



Epidemiologisches Bulletin

25. August 2000 / Nr. 34

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Wichtige Infektionskrankheiten in Deutschland – zur Situation im Jahr 1999
Teil 1: Darminfektionen (Gastroenteritiden) – 2. Folge

Enterohämorrhagische Escherichia-coli-Infektionen (EHEC)

Bereits wenige Stunden nach der Geburt kommt es zu einer Besiedlung des Darms mit *Escherichia coli* (*E. coli*). Diese Darmbakterien werden vom Körper nicht nur toleriert, sondern liefern auch wichtige Stoffwechselprodukte (z. B. für die Blutgerinnung). Jedoch gehören nicht alle *E. coli* zu den harmlosen und nützlichen Mitbewohnern des Menschen. Heute ist bekannt, dass bestimmte Erregerstämme zu Erkrankungen führen können, die von einer harmlosen Reisediarrhoe bis zu dem lebensgefährlichen Krankheitsbild des hämolytisch-urämisches Syndroms (HUS; Definition s. Tab. 1) reichen. Aufgrund von Virulenzfaktoren und hieraus resultierenden Krankheitsmechanismen werden diese eingeteilt in enterotoxische (ETEC), enteropathogene (EPEC), enterohämorrhagische (EHEC), enteroaggregative (EAEC), enteroinvasive (EIEC) und diffus adhärenz (DAEC) *E.-coli*-Pathovaren. Unter den Pathovaren von *E. coli* besitzen die EHEC eine ganz besondere Bedeutung, daher wird ihnen nachfolgend ein selbständiger Bericht gewidmet.

EHEC-Bakterien wurden erstmals 1982 als Ursache des HUS beschrieben. Seitdem wurden in Europa, Japan und den USA Ausbrüche dieser Erreger mit z. T. mehreren hundert Erkrankten bekannt. Bei Ausbrüchen EHEC-bedingter Erkrankungen muss in etwa 5 % der Fälle mit einem HUS gerechnet werden. Bevorzugt sind Kinder im Alter unter 4 Jahren betroffen. Die Schwere dieses Krankheitsbildes wird am Beispiel eines 10 Monate alten Säuglings deutlich, der 1997 im Rahmen eines Ausbruchs im Großraum Hannover an schwerstem HUS mit Bewusstseinsverlust und zerebralen Krampfanfällen erkrankte und beatmungspflichtig wurde (s. a. *Epid. Bull.* 46/97: 319).

Meist erfolgt die Übertragung der Erreger durch Lebensmittel, insbesondere durch Rohmilch und nicht durchgegartes Fleisch- oder rohe Wurstwaren, aber auch in grünem Salat und in nicht pasteurisiertem Apfelwein wurden EHEC-Bakterien nachgewiesen. Die Infektionsdosis von EHEC ist mit 10–100 Keimen sehr niedrig und begünstigt das Risiko einer raschen Ausbreitung von Mensch zu Mensch. Auch die Übertragung durch Kontakt zu Tieren und das Verschlucken von Wasser beim Baden konnten als Infektionswege gezeigt werden. Die Anteile der verschiedenen Infektionswege sind häufig von spezifischen Faktoren wie klimatischen Bedingungen, der Tierhaltung oder den Abläufen in der Lebensmittel herstellenden Industrie (Verarbeitung, Transport) abhängig.

Bisherige Übersichten zum Vorkommen EHEC-bedingter Erkrankungen in Deutschland konnten sich nur auf einige beobachtete Ausbrüche und eine teilweise Erfassung der Morbidität stützen (s. *Epid. Bull.* 46/97: 319–322, 9/98: 56–57, 15/99: 103–104). Seit November 1998 wurde die Meldepflicht nach § 3 Bundes-Seuchengesetz auf das enteropathische HUS und die Infektion durch EHEC ausgedehnt (BGBl I 76, 1998). Die nachfolgende Übersicht über die Meldungen für das Jahr 1999 bietet somit erstmals die Möglichkeit einer bundesweiten Auswertung bezüglich der Erfassung und der Bedeutung dieser Erkrankung in Deutschland:

Im Jahr 1999 wurden 982 EHEC-Meldungen erfasst, 775 Fälle wurden als Erkrankung und 207 Fälle als Ausscheider gemeldet. 321 (32 %) Meldungen, darunter 220 Erkrankungen, stammen aus Bayern, wo für EHEC-Erkrankungen bereits im April 1996 eine landesweite Meldepflicht eingeführt worden war (Bayer. Gesetz- und Verordnungsblatt Nr. 6). Von den 775 Erkrankten war in 635 Fällen Durchfall, in 68 Fällen ein HUS und ein Fall einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) gemeldet worden (Abb. 1). Von den 775 Patienten

Diese Woche 34/2000

Wichtige Infektionskrankheiten
 in Deutschland

Jahresbericht 1999

Teil 1: Darminfektionen (2. Folge)

- ▶ Enterohämorrhagische Escherichia-coli-Infektionen (EHEC)
- ▶ Anhang: Serovare von *E. coli* (neue Bundesländer/Berlin)



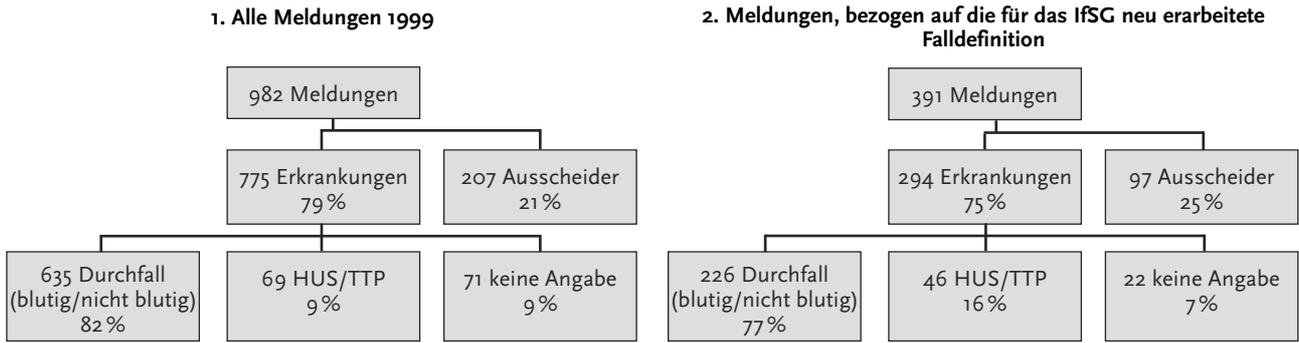


Abb. 1: EHEC-Meldungen gemäß BSeuchG, Deutschland 1999

wurden 10 als Sterbefall gemeldet. Bei 4 der gestorbenen Patienten ist ein HUS gesichert, in den übrigen 6 Fällen waren dem Gesundheitsamt keine näheren Angaben zur Erkrankung bekannt.

Das natürliche Vorkommen von *E.-coli*-Stämmen im Darm erschwert die Isolierung pathogener Varianten. Ein wesentlicher und notwendiger Bestandteil der Diagnostik ist daher der **Nachweis von Shigatoxin** (alte Nomenklatur: Verotoxin; insbesondere **Stx₂**), das einen wichtigen Virulenzfaktor darstellt. Der Toxin-Nachweis erfolgt in der Regel durch einen Screening-Test mittels ELISA. Leider kann es bei der Screening-Methode, insbesondere wenn sie direkt aus dem Stuhl erfolgt, zu einem beträchtlichen Anteil von falsch positiven Ergebnissen kommen, daher wird bei der neuen Falldefinition, die für das Infektionsschutzgesetz (IfSG) Anwendung finden wird, der Erregernachweis und eine Überprüfung des Toxin-Nachweises an dem kulturellen Isolat gefordert (s. Tab. 2). Laboratorien, die über keine weiteren Möglichkeiten zum kulturellen Erregernachweis verfügen, steht daher eine kostenlose Untersuchung des Materials durch das Nationale Referenzzentrum zur Verfügung.

Die höhere diagnostische Spezifität, die in der neuen Falldefinition des IfSG gefordert wird (Tab. 1 bis 3) macht es dringend erforderlich, immer einen Erregernachweis anzustreben, da sonst das Risiko einer deutlichen Untererfassung von Ausscheidern und Erkrankungen durch diesen gefährlichen Erreger besteht.

Dies wird belegt durch Abb. 2, die die der Anzahl EHEC-Meldungen pro Meldewoche, die allein auf einem Nachweis des Shigatoxins beruhen (N=791), den Meldungen, die die neue Falldefinition nach IfSG hinsichtlich des Erregernachweises erfüllen (N=391), gegenüberstellt. Dabei wird deutlich, dass das Ergebnis der Stx-Bestimmung in weniger als der Hälfte der gemeldeten Fälle durch einen Erregernachweis bestätigt wurde.

Die weiteren Auswertungen beziehen sich auf die 391 der 982 Meldungen (40%) im Jahr 1999, die der Falldefinition nach IfSG entsprechen. Hiervon wurden 294 (75%) als Erkrankung gemeldet, 115 (39%) der Erkrankten wurden in einem Krankenhaus behandelt. Wie Abb. 1 zeigt, entspricht der prozentuale Anteil der verschiedenen klinischen Verlaufsformen nach der neuen Falldefinition mit einer Ausnahme dem entsprechenden Anteil an allen Meldungen: Der Anteil von HUS-Erkrankungen ist nach der neuen Falldefinition im Vergleich zu allen gemeldeten Fällen fast verdoppelt. Hieraus kann abgeleitet werden, dass bisher eine differenzierte Diagnostik bevorzugt bei schweren Erkrankungsformen erfolgte.

Studien über die Häufigkeit von Erkrankungen durch EHEC zeigen, dass diese Erreger bevorzugt zu Erkrankungen im Kleinkindesalter und bei älteren Menschen führen. Eine Aufspaltung der Meldungen nach der Altersgruppe zeigt einen deutlichen Häufigkeitsgipfel bei Kindern unter 5 Jahren. Für das Erwachsenenalter nimmt die Häufigkeit der EHEC-Meldungen jedoch kontinuierlich ab (Abb. 3). Diese

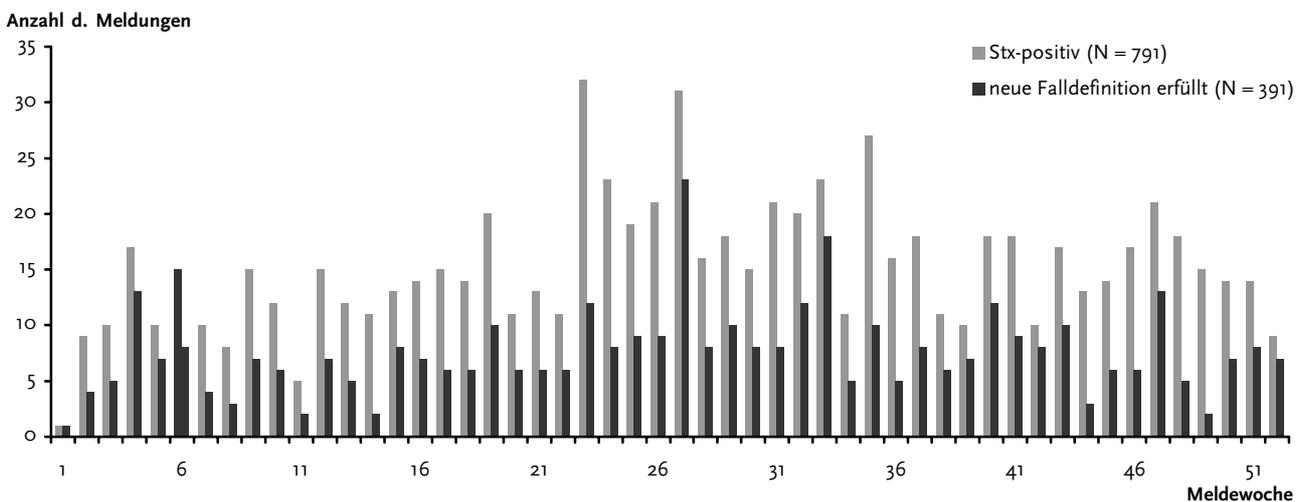


Abb. 2: EHEC-Meldungen gemäß BSeuchG, Deutschland 1999, nach Wochen. EHEC-Infektionen bezogen auf die für das IfSG neu erarbeitete Falldefinition (N=391) im Vergleich zu den Fällen mit Stx-Nachweis (N=791)

Tabelle 1: HUS-Falldefinition nach § 4 Abs. 2 IfSG

Klinisches Bild:

Klinisches Bild vereinbar mit EHEC-Erkrankungen, charakterisiert durch Durchfall (oft blutig), Bauchkrämpfe mit oder ohne einer der folgenden Komplikationen:

- ▶ **Komplettes enteropathisches hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS):**
 - Hämolytische Anämie **und**
 - Thrombopenie **und**
 - Nierenversagen
- ▶ **Inkomplettes enteropathisches HUS:**
 - Nur zwei der oben genannten Krankheitszeichen
- ▶ **Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP):**
 - Komplettes oder inkomplettes HUS und
 - Zerebrale Symptome (z. B. Krampfanfälle)

Tabelle 2: EHEC – Definition des labordiagnostischen Nachweises nach § 4 Abs. 2 IfSG

Labordiagnostischer Nachweis :

- ▶ **Bei EHEC-Erkrankung ohne enteropathischem HUS/TTP:**
 - Erregerisolierung (kulturell) aus Stuhl, ggf. Bestimmung des Serovars **und**
 - Nachweis des Shigatoxins (Stx) (z.B. ELISA) oder des Shigatoxins-Gens (z. B. PCR) aus dem *E.-coli*-Isolat (der alleinige Stx-Nachweis aus der Stuhlanreicherung gilt lediglich als Verdacht, s. Anmerkungen Tab. 3)
- ▶ **Bei enteropathischem HUS/TTP:**
 - Erregerisolierung (kulturell) aus Stuhl **und**
 - Nachweis des Shigatoxins (Stx) (z.B. ELISA) oder des Shigatoxins-Gens (z. B. PCR) aus dem *E.-coli*-Isolat (der alleinige Stx-Nachweis aus der Stuhlanreicherung gilt lediglich als Verdacht, s. Anmerkungen Tab. 3)
 - Falls Erregerisolierung nicht möglich:
 - alleiniger Anti-LPS-IgM-Antikörper-Nachweis (z. B. ELISA, Eastern Blot) **oder**
 - alleiniger Anti-LPS-IgG-Antikörper-Nachweis (4facher Titeranstieg in 2 Proben, z. B. ELISA)

Tabelle 3: Über die zuständige Landesbehörde an das RKI zu übermittelnde Infektion/Erkrankung nach § 4 Abs. 2 IfSG:

- ▶ **Klinisch bestätigte Erkrankung:**
 - Klinisches Bild vereinbar mit EHEC-Erkrankung und komplettem oder inkomplettem enteropathischem HUS ohne labordiagnostischen EHEC-Nachweis nach Ausschluss nichtinfektiöser Ursachen
- ▶ **Klinisch-epidemiologisch bestätigte Erkrankung:**
 - Klinisches Bild vereinbar mit einer EHEC-Erkrankung und Nachweis eines epidemiologischen Zusammenhangs (Hinweis auf gemeinsame Quelle/Exposition wie Lebensmittel, Wasser, infizierte Tiere) mit einer durch labordiagnostischen Nachweis bestätigten Infektion (Inkubationszeit für EHEC ca. 2–8 Tage, für enteropathisches HUS bis zu ca. zwei Wochen nach Beginn des Durchfalls)
- ▶ **Klinisch und durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte Erkrankung:**
 - Klinisches Bild vereinbar mit einer EHEC-Erkrankung und labordiagnostischer Nachweis
- ▶ **Durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte asymptomatische Infektion:**
 - Labordiagnostischer Nachweis bei fehlendem klinischen Bild, soweit nicht bereits als Ausscheider bekannt
- ▶ **Nur durch labordiagnostischen Nachweis bestätigte Infektion**
 - Labordiagnostischer Nachweis vorhanden, Angaben zum klinischen Bild nicht ermittelbar

Anmerkungen: Diese neuen Definitionen geben den Stand vom 24.08.2000 wieder und werden hier vorab veröffentlicht.

Vom Gesundheitsamt wird künftig nach § 6 Abs. 1 Nr. 2 des IfSG der Krankheitsverdacht, definiert als klinisches Bild vereinbar mit EHEC-Erkrankung **ohne** enteropathischen HUS/TTP mit alleinigem Stx-Nachweis aus der Stuhlanreicherung bei negativem kulturellem Nachweis und ohne Nachweis eines epidemiologischen Zusammenhangs, erfasst. Dieser ist jedoch darüber hinaus nicht übermittlungspflichtig.

Einer alleiniger Stx-Nachweis aus der Stuhlanreicherung sollte Veranlassung zur kulturellen Isolierung des Erregers und Stx-Nachweis im *E.-coli*-Isolat sein. Kann der Erreger nicht isoliert werden, so ist ein Fall mit Stx-Nachweis aus der Stuhlanreicherung als klinisch oder klinisch epidemiologisch bestätigte Erkrankung einzuordnen, sofern entsprechende Symptome vorliegen.

Diskrepanz zu den beschriebenen Studienergebnissen legt den Verdacht nahe, dass Durchfallerkrankungen bei Erwachsenen, insbesondere älteren Menschen, seltener einer bakteriologischen Untersuchung auf EHEC zugeführt werden.

In 379 der 391 Fälle (97%) liegen Angaben zur Serogruppe des Erregers vor. In 38 Fällen (10%) war die Serogruppe nicht bestimmbar. Erreger der Serogruppe O157 (34%) machen in Deutschland den Hauptteil der Meldungen aus (Abb. 5 a), gefolgt von O26 (20%), O91 (6%), O145

und O103 (je 4%) sowie O128 und O146 (je 3%). Bei der Übermittlung der Serogruppen finden sich große Unterschiede zwischen den Bundesländern (Abb. 4). So betragen allein die Meldungen aus Bayern etwa 38% der gesamten Meldungen mit ermittelter Serogruppe. Bemerkenswert ist der Vergleich der prozentualen Verteilung der in allen Bundesländern vertretenen Serogruppen zwischen Bayern und den anderen Bundesländern. Für O157 und O26 liegt die Häufigkeit bei der Hälfte der im restlichen Bundesgebiet gefundenen Fälle (Abb. 5b). Darüber hinaus werden

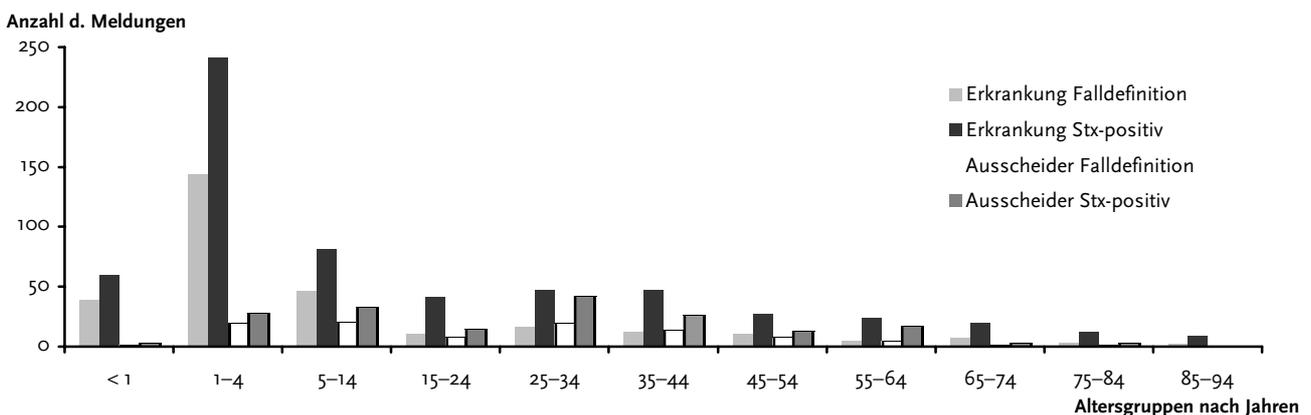


Abb. 3: EHEC-Meldungen gemäß BSeuchG, Deutschland 1999, (N=391) nach Altersgruppen, Manifestation und Stx-Nachweis (es liegen die für das IfSG neu erarbeiteten Falldefinitionen zugrunde)

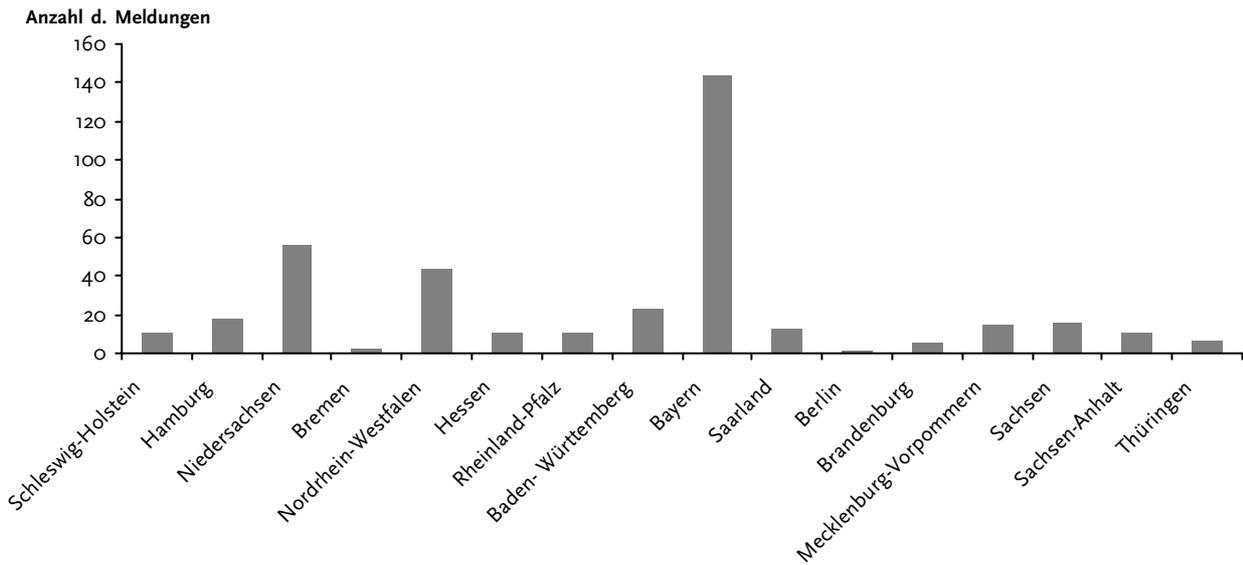


Abb. 4: EHEC-Meldungen gemäß BSeuchG mit ermittelter Serogruppe, Deutschland 1999, nach Bundesländern (N=379)

15 Serogruppen mit insgesamt 24 Isolaten nur in Bayern gemeldet, wobei 8 der Isolate (2%) zur Serogruppe O113 gehören. Auch unter Berücksichtigung des doppelt so hohen Anteils an Ausscheidern – 31% gegenüber 16% in den anderen Bundesländern – sprechen diese Daten dafür, dass in Bayern auch Fälle mit klinisch geringerem Schweregrad einer differenzierten Erregerdiagnostik zugeführt werden.

Schwere Erkrankungsverläufe bzw. Komplikationen wie HUS und thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) mit bestätigtem Erregernachweis, 45 Fälle bzw. 1 Fall, entsprechen 16% der Meldungen, die die Falldefinition erfüllen. Dies entspricht etwa zwei Dritteln aller gemeldeten Fälle von HUS und TTP. Nach der Falldefinition gemäß § 4 Ab. 2 des IfSG werden diese Fälle, jedoch auch Fälle von HUS und TTP ohne Erregernachweis, durch die klinische Meldung erfasst (Tab. 3) werden.

Der Anteil verschiedener Serogruppen beim HUS bestätigt im wesentlichen die aus Studien bekannte Verteilung. In erster Linie finden sich hier Isolate der Serogruppen O157 mit 25% und O26 mit 7% der Fälle. Allerdings wurden 5% der HUS-Fälle in Deutschland 1999 durch EHEC der Serogruppe O145, einer erst kürzlich mit in den Vordergrund gerückten Serogruppe, verursacht.

Aufgrund der o. g. geringen Infektionsdosis besteht bei EHEC ein besonderes Gefährdungspotential für eine rasche Ausbreitung. In 282 (72%) der 391 gemeldeten Fälle erfolgte die Meldung, dass durch das Gesundheitsamt eine familiäre oder sonstige Häufung gefunden wurde. Insgesamt wurde nur in 21 der 391 Meldungen angegeben, dass der Infektionsweg geklärt sei. Eine Isolierung des Erregers aus der vermuteten Ansteckungsquelle gelang jedoch nur in Ausnahmefällen.

Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer raschen Meldung, wie sie in dem ab Januar 2001 in Kraft tretenden IfSG vorgesehen ist. Nur hierdurch kann gewährleistet werden, dass Infektionsketten rechtzeitig erkannt und große Ausbrüche von Erkrankungen und deren Komplikationen vermieden werden. Als ergänzendes Instrument ist hier die Bedeutung des EHEC-Laborsentinel zu erwähnen, das seit Mai 1999 vom BMBF im Rahmen des infektions-epidemiologischen Forschungsnetzwerkes ›Lebensmittelinfektionen in Deutschland‹ gefördert wird. Durch eine molekulare Feintypisierung ist auch eine Erkennung überregionaler Ausbrüche leichter möglich, mit anschließender Überprüfung und evtl. Bestätigung durch klassische infektionsepidemiologische Methoden.

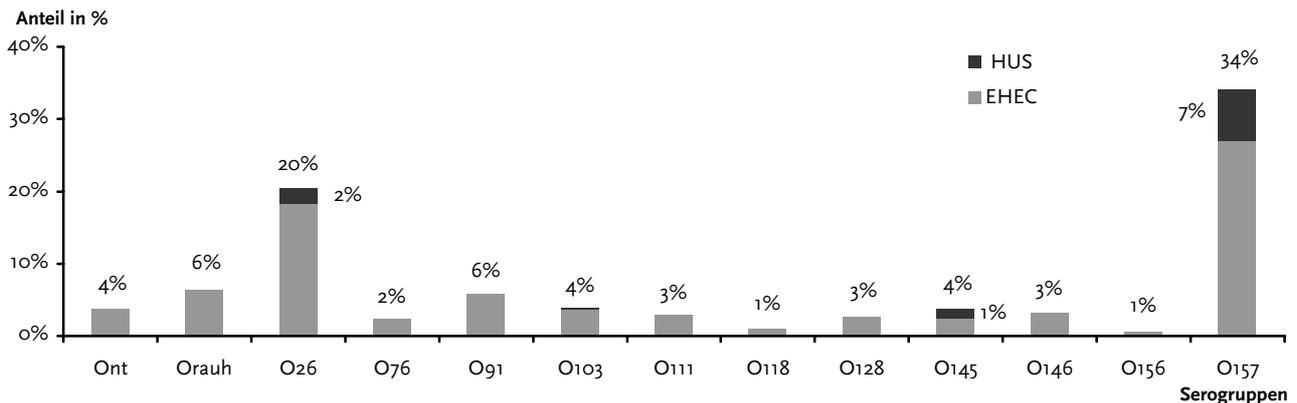


Abb. 5a: EHEC-Meldungen gemäß BSeuchG, Deutschland 1999. Anteile der am häufigsten ermittelten Serogruppen unter Bezug auf die für das IfSG neu erarbeitete Falldefinition (zusätzliche Angaben des Anteils bei HUS)

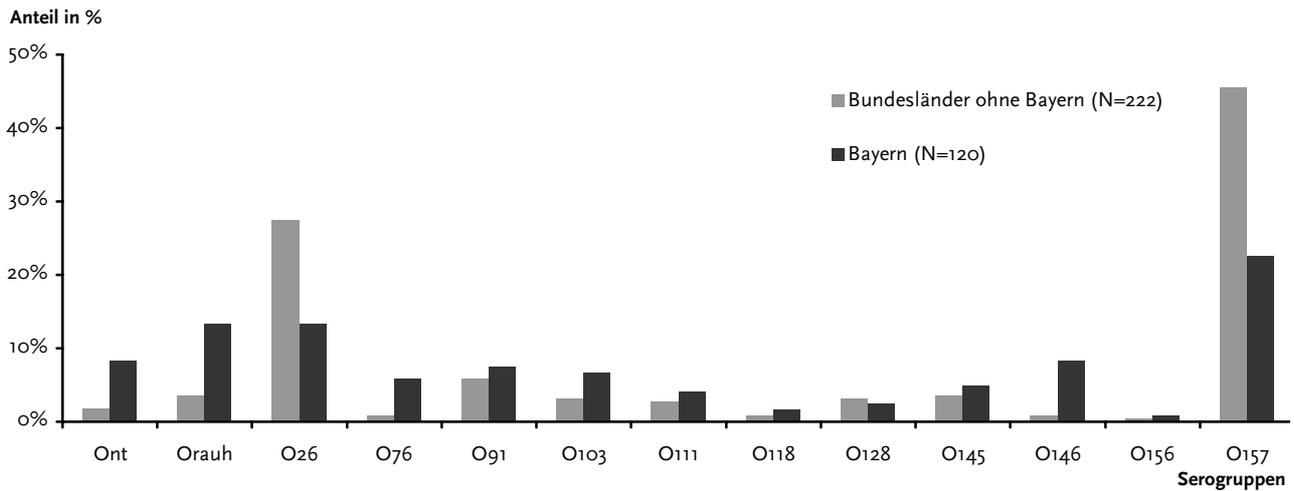


Abb. 5b: EHEC-Meldungen gemäß BSeuchG, Deutschland 1999. Anteile bestimmter Serogruppen, Bayern vs. übrige Bundesländer (es wurden die Serogruppen einbezogen, die in Bayern und den übrigen Bundesländern gemeinsam vorkamen)

Hier wurde über Infektionen des Menschen berichtet. Daten zum Vorkommen von verotoxinbildenden *Escherichia coli* (VTEC) bei verschiedenen Tierspezies in der Umgebung des Menschen und zur Bewertung potenzieller tierischer Reservoirs, die im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV),

insbesondere im Nationalen veterinärmedizinischen Referenzlabor *E. coli* (NRL-EC) vorliegen, blieben hier unberücksichtigt. Eine diesbezügliche ergänzende Publikation ist vorgesehen.

Anhang: Serovare von *Escherichia coli*

Melddaten aus den neuen Bundesländern und Berlin

Ergänzend wird hier noch zur Verteilung der *Escherichia coli*-Serovare (geordnet nach O-Antigenen) auf der Basis von Meldungen aus den neuen Bundesländern und Berlin im Jahre 1999 berichtet. Insgesamt wurden im Jahre 1999 aus den neuen Bundesländern und Berlin 1.831 *E. coli*-Infektionen gemeldet, denen fast ausschließlich manifeste Erkrankungen zugrunde lagen. Pathovare blieben hier unberücksichtigt.

Den gemeldeten Infektionen lagen 27 verschiedene Serovare von *E. coli* zugrunde. Häufigste gemeldete *E. coli*-Serovare im Jahr 1999 waren O26 (333 Fälle), gefolgt von O157, O128, O55 und O124 mit jeweils mehr als 100 Fällen.

Diese fünf Serovare haben damit einen Anteil von rund 47% an allen aus den neuen Bundesländern und Berlin gemeldeten *E. coli*-Serovaren. Die übrigen 22 spezifizierten Serovare haben einen Anteil von insgesamt lediglich 40% (736 Fälle). Der Anteil der »unspezifizierten Serovare« betrug 13% (238 Fälle).

Der vorliegende Bericht zur Situation bei EHEC- und *E. coli*-Infektionen 1999 beruht auf den Melddaten sowie zusätzlichen Angaben zu gemeldeten Erkrankungsfällen aus ausgewählten Bundesländern.

Dank gilt allen, die durch Daten und Befunde zur Surveillance auf diesem Gebiet beigetragen haben. Besonderer Dank gilt den Gesundheitsämtern und den Gesundheitsbehörden der Bundesländer.

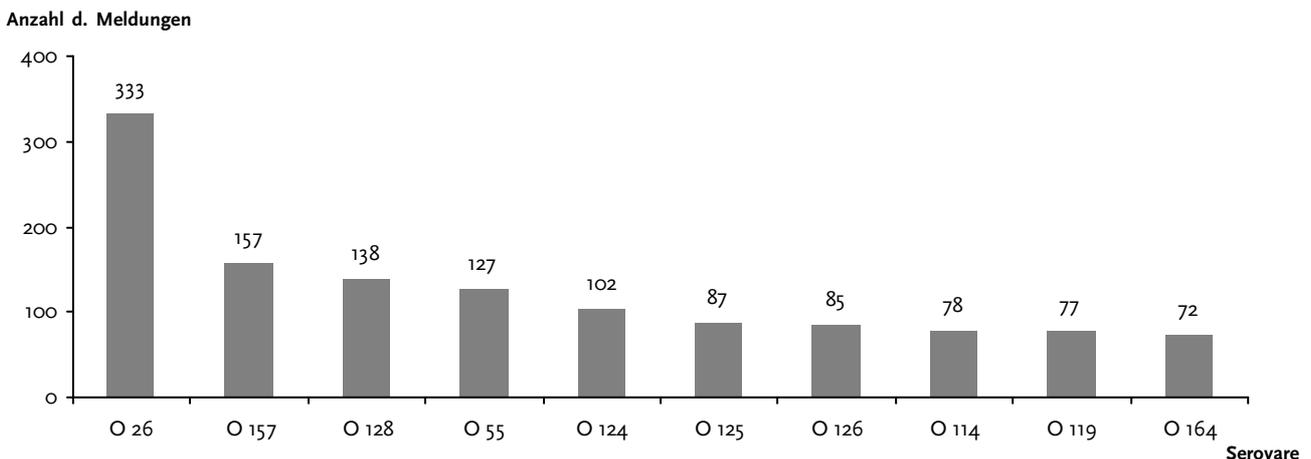


Abb. 6: Serovare von *E. coli*, die am häufigsten gemeldet wurden, nach O-Antigenen: neue Bundesländer und Berlin 1999