieneverordnung (SR 817.024.1; Stand: 30. Okt. 2018) aufgeführt sind.

Tab. 6: Zusammenstellung der O-Antigene, die in der EU bei Patienten 2007 bis 2010 auftraten und in der Schweiz explizit in der Hygieneverordnung (HyV, SR 817.024.1 Stand 30. Okt. 2018) aufgeführt sind. Der Serotyp O104 wurde von Messens et al. nicht ausgewiesen (Messens et al. 2015 modif.).

Total	Subtotal	O157	O26	O103	O145	O91	O104	Andere	NT*
13524	9489 ^a (100%)	6658 (70.2%)	780 (8.2%)	370 (3.9%)	220 (2.3%)	202 (2.1%)	? (4.7%)	450 (4.7%)	4035

*NT: Nicht typisiert / untypisch sowie Fälle, in denen das «O»-Antigen als unbekannt gemeldet wurde.

3.4.2 Ergebnisse aus einzelnen Mitgliedstaaten der EU

Ergebnisse einzelner Staaten zeigen ähnliche Verteilmuster. Die Entwicklung von HUS unter den STEC-Fällen in **Dänemark** (2000–2007) beispielsweise war assoziiert mit *stx*₂ (insbesondere *stx*_{2a} und zu einem gewissen Teil *stx*_{2d}). Zudem war der Serotyp O104 ein starkes Indiz für die Entwicklung eines HUS. In der Studie von Messens et al. (2015) wird dieser Serotyp nicht explizit aufgeführt. Grund hierfür könnte sein, dass nach 2011 dieser Serotyp praktisch nicht mehr gefunden wurde (R. Stephan, pers. Mitteilung).

In **Frankreich** zeigen Ergebnisse des Überwachungssystems bei Pädiatern, dass STEC O157 abnehmend, dagegen die Serotypen O26 und O80 zunehmend sind (Bruyand et al. 2018). Der Serotyp O80 wird in der Studie von Messens et al. (2015) nicht explizit aufgeführt. Keine Informationen liegen zu den *stx*-Varianten vor, allerdings finden sich in Frankreich vor allem die Kombinationen *stx*_{2a} und *stx*_{2d} (R. Stephan, pers. Mitteilung).

Eine **niederländische** Studie (Kooistra-Smid et al. 2018) – die die Pathogenität von STEC zu charakterisieren versucht und auf Untersuchungen von mehr als 20'000 Patientenproben basiert – zeigt auf, dass *stx*₂ in Gegenwart von *escV* signifikant mit akuter Erkrankung assoziiert war, *stx*₁ – ohne *escV*⁸ und/oder *stx*₂ – dagegen nicht mit einer akuten Erkrankung einhergeht. Allerdings wurden *stx*-Gene in dieser Studie in lediglich 1.8 % der Proben nachgewiesen. Aufgrund des Wechsels der Methode (klassisch zu PCR) werden heute sehr viele Stuhlproben auf *stx* untersucht, ohne dass schwerwiegende Symptome auftreten. Dieser Effekt zeigt sich auch in der Schweiz (Hächler und Stephan 2015). Demzufolge schlussfolgern die Autoren der Studie, dass neben *stx*- auch *escV*-Gene nachzuweisen sind, um eine Risikobeurteilung bezüglich Schwere der Erkrankung zu ermöglichen.

3.4.3 Ergebnisse aus der Schweiz

In der **Schweiz** wurden von Stephan et al. (2018) und Fierz et al. (2017) 95 Humanisolate der Zeitperiode 2010–2014 untersucht. Die 5 häufigsten Serotypen waren in absteigender Reihenfolge: O157,

⁸ EscV: ein inneres Membranprotein; Eines der Strukturproteine, das am Aufbau des Basalapparates beteiligt ist.

O145; O26; O103; O146. stx_{1a} (42 Isolate) und stx_{2a} (32 Isolate) waren die häufigsten detektierten stx -Varianten. Weitere Isolate betrafen die Varianten stx_{1c} (3), stx_{2c} (3), stx_{2d} (4), stx_{2e} (1).

Tab. 7: stx -Varianten schweizerischer Humanisolate (2000-2014)

	Total	stx_1	stx_2	stx_1, stx_2	
2000–2009	97	36	45	16	Käppeli et al. (2011)
2010–2014	95	35	43	17	Stephan et al. (2018)

Käppeli et al. (2011) charakterisierten 97 nicht O157 Shigatoxin (stx) produzierende *Escherichia-coli*-Stämme, die von menschlichen Patienten in den Jahren 2000–2009 aus dem nationalen Referenzlabor in der Schweiz isoliert wurden. Diese Stämme gehörten zu 40 O:H-Serotypen; 4 Serotypen (O26:H11/H-, O103:H2, O121:H19 und O145:H28/H-) machten 46,4 % der Stämme aus. Nicht blutiger Durchfall wurde von 23,2 % der Patienten gemeldet, blutiger Durchfall von 56,8 %. Das hämolytisch-urämische Syndrom entwickelte sich bei 40,0 % der Patienten; der Serotyp O26:H11/H- war am häufigsten mit diesem Syndrom assoziiert. 45 Stämme (46,4 %) trugen nur stx_2 -Gene, 36 Stämme (37,1 %) trugen stx_1 und 16 (16,5 %) Stämme stx_1 und stx_2 . Gene, die Enterohemolysin und Intimin kodieren, wurden in 75,3 % bzw. 70,1 % der Stämme nachgewiesen.

Insgesamt 44 O157-Stämme, die von verschiedenen Patienten von 2000 bis 2009 in der Schweiz isoliert wurden, wurden weiter charakterisiert und mit den Daten ihrer Krankengeschichte verknüpft (Käppeli et al. 2011). Nichtblutiger Durchfall entwickelte sich bei 15,9 %, blutiger Durchfall bei 61,4 % und ein HUS bei 29,5 % der Patientinnen und Patienten. Alle Stämme waren positiv für stx_2 -Varianten (stx_2 und/oder stx_{2c}), eae und $ehxA$, und nur zwei Stämme zeigten Antibiotikaresistenz. Von den 44 Stämmen wurden 9 Phagentypen (PTs) nachgewiesen, wobei PT32 (43,2 %) und PT8 (18,2 %) am häufigsten vorkamen. Bei PFGE wurden 39 verschiedene Muster gefunden. Diese hohe genetische Vielfalt innerhalb der Stämme führt zu dem Schluss, dass STEC-O157-Infektionen in der Schweiz am häufigsten als sporadische Fälle auftreten.

4 Gefahrenbeurteilungen und Massnahmen in anderen Ländern

4.1 Europäische Union

4.1.1 Einschätzungen der EFSA

In der Stellungnahme der EFSA zum Thema «*STEC-Seropathotyp und wissenschaftliche Kriterien für die Bewertung der Pathogenität*» wurde festgestellt, dass der alleinige Nachweis von Shigatoxinen oder deren Gene keine solide wissenschaftliche Grundlage für die Bewertung des Krankheitsrisikos für den Verbraucher darstellt. Eine Isolierung der STEC-Stämme ist erforderlich (EFSA 2013).

«The BIOHAZ Panel further concluded that it is not possible to fully define human pathogenic VTEC or to identify factors for VTEC that absolutely predict the potential to cause human disease. The detection of verocytotoxins alone, or of genes encoding for such verocytotoxins is not a sound scientific basis for assessing the disease risk to the consumer. There is no single or combination of marker(s) that defines a „pathogenic“ VTEC. Strains positive for verocytotoxin 2 gene (vtx_2)- and eae (intimin production)- or [$aaIC$ (secreted protein of EAEC) plus $aggR$ (plasmid-encoded regulator)] genes are associated with a higher risk of more severe illness than other virulence gene combinations. Other virulence gene combinations and/or serotypes may also be associated with severe disease in humans, including HUS». (EFSA 2013)

4.1.2 Umfrage unter Mitgliedstaaten

Die Mitgliedstaaten der EU haben die Möglichkeit, im Focal Point Network Informationen zu bestimmten Sachverhalten auszutauschen. Das National Food and Veterinary Risk Assessment Institute Litauens hat 2017 in diesem Rahmen eine Umfrage zu EHEC lanciert und dabei folgende Fragen gestellt (Umfrage EREN; date of request /08/2017; Request Number: 73/2017, nicht öffentlich):

1. *Do you consider product unsafe if bacteria is not viable, but vtx or eae are detected?*
2. *Do you consider product unsafe if only vtx and eae genes (together or separately) are detected but serogroup couldn't be identified?*
3. *What measures does your country take if vtx and eae genes are detected in raw meat? Do you direct product for further processing with heat treatment or the meat should be destroyed*
4. *What measures does your country take if vtx and eae genes are detected in meat product, but bacteria is not viable?*

Tab. 8: Zusammenstellung der Antworten der Mitgliedstaaten auf eine Umfrage Litauens zum Umgang beim Vorkommen von vtx / eae.

	(1) unsafe (vtx/eae)?	(2) no serogroup detected	(3) treatment/destroyed	(4) no bacteria
Austria	Potentially unsafe	No	No measures	No measures
Slovak Republic	Not being in compliance with the legislation	Not being in compliance	No measures (raw meat)	Presumptive hazardous
Poland	Presence of presumptive VTEC	Potentially unsafe	Case by case	Case by case
The Netherlands	-	-	If intended to eat: withdrawal, recall, corrective measures	No measures
Greece	Difficult to predict public health risk	Difficult to predict public health risk	Case by case	Case by case
Cyprus	Presumptive presence of STEC	-	-	-
Sweden	No	In ready-to-eat products and raw meat: unsafe if viable cells are found with <i>stx₂</i> and <i>eae</i>	Removed from the market	No measures without viable cells
Croatia	No Risk assessment performed	No	Ready-to-eat: withdraw; not ready to eat: heat treatment possible	No tests performed
Italy	No	No; STEC of any serogroup should be considered as harmful in ready to eat product.	No measures	No measures
Estonia	No (EFSA 2013)	No (EFSA 2013)	See EFSA 2013	See EFSA 2013
Belgium	No	No	If isolated from strain: unsafe	Actions only when strain isolated
Germany	No, but resampling, process control	Yes, if strain isolated (no serotyping necessary)	Bundesländer entscheiden fallweise	Resampling
Hungary	No	Yes (if ready-to-eat)	Destroyed if Serogroup among top 6 (or reheated at production level)	No measures

Bei den antwortenden Mitgliedstaaten besteht der Grundsatz, dass beim Nachweis von *stx*-Genen (ohne Stammisolationen) zwar nicht per se von einer Gesundheitsgefährdung ausgegangen wird, de facto aber eine solche auch nicht ausgeschlossen werden kann. Die Antworten widerspiegeln grösstenteils die EFSA Opinion (2013) und könnten auch politisch beeinflusst sein, handelt es sich doch um eine offizielle Stellungnahme eines Mitgliedstaates an eine EU-Institution.

4.1.3 Einschätzungen und Beurteilungen in einzelnen Mitgliedstaaten

Vereinigtes Königreich: Die Food Standards Agency and Food Standards Scotland hat einen Entwurf⁹ zum Umgang mit STEC verfasst. Ein Leitfaden beschreibt, welche Risikomanagement-Massnahmen bei den entsprechenden Fällen zu treffen sind. Der Nachweis eines oder mehrerer *stx*-Gene gilt dabei als «vermutlich positives» Ergebnis, wenn ihr Vorhandensein in einem isolierten *E.-coli*-Stamm nicht bestätigt wurde. Das Vorhandensein von STEC ist dann bestätigt, wenn ein oder mehrere *stx*-Gen(e) in einem isolierten *E.-coli*-Stamm nachgewiesen werden. Die Handlungsanweisungen zum Umgang mit kontaminierten Lebensmitteln orientieren sich dann am Verwendungszweck des Lebensmittels.

Dänemark: Seit September 2015 halten offizielle dänische Richtlinien fest, dass nur Stämme mit *stx*_{2a} oder *stx*_{2d} ein hohes Risiko für HUS aufweisen (Scheutz et al. 2018).

Deutschland: Das BfR (2018) klassifiziert alle Shigatoxin bildenden *E. coli* als potenziell krankmachend. Eine Unterscheidung aufgrund der unterschiedlichen *stx*-Varianten oder Serotypen wird nicht vorgenommen.

Die Einschätzungen und Beurteilungen in weiteren Mitgliedstaaten sind nicht bekannt. Sie sind in verschiedenen Ländern Gegenstand von Neubewertungen (s. Kap. 5).

5 Modelle für die Klassifizierung von STEC bezüglich Pathogenität

In den vergangenen Jahren wurde von verschiedenen Autoren versucht, die Pathogenitätsfaktoren der STEC mit den Symptomen bei Patienten in Übereinstimmung zu bringen. Dies auch im Hinblick auf eine mögliche Gefahrenbeurteilung beim Vorliegen von entsprechenden Stämmen in Lebensmitteln. Insbesondere schwere Fälle (HUS, HC) sollten dadurch frühzeitig erkannt werden können. Nachfolgend sind die wichtigsten Modelle und deren Entwicklung aufgeführt.

5.1 Modell nach Karmali

Das Modell nach Karmali et al. (2003) orientiert sich an den vorkommenden Serotypen und assoziiert diese mit den unterschiedlichen Erkrankungen (Tab. 9).

Tab. 9: Einteilung der STEC in Seropathotypen nach Karmali et al. 2003

Seropathotyp	Relative Inzidenz	Häufigkeit der Beteiligung an Ausbrüchen	Assoziation mit schweren Erkrankungen ^a	Serotypen
A	Hoch	üblich	Ja	O157:H7, O157:NM
B	Moderat	unüblich	Ja	O26:H11, O103:H2, O111:NM, O121:H19, O145:NM
C	Gering	selten	Ja	O91:H21, O104:H21, O113:H21; andere
D	Gering	selten	Nein	Verschiedene
E	Nur nicht-human	NA ^b	NA	Verschiedene

^a HUS oder hämorrhagische Kolitis

^b NA, nicht zutreffend

⁹ https://www.foodstandards.gov.scot/downloads/Draft_UK_Working_Policy_on_Detection_of_STEC_in_Food_August_2016_FSS_v_1_-_12_August_2016.pdf

5.2 Modell nach Messens

Messens et al. (2015) schlagen folgendes Schema – ein Kombination von *stx*-Varianten und Serotypen – zur Beurteilung bei Infektionen mit STEC vor (Tab. 10):

Tab. 10: Einteilung der STEC in Pathogenitätstypen beim Vorliegen von *stx*- sowie *eae*- respektive *aaiC*-, *aggR*-Genen (Messens et al. 2015)*

Group	Genes†	Serogroups	Potential risk‡	
			Diarrhoea	HUS/HC§
I	<i>eae</i> -positive or (<i>aaiC</i> and <i>aggR</i>)-positive	O157, O26, O103, O145, O111, O104	High	High
II	<i>eae</i> -positive or (<i>aaiC</i> and <i>aggR</i>)-positive	Any other	High	Unknown
III	<i>eae</i> -negative and (<i>aaiC</i> plus <i>aggR</i>)-negative	Any other	Unknown	Unknown

* As yet this proposed molecular approach must be regarded as provisional. This is because screening VTEC for the presence of *eae*, *aaiC* and *aggR* is not routinely undertaken by all laboratories reporting data to The European Surveillance System.

† Additional to the presence of *stx* genes. *eae*, Intimin-coding gene; *aaiC*, chromosomally encoded gene encoding secreted protein of EAEC; *aggR*, plasmid-encoded regulator gene.

‡ Needs epidemiological studies for confirmation.

§ HUS, Haemolytic uraemic syndrome; HC, haemorrhagic colitis.

5.3 Modell nach de Boer

De Boer et al. (2015) propagieren folgendes Beurteilungsschema (Tab. 11). Sie propagieren gleichzeitig auch ein entsprechendes Untersuchungsschema.

Tab. 11: Einteilung der STEC in Pathogenitätstypen basierend auf *stx*- und *escV*-Genen nach Anreicherung mittels Brilliant Green Bile (BGB) und PCR Ergebnissen (De Boer et al. 2015)

PT group	Direct PCR <i>stx</i> genes present	Enriched BGB PCR <i>stx</i> genes present	Additional genes ^a	Serogroup(s)	Potential risk	
					Diarrhea	HUS/HC
I	Yes	Yes	<i>escV</i> positive or <i>aggR</i> and/or <i>aat</i> positive	O26, O103, O104, O111, O121, O145, O157	High	High
II	Yes	Yes	<i>escV</i> positive or <i>aggR</i> and/or <i>aat</i> positive	Any other serogroup	High	Moderate
III	Yes	Yes	<i>escV</i> negative and <i>aggR</i> and/or <i>aat</i> negative	Any serogroup	Moderate	Low
IV	Yes	No	NA	NA	NA	NA

^a *escV* gene, marker for presence of the LEE PAI; *aggR* and/or *aat* gene, markers for the presence of the pAA plasmid carried by EAEC; NA, not applicable.

5.4 Modell nach Kooh (ANSES)

Kooh et al. (2018) präsentierten an der FoodMicro 2018 in Berlin ein Beurteilungsschema (Tab. 12) für STEC-Isolate, das sich an den Vorschlag der JEMRA (s. unten) anlehnt.

Tab. 12: Einteilung der STEC in Pathogenitätstypen nach ANSES (Kooh et al. 2018)

Group	Genes	Serogroups	Diarrhoea	HUS/HC
I	<i>stx</i> + <i>eae</i> + or (<i>aaiC</i> and <i>aggR</i>)+	O157, O26, O103, O145, O111, O104, O80	High	High
II	<i>stx</i> + <i>eae</i> + or (<i>aaiC</i> and <i>aggR</i>)+	Any other serotype	High	Potential
III	<i>stx</i> + <i>eae</i> - and (<i>aaiC</i> and <i>aggR</i>)-	Any other serotype	Potential	Potential

5.5 Modell nach JEMRA

Die JEMRA (2018) erläutert in ihrem Bericht ein mögliches Beurteilungsschema (Tab. 13), basierend auf der Stammsisolierung. Dieses verzichtet, im Gegensatz zu den vorangegangenen Schemata, auf eine Serotypisierung und berücksichtigt lediglich die genetischen Marker.

Tab. 13: Einteilung der STEC in Pathogenitätsstufen (Level) nach JEMRA 2018; (D) Diarrhoe, (BD) blutige Diarrhoe, (HUS) hämolytisch-urämisches Syndrom¹

Level	Trait (gene)	Potential for:
1	<i>stx_{2a}</i> + <i>eae</i> or <i>aggR</i>	D/BD/HUS
2	<i>stx_{2d}</i>	D/BD/HUS ²
3	<i>stx_{2c}</i> + <i>eae</i>	D/BD ³
4	<i>stx_{1a}</i> + <i>eae</i>	D/BD ³
5	Other <i>stx</i> subtypes	D [^]

NOTES: 1. depending on host susceptibility or other factors; e.g. antibiotic treatment
 2. association with HUS dependent on *stx_{2d}* variant and strain background.
 3. some subtypes have been reported to cause BD, and on rare occasions HUS

Zu diesem Beurteilungsschema schlägt JEMRA (2018) auch einen Analysenablauf (Abb. 3) vor. Dieser geht von einer Anreicherung aus und identifiziert zur finalen Beurteilung das Stammisolat. Die theoretischen Überlegungen hierzu finden sich im Bericht der FAO/WHO STEC Expert Group 2019.

Das von der JEMRA vorgeschlagene Untersuchungsschema lässt in der Analyse der STEC eine vorläufige Risikobeurteilung nach der Anreicherung zu. Dabei geht JEMRA davon aus, dass alle STEC grundsätzlich als pathogen (Durchfall) zu beurteilen sind. Mit jedem Untersuchungsschritt erfolgt eine Verfeinerung der Risikoeinschätzung. Als höchstes Risiko, die Entwicklung eines HUS, wird der Nachweis von *stx_{2a}* in Kombination mit *eae* oder *aggR* sowie *stx_{2d}* (ohne Nachweis von *eae*) aus Isolaten betrachtet.

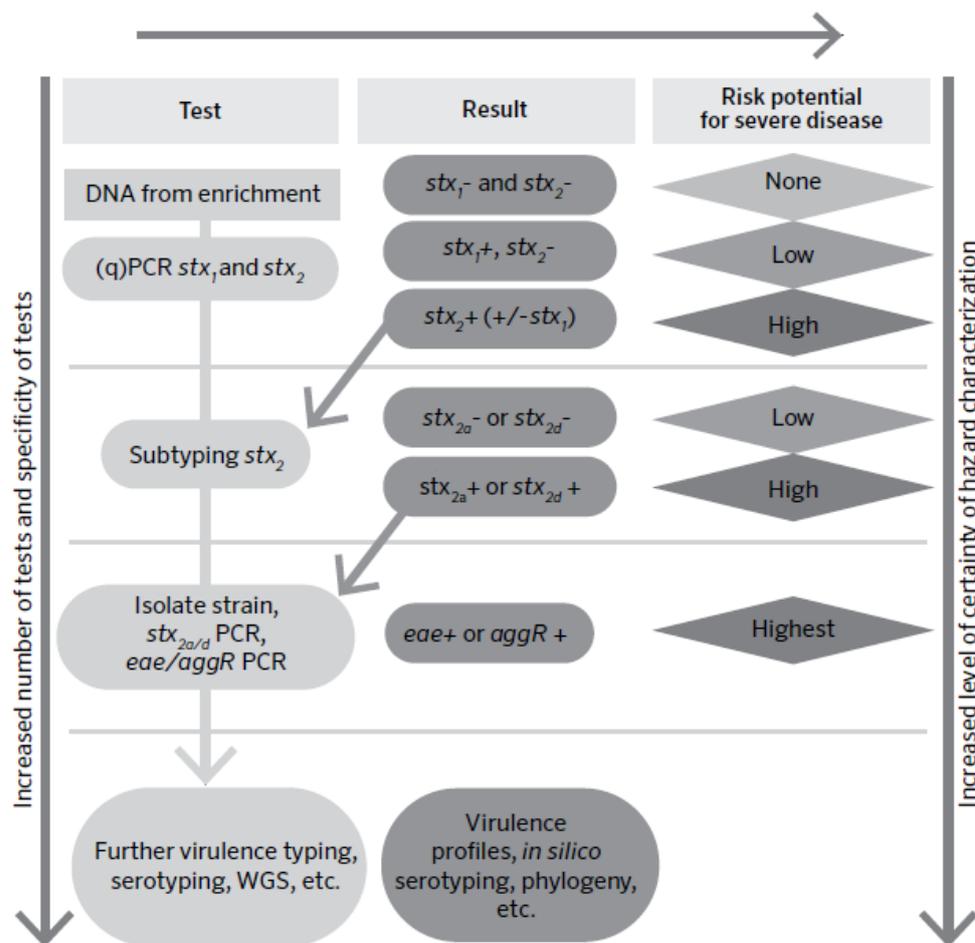


Abb. 3: Von der JEMRA (2018) vorgeschlagenes Untersuchungsschema zur Beurteilung der Pathogenität von STEC

5.6 Modell nach Delannoy, Beutin und Fach

Die drei Autoren (Delannoy et al. 2013) schlagen zwecks Identifikation von EHEC weitere Genmarker vor. Grund dafür ist, dass die verwendeten Genmarker *stx* und *eae* sich auch in nicht-EHEC-Stämmen finden. Um die Spezifität zu erhöhen, werden Genmarker vorgeschlagen, die typischerweise in EHEC, aber kaum in STEC vorkommen. Die Assoziationen von *espK* mit *espV*, *ureD* oder Z2098¹⁰ waren dabei die besten Kombinationen für eine spezifischere und sensitivere Detektion der «Top 7»-EHEC-Stämme (O26:H11, O45:H2, O103:H2, O111:H8, O121:H19, O145:H28, und O157:H7). Die Verwendung dieser Kombinationen ermöglichte eine Detektion von 99,3 % bis 100 % dieser Stämme.

In einer weiteren Studie (Delonny et al. 2013b) wurden die genetischen Marker Z2098 und Z2099 als mögliche Kandidaten für eine sensitivere und spezifischere Detektion von EHEC identifiziert. Diese Genmarker fanden sich dabei auch in Stämmen, die *stx*-positiv aber *eae*-negativ waren; gleichzeitig erlaubt der Nachweis dieser Genmarker auch die Differenzierung von enteropathogenen *E. coli* (EPEC).

Die vorgeschlagenen Genmarker sind molekularbiologisch mit EHEC assoziiert, eine Korrelation mit klinischen Symptomen (z. B. HUS, blutiger Durchfall) fehlt allerdings.

5.7 Modell nach EFSA

Die EFSA (BIOHAZ Panel) hat 2020¹¹ ein Dokument zur Beurteilung der Pathogenität der STEC und deren Risiko für die öffentliche Gesundheit gemäss Mandat¹² aus 2018 veröffentlicht. Das Panel schlussfolgert darin:

“Based on available evidence, it was concluded that all STEC strains are pathogenic in humans, capable of causing at least diarrhoea and that all STEC subtypes may be associated with severe illness. Source attribution analysis, based on ‘strong evidence’ outbreak data in the EU/EEA (2012–2017), suggests that ‘bovine meat and products thereof’, ‘milk and dairy products’, ‘tap water including well water’ and ‘vegetables, fruit and products thereof’ are the main sources of STEC infections in the EU/EEA, but a ranking between these categories cannot be made as the data are insufficient”

6 Schlussfolgerungen

Es gibt zurzeit keine einheitliche, reglementierte Vorgehensweise in der EU, wie mit positiven molekularbiologischen Befunden (Nachweis von *stx*, *eae*) in Lebensmitteln umgegangen werden soll. Grundlagen für Massnahmen finden sich in der EFSA Opinion (EFSA, 2013). Verschiedene Mitgliedstaaten der EU stützen sich darauf.

Basierend auf dem Schema von Karmali (2003) versuchten verschiedene Autoren ein Schema zu erarbeiten, um Pathogenität und vorkommende Gene zu korrelieren. Das BIOHAZ Panel der EFSA (2013) hat dieses ebenfalls zum Anlass genommen, um eine Beurteilung abzugeben (EFSA 2013). Das Panel schlussfolgerte:

«It is not possible to fully define human pathogenic VTEC or identify factors for VTEC that absolutely predict the potential to cause human disease. [...]» (EFSA 2013)

Dies bedeutet, dass eine Gefährdung der Konsumenten/innen auch bei weiteren Virulenzgenkombinationen nicht auszuschliessen ist. Aufgrund dieser Unsicherheiten erscheint die Anwendung des Vorsorgeprinzips (Art. 22 LMG SR 817) gerechtfertigt.

¹⁰ Encoded protein or family Effector: *espK*: Leucin rich repeats; *espV*: AvrA family effector; *ureD*: Urease-associated protein UreD; Z2098: Hypothetical protein.

¹¹EFSA Journal 2020;18(1):5967 <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2020.5967>

¹² STEC pathogenicity and public health risk_Q-2018-00293 / Mandate Number: M-2018-0066
<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/questionLoader?question=EFSA-Q-2018-00293>

Die dargelegten Studien versuchen – basierend auf dem Vorkommen der verschiedenen STEC-Genotypen – ein Risiko für die Konsumenten/innen zu evaluieren. Während nationale Behörden und Fachartikel eine Serotypisierung der Erregerisolate in die Entscheidungsfindung einbeziehen, verzichtet der Vorschlag der JEMRA darauf.

Sie begründet dies wie folgt:

«...In accordance with our existing knowledge of STEC virulence, the potential of a STEC strain to cause severe disease in humans can, independent of the serotype, be categorized based on virulence gene content.» (JEMRA 2018)

Eine abschliessende Beurteilung des Gefahrenpotenzials ist nur beim Vorliegen des Erregerisolates möglich. Ein Nachweis von genetischen Markern (basierend auf PCR-Ergebnissen) alleine hat dagegen hinweisenden Charakter, was vorläufige Massnahmen ermöglicht (Art. 36 LMG). Dies führt zu einem zweistufigen Vorgehen: Molekularbiologische Untersuchungen dienen dem Screening und lassen vorsorgliche Massnahmen zu, wobei ein molekularbiologischer Nachweis von *stx2* bereits auf eine potenzielle Gesundheitsschädlichkeit des Lebensmittels hindeutet. Dies verlangt nach einer weiteren Subtypisierung (*stx2a*, *stx2d*, *stx2c*). Eine weitere Analyse des Stammisolates ist notwendig, um eine abschliessende Beurteilung vornehmen zu können.

7 Empfehlungen

7.1 Untersuchungsschema

Das in Abb. 3 vorgeschlagene Untersuchungsschema ist zu erweitern respektive zu modifizieren, wenn alle in Tab. 13 aufgeführten *stx*-Varianten erfasst werden sollen. Es wird die folgende Vorgehensweise vorgeschlagen:

1. Schritt: Aus der Anreicherung erfolgt die Analyse auf *stx1* und *stx2*.
2. Schritt: Isolation des Stammes.
3. Schritt: Bestätigung von *stx1*, *stx2* sowie Nachweis von *eae* am Isolat; sofern *stx1* und/oder *stx2* positiv: Subtypisierung (z. B. Protokoll nach Scheutz et al. 2012).
4. Schritt: Bestimmung von *aggR* sofern *eae*-negativ (am Isolat). (z. B. *EU RL_Method_05_Rev 1 (2013)*).

Kann in Schritt 2 kein Stamm isoliert werden, so sind die weiteren Analysen (vgl. Schritt 3) aus der Anreicherung durchzuführen; die Resultate sind dann aber mit Vorbehalt zu interpretieren.

Die vorgeschlagene Vorgehensweise dürfte die unterschiedlichen Möglichkeiten in den Kantonen berücksichtigen.

Ist eine Erregerisolation nicht möglich, so ist der Nachweis von *eae* und/oder *aggR* aus der Anreicherung für eine Beurteilung zwingend notwendig. Das weitere Vorgehen richtet sich nach Kap. 7.2.3.

Eine vertiefte Untersuchung von Isolaten (z. B. mittels WGS) ist insbesondere bei Ausbruchsabklärungen vorzunehmen. Zukünftig dürfte die «hazard characterization» direkt auf Sequenzdaten basieren. Erste Artikel hierzu sind bereits publiziert (z. B. Njage et al. 2019).

7.2 Beurteilungsschema

Basierend auf den dargelegten Ausführungen schlägt die Risikobewertung die nachfolgende Beurteilung vor. Diese berücksichtigt die von der JEMRA propagierte Untersuchungsstrategie und versucht dem Gefahrenpotenzial entsprechend vorzugehen. Es ist in der Regel eine Einzelfallbeurteilung vorzunehmen und diejenige Interventionsmassnahme zu wählen, die die Gesundheit der Konsumenten/innen gewährleistet (Prinzip des Gesundheitsschutzes) und dennoch verhältnismässig ist (Prinzip der Verhältnismässigkeit).

Die Beurteilung unterscheidet grundsätzlich zwei Ebenen, namentlich den Umgang mit positiven PCR-Ergebnissen ohne Stammisolate sowie die abschliessende Entscheidung beim Vorliegen von Stammisolaten.

Der Unsicherheit bei der Beurteilung der STEC ist nach dem Vorsorgeprinzip Rechnung zu tragen.

7.2.1 Massnahmen bei positiven PCR-Ergebnissen

Die abschliessenden Entscheidungen basieren grundsätzlich auf der Analyse des lebenden Stammes. Werden aber die Subtypen *stx*_{2a} und *stx*_{2d} mittels PCR nachgewiesen, sind vorsorgliche Massnahmen aufgrund der potenziellen Gefährdung der Konsumenten/innen angezeigt. In Anbetracht der Datenlage, die die Gefährlichkeit von *stx*_{2a}-positiven STEC aufzeigt, muss es für den Vollzug möglich sein, bereits beim Nachweis von *stx*_{2a} (+*eae* oder *aggR*) auch ohne Erregerisolation einen Rückruf eines Lebensmittels zu veranlassen, um zum Schutz der Konsumenten/innen wertvolle Zeit zu gewinnen. Dabei ist zu unterscheiden, ob es sich bei den Produkten um genussfertige oder nicht genussfertige Lebensmittel handelt.

a) Genussfertige Produkte¹³

Nachweis von: *stx*_{2a} (+*eae* oder *aggR*) oder *stx*_{2d}

Beim Nachweis von *stx*_{2a} (+*eae* oder *aggR*) oder *stx*_{2d} aus der Anreicherung sind die Produkte vom Markt zurückzurufen, wenn die Haltbarkeitsfrist eines Produktes die mutmassliche Analysefrist des Erregernachweises unterschreitet. Erlaubt die Haltbarkeitsfrist eines Produktes die weitergehende Analyse, so sind vorsorgliche Massnahmen nach Art. 36 LMG bis zum Vorliegen des definitiven Erregernachweises angezeigt.

Nachweis von *stx*_{2a} (ohne *eae* oder *aggR*) oder *stx*_{2c} + *eae* oder *stx*_{1a} + *eae*

Der Nachweis der aufgeführten Genotypen bei genussfertigen Produkten erfordert eine weitergehende Beurteilung anhand des Erregernachweises. Vorsorgliche Massnahmen nach Art. 36 LMG sind angezeigt.

Bei allen anderen Genotypen erfolgt eine abschliessende Beurteilung – ohne vorsorgliche Massnahmen – erst beim Vorliegen der Ergebnisse des Erregernachweises. Tab. 14 gibt eine Übersicht über die Massnahmen beim Vorkommen der unterschiedlichen Genotypen.

Tab. 14: Beurteilungsschema beim Vorliegen von Resultaten aus der Anreicherung, bei genussfertigen Lebensmitteln

Nr	Genotyp	Haltbarkeitsfrist	Massnahme
1	<i>stx</i> _{2a} (+ <i>eae</i> oder <i>aggR</i>) <i>stx</i> _{2d}	kurz	Rückruf
2	<i>stx</i> _{2a} (+ <i>eae</i> oder <i>aggR</i>) <i>stx</i> _{2d}	lang	Vorsorgliche Massnahmen nach Art. 36 LMG
3	<i>stx</i> _{2a} (ohne <i>eae</i> oder <i>aggR</i>) <i>stx</i> _{2c} + <i>eae</i> <i>stx</i> _{1a} + <i>eae</i>	-	Vorsorgliche Massnahmen nach Art. 36
4	Alle anderen <i>stx</i>	-	Keine Massnahmen, bis Erregernachweis vorhanden

b) Nicht genussfertige Produkte¹⁴:

Beim Nachweis von *stx*_{2a} (+*eae* oder *aggR*) oder *stx*_{2d} aus der Anreicherung sind bei nicht genussfertigen Produkten vorsorgliche Massnahmen nach Art. 36 LMG bis zum Vorliegen des Erregernachweises angezeigt. Bei allen anderen Genotypen erfolgt eine abschliessende Beurteilung erst beim Vorliegen der Ergebnisse des Erregernachweises (Tab. 15).

Tab. 15: Beurteilungsschema beim Vorliegen von Resultaten aus der Anreicherung bei nicht genussfertigen Lebensmitteln

Nr	Genotyp	Massnahme
1	<i>stx</i> _{2a} (+ <i>eae</i> oder <i>aggR</i>) <i>stx</i> _{2d}	Vorsorgliche Massnahmen nach Art. 36 LMG
2	alle anderen <i>stx</i>	Keine Massnahmen bis Erregernachweis vorhanden

¹³ Genussfertige Produkte: Als solche werden Lebensmittel verstanden, die ohne weiteren Prozessschritt, der eine Inaktivierung von STEC beinhalten würde, von den Konsumentinnen und Konsumenten verzehrt werden. Die Definition orientiert sich an der HyV SR 817.024.1.

¹⁴ Als nichtgenussfertige Lebensmittel werden Lebensmittel verstanden, bei denen ein nachfolgender Prozessschritt eine Inaktivierung vorhandener STEC prinzipiell ermöglichen würde.

7.2.2 Massnahmen bei positiven Erregernachweisen

Die abschliessenden Entscheidungen basieren auf der Analyse eines isolierten Stammes.

a) Genussfertige Produkte

Ein hohes Schutzniveau – wie es das LMG SR 817.0 (Art. 22) vorsieht – bedeutet, dass Produkte, bei denen STEC nachgewiesen werden, nicht sicher sind. Genussfertige Produkte sind dann sicher, wenn diese frei sind von pathogenen Mikroorganismen. Produkte, die *E. coli* mit dem Virulenzgen *stx* aufweisen, sind potenziell pathogen und können zu unterschiedlich schweren Erkrankungen führen. Diese hängen allerdings vom entsprechenden Genotypen ab: Tabelle 16 trägt diesem Umstand Rechnung.

Tab. 16: Beurteilungsschema bei Isolaten aus genussfertigen Lebensmitteln

Nr	Genotyp	Beurteilung	Massnahme
1	<i>stx</i> _{2a} (+ <i>eae</i> oder <i>aggR</i>) <i>stx</i> _{2d}	nicht sicher	Rückruf
2	<i>stx</i> _{2a} (ohne <i>eae</i> oder <i>aggR</i>) <i>stx</i> _{2c} + <i>eae</i> <i>stx</i> _{1a} + <i>eae</i>	nicht sicher	Rückruf
3	<i>andere stx</i>	Potenziell unsicher	Einzelfallbeurteilung unter Berücksichtigung des Lebensmittels und des damit zu verpflegenden Zielpublikums.

Beim Vorliegen von STEC-Isolaten mit *stx*-Genotypen, die nicht in Nr. 1 oder 2 (Tab. 16) fallen, sind diese individuell zu beurteilen. Produkte, die spezifisch an YOPI¹⁵ abgegeben werden, sind vom Markt zu nehmen; alle anderen Produkte können, unter Berücksichtigung der Empfängergruppe beziehungsweise der Darreichung, ggf. im Markt belassen werden. Besteht bei einem Produkt keine Klarheit über dessen Verwendung, so ist dieses vorsorglich vom Markt zu nehmen.

Lebensmittel, die in Zusammenhang mit einem Ausbruch stehen (Übereinstimmung von humanen Isolaten mit Isolaten aus Lebensmittelproben), sind in jedem Fall vom Markt zu nehmen.

b) Nicht genussfertige Produkte

Produkte mit STEC, die vor dem Verzehr noch einem weiteren Verarbeitungsschritt unterworfen werden, der STEC nachweislich inaktiviert, können unter bestimmten Auflagen im Markt verbleiben. Nicht im Markt zu halten sind Produkte, die Virulenzgenkombinationen aufweisen, die mit HUS korreliert sind (Tab. 17). Infolge von Kreuzkontaminationen besteht hier beim Konsumenten / bei der Konsumentin die Gefahr einer Infektion mit schwerwiegenden Symptomen.

Tab. 17: Beurteilungsschema bei Isolaten aus nicht genussfertigen Lebensmitteln

Nr	Genotyp	Beurteilung	Massnahme
1	<i>stx</i> _{2a} (+ <i>eae</i> oder <i>aggR</i>) <i>stx</i> _{2d}	nicht sicher	Rückruf
2	<i>stx</i> _{2c} + <i>eae</i> <i>stx</i> _{1a} + <i>eae</i>	potenziell unsicher	Einzelfallbeurteilung unter Berücksichtigung des Lebensmittels und des damit zu verpflegenden Zielpublikums. Verfahren nach Art. 71 Abs. 1 Bst. b HyV.
3	<i>andere stx</i>	potenziell unsicher	keine

Lebensmittel mit STEC-Genotypen, die zu Durchfall – nicht aber zum HUS – führen, sind mit einer guten Küchenhygiene kontrollierbar. Sie sind zwar potenziell unsicher, aber das Risiko ist vergleichbar

¹⁵ YOPI: Bevölkerungsgruppe bestehend aus: Kindern, älteren Menschen, Schwangeren und Immunsupprimierten.

mit anderen Lebensmitteln und Erregern (z. B. rohes Pouletfleisch, *Campylobacter*). Die Risikokommunikation des BLV (z. B. «sicher geniessen»¹⁶) zielt darauf ab, solche Gefahren auf Ebene der individuellen Küchenhygiene zu beherrschen.

7.2.3 Massnahmen bei fehlendem Erregernachweis

Kann kein Stamm isoliert werden, aber die Virulenzmarker sind in unterschiedlichen Kombinationen im Produkt nachgewiesen, so ist von *einer mutmasslichen Kontamination mit STEC* auszugehen und eine Einzelfallprüfung vorzunehmen. Grundsätzlich ist nach den Vorgaben von Kap. 7.2.1 (Massnahmen bei positiven PCR-Ergebnissen) zu verfahren.

Eine weitere Massnahme könnte beispielsweise eine Nachkontrolle darstellen, mit entsprechender Überprüfung der Selbstkontrolle, um Klarheit über das Gefahrenpotenzial zu erhalten.

Es finden sich drei Hauptgründe dafür, dass STEC nicht isoliert werden können: a) der Anteil der STEC im Vergleich zur *E.-coli*-Gesamtpopulation ist zu gering; respektive b) die Begleitflora (bspw. *Proteus* bei Käse) vermag die STEC auf den Isolationsplatten zu überwuchern; oder c) die Begleitflora (bspw. *Enterobacteriaceae* bei Sprossen) ist derart zahlreich, dass eine Isolation einzelner STEC verunmöglicht wird.

Aufgrund der anspruchsvollen Analytik, der möglichen Schwere einer Erkrankung sowie aufgrund der tiefen infektiösen Dosis von STEC und der komplexen Wechselwirkungen zwischen den Bakterien und deren Phagen scheint die Anwendung des Vorsorgeprinzips nach Art. 22 LMG angezeigt.

¹⁶ <https://www.blv.admin.ch/blv/de/home/lebensmittel-und-ernaehrung/lebensmittelsicherheit/krankheitserreger-und-hygiene/hygiene.html>

8 Referenzen

Afset Jan Egil, Guillaume Bruant, Roland Brousseau, Josée Harel, Endre Anderssen, Lars Bevanger, Kåre Bergh: Identification of Virulence Genes Linked with Diarrhea Due to Atypical Enteropathogenic *Escherichia coli* by DNA Microarray Analysis and PCR. *Journal of Clinical Microbiology* Oct 2006, 44 (10) 3703-3711;

Afssa (2003): Bilan des connaissances relatives aux *Escherichia coli* producteurs de Shiga-toxines (STEC). <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-Ra-STEC.pdf> (18.1.2019).

Althaus D, Hofer E, Corti S, Julmi A, Stephan R.: Bacteriological survey of ready-to-eat lettuce, fresh-cut fruit, and sprouts collected from the Swiss market. *J Food Prot.* 2012 Jul;75(7):1338-41. doi: [10.4315/0362-028X.JFP-12-022](https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-12-022). (15.3.2019)

Arbeitsgruppe zu mikrobiologischen Kriterien der Lebensmittelkette; Sitzung vom 12.10.2018; Protokoll der Mission der Schweiz bei der Europäischen Union (nicht öffentlich).

Beutin Lothar, Angelika Miko, Gladys Krause, Karin Pries, Sabine Haby, Katja Steege, Nadine Albrecht: Identification of Human-Pathogenic Strains of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* from Food by a Combination of Serotyping and Molecular Typing of Shiga Toxin Genes. *Appl. Environ. Microbiol.* Jul 2007, 73 (15) 4769-4775; Doi: [10.1128/AEM.00873-07](https://doi.org/10.1128/AEM.00873-07) (19.1.2019)

Boss R., Hummerjohann J. : Characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from flour from Swiss retailers by whole genome sequencing. *J. Food Prot.*, Aug 2019, 82(8) 1398-1404. DOI: [10.4315/0362-028X.JFP-18-593](https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-18-593) (26.03.2020).

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR 2018): Shigatoxin-bildende *E. coli* in Lebensmitteln: Vorhersage des krankmachenden Potenzials der verschiedenen Stämme noch nicht möglich. Stellungnahme Nr. 009/2018 des BfR vom 19. April 2018. DOI [10.17590/20180419-133502](https://doi.org/10.17590/20180419-133502)

BIOHAZ 2013) EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Scientific Opinion on VTEC-serotype and scientific criteria regarding pathogenicity assessment. *EFSA Journal* 2013;11(4):3138. [106 pp.] doi:[10.2903/j.efsa.2013.3138](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3138) (19.1.2019).

BLV 2018: Bericht zur Überwachung von Zoonosen und lebensmittelbedingten Krankheitsausbrüchen; Daten 2017 (Juli 2018). [Link](#) (17.1.2019)

Bruyand et al. 2018: pediatric Hemolytic and Uremic Syndrom related to shiga toxin Producing *Escherichia coli*, an overview of surveillance in France (2007-2016). 10th international Symposium on Shiga Toxin (verotoxin) Producing *Escherichia coli* Infections; May 6th – 9th, 2018. Florence p. 55

Codex Alimentarius (2014): Principles and Guidelines for the conduct of microbiological risk assessment, CAC/GL-30-1999, Adopted 1999. Amendments 2012, 2014. [Link](#) (18.1.2019)

de Boer RF, Ferdous M, Ott A, Scheper HR, Wisselink GJ, Heck ME, Rossen JW, Kooistra-Smid AMD. 2015. Assessing the public health risk of Shiga toxinproducing *Escherichia coli* by use of a rapid diagnostic screening algorithm. *J Clin Microbiol* 53:1588 –1598. doi:[10.1128/JCM.03590-14](https://doi.org/10.1128/JCM.03590-14). (18.1.2019)

Delannoy S., Beutin L., Fach P (2013).: Discrimination of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) from Non-EHEC Strains Based on Detection of Various Combinations of Type III Effector Genes. *Journal of Clinical Microbiology* p. 3257–3262. doi:[10.1128/JCM.01471-13](https://doi.org/10.1128/JCM.01471-13) (19.3.2019)

Delannoy S., Beutin L., Fach P. (2013b): Towards a Molecular Definition of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC): Detection of Genes Located on O Island 57 as Markers To Distinguish EHEC from Closely Related Enteropathogenic *E. coli* Strains. *Journal of Clinical Microbiology* p. 1083–1088. doi:[10.1128/JCM.02864-12](https://doi.org/10.1128/JCM.02864-12) (19.3.2019).

ECDC (2018) Shiga-toxin/verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (STEC/VTEC) infection - Annual Epidemiological Report for 2016; [Bericht](#) (18.1.2019).

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Scientific Opinion on VTEC-seropathotype and scientific criteria regarding pathogenicity assessment. EFSA Journal 2013;11(4):3138. [106 pp.] [doi:10.2903/j.efsa.2013.3138](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3138). (18.1.2019)

Eissenberger Kristina, Doris Moench, David Drissner, Agnes Weiss, Herbert Schmidt, Adherence factors of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 strain Sakai influence its uptake into the roots of *Valerianella locusta* grown in soil, Food Microbiology, Volume 76, 2018, Pages 245-256, <https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.05.016> (18.1.2019).

EU RL_Method_05_Rev 1 (2013): Detection of Enteroaggregative *Escherichia coli* in food by Real Time PCR amplification of the *aggR* and *aaiC* genes; EU Reference Laboratory for *E. coli*, Department of Veterinary Public Health and Food Safety, Unit of Foodborne Zoonoses Istituto Superiore di Sanità. http://old.iss.it/binary/vtec/cont/EU_RL_VTEC_Method_05_Rev_1.pdf

Fantelli K, Stephan R.: Prevalence and characteristics of shigatoxin-producing *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* strains isolated from minced meat in Switzerland. [Int J Food Microbiol. 2001 Oct 22;70\(1-2\):63-9.](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2001.10.001)

FAO/WHO STEC Expert Group (2019): Hazard Identification and Characterization: Criteria for Categorizing Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli* on a Risk Basis. Journal of Food Protection: January 2019, Vol. 82, No. 1, pp. 7-21. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-18-291> (18.1.2019)

Fagan Peter K., Michael A. Hornitzky, Karl A. Bettelheim, Steven P. Djordjevic Detection of Shiga-Like Toxin (*stx1* and *stx2*), Intimin (*eaeA*), and Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) Hemolysin (EHEC *hlyA*) Genes in Animal Feces by Multiplex PCR [Appl. Environ. Microbiol. Feb 1999](https://doi.org/10.1128/AEM.59.2.468-472.1991), 65 (2) 868-872; (18.1.2019).

Fierz Lisa, Nicole Cernela, Elisabeth Hauser, Magdalena Nüesch-Inderbinen and Roger Stephan: Characteristics of Shigatoxin-Producing *Escherichia coli* Strains Isolated during 2010–2014 from Human Infections in Switzerland (2017); Front. Microbiol., 03 August 2017: [doi: 10.3389/fmicb.2017.01471](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01471). (18.1.2018).

Food Standards Agency and Food Standards Scotland: UK Working Policy on Detection of STEC in Food by Official Controls and Food Business Operator Sampling and Testing (2016). Draft UK Working Policy on Detection of STEC in Food, August 2016. [Link](#) (18.1.2019).

Fratamico, Pina M. , Chitrita DebRoy, Yanhong Liu, David S. Needleman, Gian Marco Baranzoni and Peter Feng: Advances in Molecular Serotyping and Subtyping of *Escherichia coli*. [Front Microbiol. 2016](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00644); 7: 644. doi: [10.3389/fmicb.2016.00644](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00644)

Hächler H., Stephan R.: Auffälliger Anstieg der Meldezahlen enterohämorrhagischer *E.coli*-Infektionen über die letzten Monate in der Schweiz: Einfluss neuer Multiplex PCR-Methoden in der Primär-Diagnostik? [BAG Bulletin, 52, 21.12.2015.](https://doi.org/10.1007/s00030-015-0152-1)

Hummerjohann J., Naskova J.: Characteristics of STEC and generic *E.coli* isolated from Swiss raw milk and raw milk cheeses. Poster presentation, 10th International Symposium on Shiga Toxin (verocytotoxin) Producing *Escherichia coli* Infections. May 6th – 9th, 2018 Florence.

JEMRA (2018): Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and food: attribution, characterization, and monitoring. <http://www.fao.org/3/ca0032en/CA0032EN.pdf> (18.1.2019).

JEMRA (2011): FAO/WHO [Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization]. 2011. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in raw beef and beef products: approaches for the provision of scientific advice: meeting report. Microbiological Risk Assessment Series No. 18. Geneva. 126 pp. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44659/9789241548243_eng.pdf?sequence=1 (18.1.2019)

Käppeli U, Hächler H, Giezendanner N, Beutin L, Stephan R.: Human infections with non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, Switzerland, 2000-2009. [Emerg Infect Dis. 2011 Feb;17\(2\):180-5.](https://doi.org/10.3201/eid1702.100909) doi: [10.3201/eid1702.100909](https://doi.org/10.3201/eid1702.100909). (15.3.2019)

Käppeli U, Hächler H, Giezendanner N, Cheasty T, Stephan R.: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 associated with human infections in Switzerland, 2000-2009. *Epidemiol Infect.* 2011 Jul; 139 (7): 1097-104. doi: [10.1017/S0950268810002190](https://doi.org/10.1017/S0950268810002190). Epub 2010 Sep 28. (15.3.2019)

Karmali Mohamed A., Mariola Mascarenhas, Songhai Shen, Kim Ziebell, Shelley Johnson, Richard Reid-Smith, Judith Isaac-Renton, Clifford Clark, Kris Rahn, James B. Kaper: Association of Genomic O Island 122 of *Escherichia coli* EDL 933 with Verocytotoxin-Producing *Escherichia coli* Seropathotypes That Are Linked to Epidemic and/or Serious Disease. *Journal of Clinical Microbiology* Nov 2003, 41 (11) 4930-4940; DOI: [10.1128/JCM.41.11.4930-4940.2003](https://doi.org/10.1128/JCM.41.11.4930-4940.2003) (18.1.2019)

Kindle P, Nüesch-Inderbilen M, Cernela N, Stephan R.: Detection, Isolation, and Characterization of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* in Flour. *J Food Prot.* 2019 Jan;82(1):164-167. doi: [10.4315/0362-028X.JFP-18-256](https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-18-256).

Kooh P., Audiat-Perrini F., Arnich N., Sanaa M. and the Expert Committee (CES) on the Assessment of the biological risks in food: Posterpräsentation P5.158 FoodMicro 2018, Berlin: Risk associated with shigatoxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in Food - Overview of opinions of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health and Safety (ANSES).

Kooistra-Smid et al. (2018): Recommendations for STEC Diagnostics and notifications: the need for including more markers than stx-genes alone. 10th international Symposium on Shiga Toxin (verotoxin) Producing *Escherichia coli* Infections ; May 6th – 9th, 2018. Florence, p. 143.

Messens W., Bolton, D., Frankel, G., Liebana, E., McLauchlin, J., Morabito, S., ... Threlfall, E.(2015): Defining pathogenic verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) from cases of human infection in the European Union, 2007–2010. *Epidemiology and Infection*, 143(8), 1652-1661. doi:[10.1017/S095026881400137X](https://doi.org/10.1017/S095026881400137X) (18.1.2019)

Njage Patrick Murigu Kamau, Pimlapas Leekitcharoenphon, Tine Hald: Improving hazard characterization in microbial risk assessment using next generation sequencing data and machine learning: Predicting clinical outcomes in shigatoxigenic *Escherichia coli*. *International Journal of Food Microbiology* 292 (2019) 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.11.016>.

Rivas M., Chinen I., Miliwebsky E., Masana M.: (2014): Risk Factors for Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*-Associated Human Diseases. *Microbiol Spectr.* 2014 Oct;2(5). (13.3.2019)

Scheutz Flemming, Louise D. Teel, Lothar Beutin, Denis Piérard, Glenn Buvens, Helge Karch, Alexander Mellmann, Alfredo Caprioli, Rosangela Tozzoli, Stefano Morabito, Nancy A. Strockbine, Angela R. Melton-Celsa, Maria Sanchez, Søren Persson, Alison D. O'Brien (2012) : Multicenter Evaluation of a Sequence-Based Protocol for Subtyping Shiga Toxins and Standardizing Stx Nomenclature. *Journal of Clinical Microbiology* Aug 2012, 50 (9) 2951-2963; DOI: [10.1128/JCM.00860-12](https://doi.org/10.1128/JCM.00860-12) (18.1.2019)

Scheutz et al. 2018 Factors associated with development of HUS among Danish STEC-Patients and risk ranking of STEC strains for national guidelines for case management; 10th international Symposium on Shiga Toxin (verotoxin) Producing *Escherichia coli* Infections; May 6th – 9th, 2018. Florence p. 52.

Serrano NS, Zweifel C, Corti S, Stephan R.: Microbiological quality and presence of foodborne pathogens in raw milk cheeses and raw meat products marketed at farm level in Switzerland. *Ital J Food Saf.* 2018 Jul 3;7(2):7337. doi: [10.4081/ijfs.2018.7337](https://doi.org/10.4081/ijfs.2018.7337). eCollection 2018 Jul 3. (15.3.2019)

Stephan R, Schumacher S, Corti S, Krause G, Danuser J, Beutin L.: Prevalence and characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Swiss raw milk cheeses collected at producer level. *J Dairy Sci.* 2008 Jul;91(7):2561-5. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565913 (15.3.2019)

Stephan et al. (2018) Characteristics of shigatoxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from human infections in Switzerland; Poster; 10th international Symposium on Shiga Toxin (verotoxin) Producing *Escherichia coli* Infections ; May 6th – 9th, 2018. Florence, Conference abstracts p. 148.

Zweifel C1, Giezendanner N, Corti S, Krause G, Beutin L, Danuser J, Stephan R. (2010). Characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from Swiss raw milk cheese within a 3-year monitoring program. J. Food Prot. 73:88-91. [[PubMed](#)] (18.1.2019)