

## ÖSTERREICHISCHES REFERENZZENTRUM für EHEC

an der Sektion Hygiene und Medizinische Mikrobiologie  
des Departments für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin  
(Vorstand: o. Univ.-Prof. Dr. M. P. Dierich)

Leiter: A.o.Univ.-Prof. DDr. R. Würzner  
Stellv. Leiter: Dr. med. Dorothea Orth  
Forschungs-Ass.: Dr. rer. nat. Katharina Grif

Schöpfstrasse 41, A-6020 Innsbruck, Österreich  
Tel.: +43 512 9003 70780, Fax.: 0512 9003 73750  
Email: Reinhard.Wuerzner@i-med.ac.at

## Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC)

- Erreger
- Krankheitsbild
- Wie erfolgt die Ansteckung?
- Behandlung
- Kontrollmaßnahmen
- Epidemiologie
- Aufgaben des Referenzzentrums
- Literatur

### Erreger

Die meisten *Escherichia coli* Stämme im menschlichen Darm sind völlig ungefährlich. Bestimmte, selten aber weltweit zunehmend vorkommende *E. coli* Stämme, sogenannte Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC), besitzen die Fähigkeit, ein potentes Gift (Vero- oder Shigatoxin) zu produzieren und können somit schwerste Krankheitsbilder vor allem bei Kleinkindern und älteren Menschen hervorrufen (1).

EHEC sind zumeist bewegliche, gramnegative Stäbchenbakterien und können aufgrund bestimmter Merkmale ihres Bakterienkörpers und ihrer Bakteriengeißeln (O- und H-Antigene) in verschiedene Gruppen (Serovare) eingeteilt werden, z.B. O157:H7, O157:H-. Eine solche Einteilung ist bei der Abklärung von Ausbrüchen von großer Bedeutung (2).

### Krankheitsbild

Nach einer variablen Inkubationszeit von 1-9 (-14; normalerweise 2-4) Tagen verursachen EHEC-Erreger ein breites Spektrum klinischer Symptomatik: von leichtem z.T. wässrigen Durchfall mit oder ohne Übelkeit mit Erbrechen bis zu blutiger Diarrhoe mit Bauchkrämpfen (meist ohne Fieber). Einige infizierte Personen zeigen gar keine klinische Symptomatik (unerkannte Inapparenz; Trägertum ohne Krankheitswert), andere wiederum, insbesondere Kleinkinder und ältere Personen können eine lebensbedrohlich schwere Verlaufsform, das sog. hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) entwickeln.

In ca. 5-10% der Patienten mit einer symptomatischen EHEC-Infektion entwickelt sich unabhängig von der Schwere der vorangegangenen Durchfallserkrankung ein HUS (3), bei älteren Menschen ist oft auch zusätzlich das Nervensystem betroffen. Ist ein Patient an einem HUS erkrankt, kommt es zu akutem Nierenversagen mit hämolytischer Anämie (Zerfall von roten Blutkörperchen und von Blutplättchen) und schweren Verschlüssen kleiner Blutgefäße (thrombotische Mikroangiopathie) und es muss in der Regel eine Blutwäsche (Dialyse) durchgeführt werden. Auch andere Verlaufsformen mit Hautblutungen und neurologischen Störungen (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, TTP) sind möglich.

Bei diesen postinfektiösen Verlaufsformen (HUS, TTP) ist häufig der Erreger nicht mehr im Stuhl nachweisbar, deshalb sollte auch eine serologische Untersuchung auf Antikörper im Blut durchgeführt werden. Die Dauer der Ausscheidung ist sehr variabel (1-3 Wochen) und kann sich bei kleineren Kindern gegebenenfalls über Monate erstrecken.

Leichtere Erkrankungsfälle sind in ein bis zwei Wochen ausgeheilt, andere wiederum tragen eine lebenslange Beeinträchtigung (irreversibler Nierenfunktionsverlust) davon. Ca. 5-10% der HUS-Fälle sind letal, insbesondere im Kindesalter.

## **Wie erfolgt die Ansteckung?**

Die Menge an Bakterien, die man aufnehmen muss, um krank zu werden, scheint bei dieser Erkrankung extrem gering zu sein (sie liegt in etwa bei 100 Bakterien!) und findet beim Verzehr von bestimmten Lebensmitteln, wie ungenügend erhitztem Rindsfaschierten und unpasteurisierter Milch statt. Aber auch andere Lebensmittel, wie Yoghurt, Salami, Käse, rohes Obst oder Gemüse, oder unpasteurisierter Apfelsaft wurden bei Ausbrüchen als Ursache gefunden. Diese Bakterien konnten als Bestandteil der Darmflora von Rindern in ca. 8% nachgewiesen werden, unsachgemäße Schlachtung kann zur Weiterverbreitung der Keime führen. Das Reservoir dieser Erreger findet sich aber auch in anderen Wiederkäuern, z.B. in Rindern, Schafen, Ziegen, aber auch in Wildwiederkäuern (u.a. in Rehen und Hirschen). Seltener Infektionsursachen stellen direkter Kontakt mit Tieren, oder aber die Übertragung innerhalb einer Familie dar. Auch über die Umwelt (z.B. mit Tierkot gedüngte Felder) ist eine Übertragung möglich (4).

## **Behandlung**

Eine antibakterielle Therapie ist nach bisherigem Kenntnisstand nicht angezeigt. Sie kann die Bakterienausscheidung sogar verlängern, u.a. durch die durch Antibiotika freigesetzten Toxine. Auch Durchfallshemmer wie Imodium dürfen nicht gegeben werden. Die Behandlung der Krankheitssymptome von HUS und TTP kann nur intensivmedizinisch-symptomatisch erfolgen.

## **Kontrollmaßnahmen**

Eine Sanierung der Viehbestände wird von der WHO einstweilen als nicht realisierbar angesehen. Für den Verbraucher gelten unverändert Jahrzehnte alte Hygieneregeln:

- Rohe Milch vor Verzehr abkochen oder nur pasteurisierte Milch oder Milchprodukte konsumieren
- Rohes Fleisch (insb. Rinderhackfleisch) vor Verzehr gut durchbraten oder kochen
- Rohes Fleisch nicht mit anderen Lebensmitteln in Kontakt bringen
- Messer, Teller etc, die in Kontakt mit rohem Fleisch gekommen sind, gut spülen
- nur pasteurisierte Obst- und Gemüsesäfte trinken
- Obst und Gemüse gut waschen
- Lebensmittel immer gekühlt lagern und nur kurz der Raumtemperatur aussetzen

und wegen der Gefahr von Schmierinfektionen:

- Hände waschen nach Toilettenbesuch und vor dem Essen
- Hände waschen vor der Zubereitung des Essens und nach dem Bearbeiten von rohem Fleisch
- Hände waschen nach Kontakt zu Tieren oder deren Ausscheidungen
- Kontakte zu Kindern mit Durchfall meiden (insbesondere durch gesunde Kindern).

## Epidemiologie

Im Jahr 2007 wurden am Österreichischen Referenzzentrum für EHEC 394 Proben mittels phänotypischer (ELISA, Resistenztestung, biochemische Testung, Beweglichkeit), serotypischer (O-, H-Serologie), genotypischer (PCR) und molekularbiologisch-epidemiologischer Methode (PFGE) untersucht. Dabei wurden insgesamt 86 kulturell verifizierte EHEC und STEC (shigatoxinbildende *E. coli* ohne *eae*-Gen) aus 85 humanen Proben und 8 serologisch identifizierte EHEC-Erkrankungen nachgewiesen. Insgesamt ist die Zahl der humanen EHEC und STEC Fälle um 60% angestiegen im Vergleich zum Vorjahr. Da wie in den vergangenen Jahren kein größerer EHEC-Ausbruch stattfand (lediglich 3 kleinere Familienaushübrüche mit 4 und in 2 Fällen je 2 Beteiligten - die Isolate gehörten bei 2 Ausbrüchen dem Serotyp O157:H- bzw. O157:H7 an, in einem Fall dem Serotyp O91:H7), ist dieser drastische Anstieg an EHEC-Fällen vermutlich mit einer verbesserten Diagnostik zu erklären. Das Verhältnis von humanen EHEC O157 (24 Isolate und 8 serologisch nachgewiesene Fälle) zu EHEC non-O157 Isolaten war ähnlich wie im Vorjahr (Abb. 1).

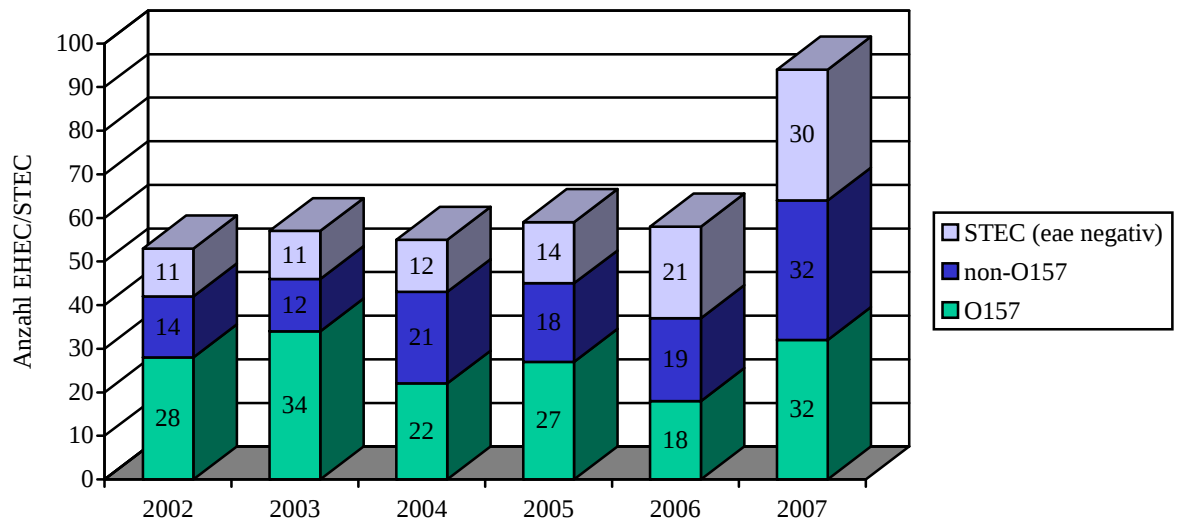
Unter den 93 am Referenzzentrum diagnostizierten humanen EHEC- und STEC-Fällen im Jahr 2007 trat in 16 Fällen ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) als postinfektiöse Komplikation auf; auch hier ist ein deutlicher Anstieg im Vergleich zum Vorjahr zu verzeichnen. Elf der 16 HUS Fälle waren durch O157 verursacht (davon 8 Fälle serologisch diagnostiziert), in zwei HUS Fällen wurde ein O26:H11 als Erreger kulturell identifiziert, in einem Fall O55:H7, in einem Fall Orough:H- und in einem weiteren Fall lag eine Infektion mit einem *eae*-negativen STEC Orough:H21 vor (Abb.2). Für das Kindesalter errechnet sich in Österreich aus 7 kulturell (3 O157, 4 non-O157) sowie 6 „nur serologisch“ verifizierten HUS-Fällen (13 der 16 Fälle) des Jahres 2007 eine Inzidenz von 0,99 HUS-Fällen per 100.000 Kindern im Alter von 0-14 Jahren.

Die monatliche Verteilung an EHEC/STEC-Fällen zeigte erwartungsgemäß wie in den Vorjahren eine Häufung von EHEC/STEC-Fällen in den Sommermonaten bis hinein in den Herbst. Die Altersverteilung zeigte einen Häufigkeitsgipfel im Alter von 0-4 Jahren. Die tatsächliche epidemiologische Situation in Österreich ist schwer einzuschätzen, die Zahl an EHEC/STEC-Fällen in den verschiedenen Bundesländern variierte mitunter beträchtlich. Auffällig ist, dass die Fallzahl in Tirol, dem Sitz des Referenzzentrums, mit 52 verifizierten EHEC/STEC-Fällen, weit über der der anderen Bundesländer liegt (Abb. 3). Der Grund dafür dürfte auch in einem seit 2004 im Department für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin der Medizinischen Universität Innsbruck neu eingeführten EHEC-„Screening“-Programm liegen. Dabei werden in Zusammenarbeit mit dem Österreichischen EHEC-Referenzzentrum alle Durchfallstühle von Kindern unter 7 Jahren mittels eines Toxin-ELISA auf EHEC untersucht. Diese Untersuchungen werden jedoch in der Regel anderswo nicht durchgeführt und in der Tat sind viele Proben aus dem Jahr 2007 über dieses Screening gefunden worden. Diese Beobachtungen weisen also auf eine „Unterdiagnostik“ von EHEC in den anderen Bundesländern hin. Das Referenzzentrum empfiehlt daher – im Einklang mit internationalen Richtlinien - alle Durchfallstühle von Kindern bis 7 Jahren (aufgrund erhöhter HUS Inzidenz in dieser Altersgruppe) auf EHEC mittels Toxin-ELISA zu „screenen“.

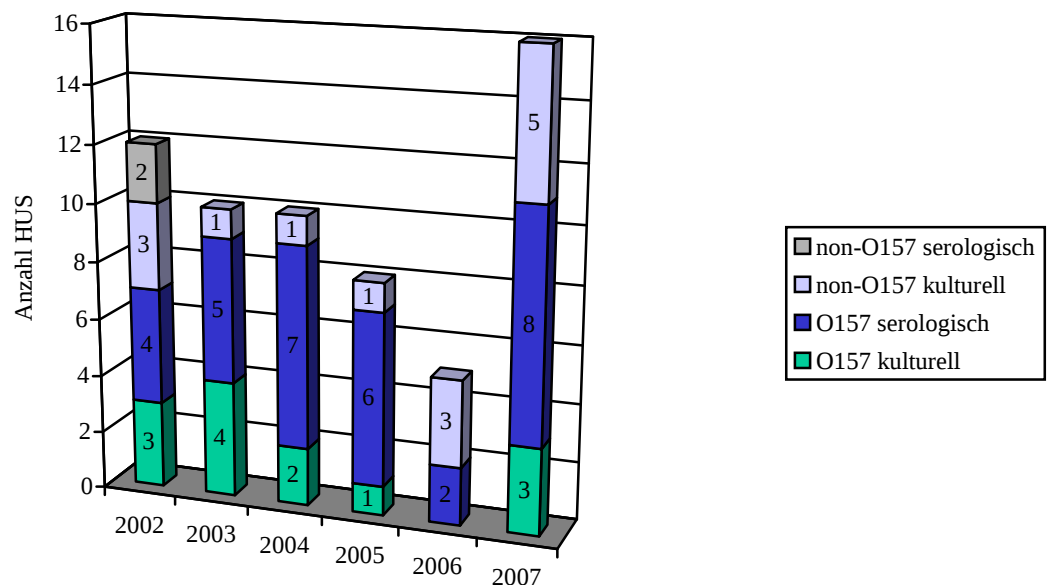
Neben der Routinediagnostik arbeitet das Referenzzentrum wissenschaftlich an verschiedenen Virulenzfaktoren von EHEC, wie z.B. Urease-Prävalenz und Genexpression (5), Telluritresistenz (6), die Serotypenverteilung von „cytolethal distending toxin“ (7), sowie Shigatoxinsubtypen und ihre Bedeutung in der Pathogenese

des HUS (8). Außerdem wurde das häufigere Auftreten seltener Serotypen beschrieben (9) und verschiedene Tests für die EHEC-Diagnostik evaluiert (10). Da einige EHEC-Stämme Sorbit fermentieren können (11) und somit in der klinischen Routinediagnostik oft nicht nachweisbar sind, ist **bei jedem HUS-Verdacht die direkte Einsendung von Stuhl- und Serumproben an das EHEC-Referenzzentrum angezeigt!**

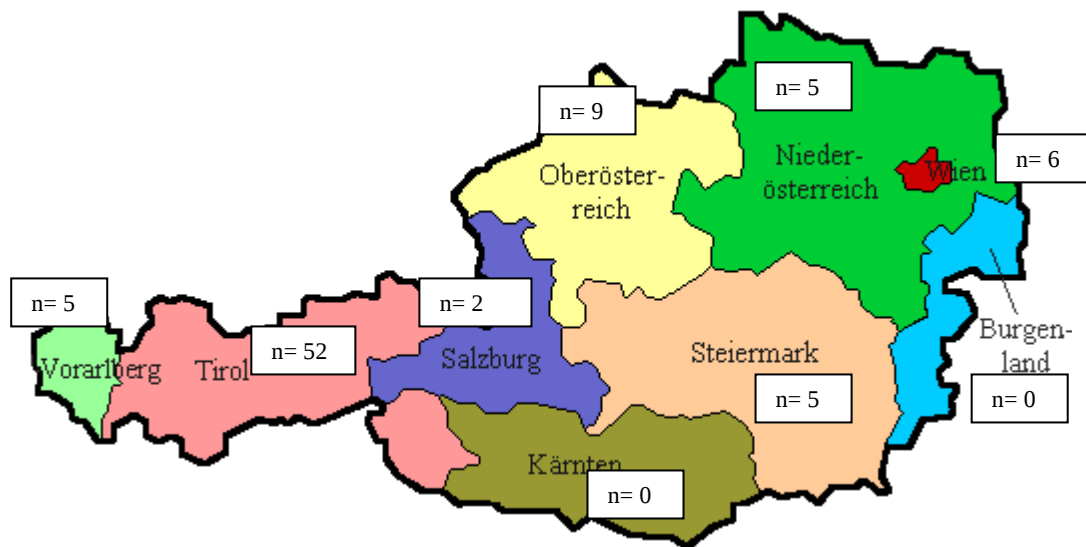
Bei Einsendungen **Begleitschein** bitte nicht vergessen!



**Abb. 1.** Verteilung der am nationalen Referenzzentrum für enterohämorrhagische *Escherichia coli* verifizierten Shigatoxin-bildenden *E. coli* (EHEC O157, non-O157 und LP-STEC (eae negativ)) aus humanen Proben in den Jahren 2002-2007.



**Abb. 2.** Verteilung der der am nationalen Referenzzentrum für enterohämorrhagische *Escherichia coli* kulturell oder serologisch verifizierten HUS-Fälle in den Jahren 2002-2007.



**Abb. 3.** Österreichweite Verteilung der am nationalen Referenzzentrum für EHEC verifizierten EHEC und STEC-Fälle aus humanen Proben im Jahr 2007. In 4 Fällen war die Infektion im Heimatland des betroffenen Ausländers erworben und in weiteren 5 Fällen war die Herkunft des Patienten unbekannt.

## Aufgaben des Referenzzentrums

- Seit dem Jahr 1990 wird gezielt auf EHEC-Bakterien in Stuhlproben untersucht, entsprechende Richtlinien zur mikrobiologischen Diagnostik wurden in Zusammenarbeit mit anderen Labors erarbeitet.
- Das Referenzzentrum für EHEC hat in den Mitteilungen der Sanitätsverwaltung vom März 2000 "Amtsärztliche Maßnahmen bei EHEC-Infektionen" und jährlich, meist im Oktoberheft, die epidemiologischen Daten des Vorjahres veröffentlicht
- Erregerisolierung mit Feintypisierung, letzteres auch von Isolaten aus allen Bundesländern
- Erhebung epidemiologischer Daten zu den Krankheitsfällen und Abklärung von Infektionsketten
- Aufbau einer EHEC-Stammsammlung (Isolate und Seren)
- Zusammenarbeit mit Referenzzentren anderer Länder und ausländischen Institutionen
- Einbindung erhobener Daten in ein europäisches Netzwerk zur Erfassung von Ausbrüchen (Enter-Net)
- Beratung der Ärzte (Vorträge, Publikationen, telefonische Beratung)
- Entwicklung neuer (insbesondere molekularbiologischer) diagnostischer Methoden
- Veröffentlichung wissenschaftlicher Arbeiten.

## Literatur:

1. Orth D, Würzner R (2006): What makes an "enterohemorrhagic *Escherichia coli*"? Clin Infect Dis, 43: 1168-1169.
2. Allerberger F, Friedrich AW, Grif K, Dierich MP, Dornbusch HJ, Mache CJ, Nachbaur E, Freilinger M, Rieck P, Wagner M, Caprioli A, Karch H, Zimmerhackl LB (2003): Hemolytic-uremic syndrome associated with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O26:H infection and consumption of unpasteurized cow's milk. Int J Infect Dis, 7: 42-45.
3. Verweyen HM, Karch H, Allerberger F, Zimmerhackl LB (1999): Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) in pediatric hemolytic-uremic syndrome: a prospective study in Germany and Austria. Infection, 27: 341-347.
4. Grif K, Orth D, Lederer I, Berghold C, Roedl S, Mache CJ, Dierich MP, Würzner R (2005): Importance of environmental transmission of EHEC O157 causing hemolytic uremic syndrome. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 24: 268-271.
5. Orth D, Grif K, Dierich MP, Würzner R (2007): Prevalence, structure and expression of urease genes in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* from humans and the environment. Int J Hyg Environ Health, 209: 513-520.
6. Orth D, Grif K, Dierich MP, Würzner R (2007): Variability in tellurite resistance and the *ter* gene cluster among Shiga toxin-producing *Escherichia coli* from various sources. Res Microbiol, 158: 105-111.
7. Orth D, Grif K, Dierich MP, Würzner R (2006): Cytolethal distending toxins in Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: Alleles, serotype distribution and biological effects. J Med Microbiol, 55: 1487-1492.
8. Orth D, Grif K, Khan AB, Naim A, Dierich MP, Würzner R (2007): Shiga toxin genotype, rather than Shiga toxin amount or cytotoxic activity in vitro predisposes to hemolytic uremic syndrome. Diagn Microbiol Infect Dis, 59: 235-242.
9. Orth D, Grif K, Fisher I, Fruth A, Tschäpe H, Scheutz F, Dierich MP, Würzner R (2006): Emerging Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotypes in Europe: O100:H- and O127:H40. Curr Microbiol, 53: 428-429.
10. Grif K, Orth D, Dierich MP, Würzner R (2007): Comparison of an immunochromatographic rapid test with ELISA and PCR for the detection of Shiga toxins from human stool samples. Diagn Microbiol Infect Dis, 59: 97-99.
11. Orth D, Grif K, Dierich MP, Würzner R (2006): Sorbitol-fermenting Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157: indications for an animal reservoir. Epidemiol Infect, 134: 719-723.

Quelle/Für den Inhalt verantwortlich: Ao.Univ.-Prof.DDr. Reinhard Würzner & Dr. D. Orth  
Ursprüngliche Fassung von Univ.-Prof. Dr. F. Allerberger  
Datum der letzten inhaltlichen Aktualisierung / Revision: März 2008