

Zoonose des Monats – April 2023 Erregersteckbrief *Escherichia coli*/Shigatoxin-bildende *E. coli*

Autoren: Elisabeth Schuh¹, Angelika Fruth², Christian Menge³

¹ Bundesinstitut für Risikobewertung, Abteilung Biologische Sicherheit, Standort Diederisdorfer Weg 1, 12277 Berlin

² Robert Koch-Institut, Bereich Wernigerode, Burgstrasse 37, 38855 Wernigerode

³ Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für molekulare Pathogenese, Naumburger Strasse 96a, 07743 Jena

Weitere Erregersteckbriefe verfügbar unter:

<https://www.zoonosen.net/zoonosenforschung/zoonose-des-monats>

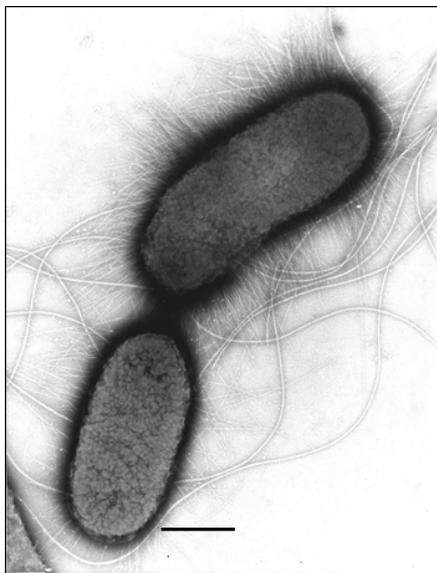


Abbildung: *E. coli* O157 mit Flagellen und long polar fimbriae (lpf); Rasterelektronenmikroskopie, Balken 1 μm (Quelle: Gelderblom, Reissbrodt, RKI)

Beschreibung

Escherichia coli (*E. coli*) sind Gram-negative, nicht sporenbildende, peritrich begeißelte, stäbchenförmige Bakterien von 1,1 μm -1,5 μm Durchmesser und 2 μm - 6 μm Länge. Sie gehören zur Familie der *Enterobacteriaceae* und sind fakultativ anaerob. Sie vermehren sich in einem Temperaturbereich von 7°C - 50 °C mit einer optimalen Wachstumstemperatur von 37°C. Die meisten Stämme der Spezies *Escherichia coli* können Laktose verstoffwechseln, was man sich für die Identifizierung und Isolierung durch Anzucht auf Selektivmedien zu Nutze macht. Insgesamt weist diese Spezies jedoch eine hohe Variabilität im Stoffwechsel auf, die aus der Anpassung an verschiedenste ökologische Nischen resultiert. *E. coli* lassen sich anhand ihrer

Lipopolysaccharidstrukturen auf der Oberfläche (O-Antigene) und der Proteinstruktur ihrer Flagellen (H-Antigene) in sogenannte Serotypen einteilen. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist der Serotyp O157:H7. Zudem bilden einige *E. coli*-Stämme Kapseln aus, die eine Persistenz in unwirtlichen Umgebungen gewährleistet.

E. coli kommen als Kommensale vor, sind aber fakultativ pathogen, das heißt nicht alle, aber bestimmte Stämme können bei Menschen und/oder Tieren teils schwerwiegende Erkrankungen hervorrufen. Hierzu zählen zum einen die Erreger, die ihren Wirkort im Darm haben und zu Durchfallerkrankungen führen wie enteropathogene *E. coli* (EPEC), enterotoxische *E. coli* (ETEC), enteroinvasive *E. coli* (EIEC) und enteroaggregative *E. coli* (EAEC). Zum anderen gibt es die Gruppe der uropathogenen *E. coli* (UPEC), welche Harnwegsinfektionen verursachen und die neonatale Meningitis-verursachenden *E. coli* (NMEC), welche bei Säuglingen zu Gehirnhautentzündung führen. Die wichtigsten Zoonoseerreger dieser Spezies gehören zur Gruppe der Shigatoxin-bildenden *E. coli* (STEC), welche das namensgebende Shigatoxin bilden. Früher war dafür auch der Begriff Verotoxin-bildende *E. coli* (VTEC) gebräuchlich. STEC, die beim Menschen schwerwiegende Erkrankungen auslösen, werden als enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) bezeichnet. Da sich die Differenzierung dieser Gruppe (Pathovar/Pathotyp) durch die nötige Abgrenzung von apathogenen *E. coli*-Stämmen schwierig gestaltet, konzentriert man sich heute in der Diagnostik zuerst auf den Nachweis von Shigatoxin oder Shigatoxin-kodierenden Bereichen aus dem Genom dieser Erreger, den *stx*-Genen. Es gibt aktuell zwei Familien der Shigatoxine (Stx1 und Stx2) mit verschiedenen Subtypen (1a-1d, 2a-2o). Diese Gene kommen bei *E. coli*-Stämmen vor, die zu einem von ca. 200 verschiedenen O-Serotypen gehören können. Toxintyp und Serotyp des Stammes sind in vielfältigen Kombinationen anzutreffen, die sehr unterschiedliche Symptome hervorrufen können. Durch zusätzliche Virulenzfaktoren, können sie Eigenschaften anderer *E. coli* Pathovaren oder auch anderer Erreger aufnehmen, die sie befähigen sich noch effektiver an ihre Umgebung anzupassen.

Den Darm von Schweinen können besondere Stämme kolonisieren, die den Toxintyp Stx2e tragen und die Ödemkrankheit auslösen können (edema disease-causing *E. coli*; EDEC). Diese Stämme sind für den Menschen von geringer Gefahr.

Erstmals entdeckt

E. coli wurden schon 1885 durch den österreichischen Kinderarzt Theodor Escherich aus dem Stuhl eines Kindes isoliert und als „bacterium coli commune“ beschrieben.

Die Gruppe der STEC wurde erstmals 1977 durch Konowalchuk et al. beschrieben und 1982 bei einem lebensmittelbedingtem Ausbruch verursacht durch nicht durcherhitzte Hamburger in den USA international bekannt. Zunächst wurden die Bakterien Verotoxin-bildende *E. coli* (VTEC) genannt, da die Wirkung des von diesen Bakterien gebildeten Toxins in Zellkulturtests mit sogenannten Verozellen (Nierenzellen der grünen Meerkatze) nachgewiesen werden konnte. Da das Toxin in der Struktur sehr stark dem von *Shigella dysenteriae* gebildeten Toxin ähnelt, wurde gleichwertig auch der Name „Shiga-like Toxin“ benutzt. Heutzutage wird vorrangig die Bezeichnung Shigatoxin verwendet und damit von Shigatoxin-bildenden oder Shigatoxin-produzierenden *E. coli* (STEC) gesprochen.

Wo kommt der Erreger vor?

STEC kommen weltweit vor und sind vor allem im Darm und damit auch im Kot von Rindern und anderen Wiederkäuern wie Schaf, Ziege oder Reh zu finden. STEC wurden auch bei vielen anderen Säugetieren (z. B. Schwein, Hund, Pferd, Hase, Katze, Alpaka/Lama, Wasserbüffel), Vögeln (z. B. Huhn, Taube, Truthahn), Insekten (z. B. Fliege, Käfer) und weiteren nachgewiesen.

Untersuchungen weltweit haben gezeigt, dass bis zu 86 % der Rinder STEC mit dem Kot ausscheiden. Daten aus dem Zoonose-Monitoring in Deutschland zeigen Prävalenzen für STEC-positive Tiere von ca. 20 - 25 % bei Mastrindern und -kälbern und ca. 40 % der Wildwiederkäuer (hier Rehwild).

Untersuchte Lebensmittel waren bei etwa 2-3 % der Rindfleisch- und Rohmilchproben und >16 % der Rehfleischproben STEC-positiv. Pflanzliche Lebensmittel wie Pflücksalate, Blattgemüse u. ä.

waren in 1 % der Proben STEC positiv, wohingegen Weizenmehl in 9 % der untersuchten Proben STEC enthielten.

Betroffene Tierspezies, Reservoir

STEC besiedeln den Darm von Wiederkäuern wie Rindern, Schafen, Ziegen aber auch von Wildwiederkäuern wie z. B. Rehen. Rinder können schon im Kälberalter mit geringen Dosen der Erreger infiziert werden. Nach initialer Vermehrung besiedeln STEC die Darmschleimhaut dauerhaft und werden über Monate hinweg ausgeschieden. Grundsätzlich verlaufen Infektionen bei diesen Tieren symptomlos. Nur bei Kälbern können gelegentlich durchfallartige Erscheinungen auftreten, wenn die STEC-Stämme auch über Eigenschaften von EPEC- oder ETEC-Stämmen verfügen. Im Darm erwachsener Tiere verhalten sich STEC wie kommensale Bakterien und werden zwischen den Einzeltieren einer Herde übertragen. In Zeiten geringer Exposition, z.B. während der Weidezeit, kann die Ausscheidung vorübergehend unter die Nachweisgrenze fallen, aber derselbe STEC-Klon kann sich in der Einzelherde über Monate und Jahre erhalten. Die kurzzeitige Ausscheidung hoher Anzahlen an STEC durch einzelne Tiere (definiert als über 10.000 Keime pro Gramm Kot), die sogenannte Superausscheidung, ist die Hauptquelle für die Verunreinigung der Umwelt und die Übertragung der Erreger von einem Tier auf das nächste. Diese Superausscheidungsereignisse bestimmen auch das von Rindern ausgehende Risiko des Menschen sich eine STEC-Infektion zuzuziehen.

Wie kann sich der Mensch infizieren? Gibt es Risikogruppen?

Über den Kot gelangen die Bakterien in die Umwelt und auf diverse Lebensmittel tierischen und pflanzlichen Ursprungs. Auch die direkte Übertragung zwischen Tier und Mensch und von Mensch zu Mensch ist möglich. STEC, die beim Menschen schwerwiegende Erkrankungen auslösen, werden als enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) bezeichnet. Mit Keimzahlen von unter 100 KbE ist die Infektionsdosis vergleichsweise gering.

Als Hauptübertragungsweg für EHEC/STEC gilt kontaminiertes und nicht ausreichend gegartes Rindfleisch und Rohmilch bzw. Rohmilchprodukte. Inzwischen werden die meisten beschriebenen Ausbrüche weltweit jedoch durch pflanzliche Lebensmittel (verzehrfertige Salate, Mehl bzw. Fertigteig) verursacht. Der bisher zahlenmäßig größte EHEC-Ausbruch (Serotyp O157:H7), bei dem 12.680 Personen erkrankten, fand 1996 in Sakai City in Japan statt. Die Personen, hauptsächlich Schulkinder, hatten im Rahmen der Schulspeisung, kontaminierte Rettichsprossen gegessen. 2011 fand in Deutschland der schwerste EHEC-Ausbruch (Serotyp O104:H4) bisher statt, bei dem 3842 Personen erkrankten und 53 Personen starben. Auch hier wurden kontaminierte Sprossen (Bockshornklee) bzw. deren Samen mit dem Ausbruch assoziiert. Die Ursache für die Schwere des Ausbruchs liegt wahrscheinlich in der Tatsache begründet, dass der Auslöser des Ausbruchs ein Hybridstamm war, der sowohl Eigenschaften von enterohämorrhagischen (Shigatoxinbildung) als auch von enteroaggregativen (starke Adhärenz) *E. coli* besaß.

Weiterhin gilt der Kontakt zu Tieren, besonders Paarhufern, wie z. B. beim Besuch auf dem Bauernhof oder im Streichelzoo, als Quelle für eine Infektion.

Besonders gefährdet sind Kinder unter 5 Jahren und immunsupprimierte Personen.

Was für Krankheitssymptome zeigen infizierte Tiere und Menschen?

Die meisten Tiere zeigen keine Krankheitssymptome bei einer STEC-Infektion, auch nicht mit Stämmen, die den Menschen krankmachen können.

Die Ödemkrankheit, die von EHEC verursacht werden kann, ist eine akute, schwere, oft tödliche Krankheit der Ferkel kurz nach dem Absetzen. Die Krankheitserscheinungen werden im Wesentlichen durch das Stx2e ausgelöst, das, vom Darm aufgenommen, im ganzen Körper Schädigungen an den kleinen Blutgefäßen hervorruft. In der Folge entwickeln sich Ödeme in der Unterhaut, der Schleimhaut im Kehlkopfbereich und im Magen. Gefäßschäden im Gehirn ziehen

neurologischen Erscheinungen, wie Bewegungsstörungen und Krampfanfälle bis zum Festliegen nach sich.

Beim Menschen können EHEC/STEC-Infektionen wässrige bis blutige Durchfälle auslösen, die in seltenen Fällen auch in einem Nierenversagen, durch ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) münden können. In Einzelfällen, vor allem bei kleinen Kindern, kann dies zum Tode führen. Es werden durch EHEC/STEC auch mitunter immer wiederkehrende Darmprobleme hervorgerufen und eine lange symptomlose Ausscheidung bewirkt.

Gibt es Medikamente oder einen Impfstoff?

Zum Schutz des Menschen vor den Folgen einer EHEC-Infektion gibt es bis heute trotz zahlreicher Entwicklungsversuche keinen Impfstoff.

Schweine lassen sich mit Impfstoffen, die Antikörper gegen den Toxintyp Stx2e oder gegen Anheftungsfaktoren der Bakterien im Darm erzeugen, vor den Symptomen der Ödemkrankheit schützen.

Wie gut ist das Überwachungssystem für diesen Erreger?

Der öffentliche Gesundheitsdienst (ÖGD) erfasst Erkrankungsfälle mit EHEC/STEC und übermittelt diese gemäß §6 und §7 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) an das Robert Koch-Institut (RKI). Proben dieser Fälle werden in Speziallaboren (Landeslabore, NRZ Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger, KL HUS) subtypisiert und analysiert. Gemäß §13 IfSG wird dort eine molekulare Surveillance durchgeführt, d.h. von diesen Erregern wird das Genom sequenziert und auf Ähnlichkeiten zu Vergleichsproben geprüft. So können sowohl Häufungen (Cluster) als auch neuartige Erreger erkannt und die Erregervielfalt überwacht werden.

Im Lebensmittelbereich gibt es im Rahmen der VO (EG) Nr. 2073/2005 mikrobiologische Kriterien für STEC bezüglich Sprossen, die von den Herstellern eingehalten werden müssen.

Was sind aktuelle Forschungsfragen/ -schwerpunkte?

Eine zentrale Forschungsfrage ist die Verbesserung der Methoden für den Nachweis und die Isolierung der STEC aus den verschiedenen Matrices, da eine Abtrennung zu den nicht-pathogenen *E. coli* sehr aufwendig ist.

Obwohl zunehmend Genominformationen für STEC zur Verfügung stehen, ist es nach wie vor schwierig die Virulenz eines STEC-Stamms aus diesen Daten vorherzusagen und damit potentielle EHEC zu identifizieren. Basierend auf epidemiologischen Daten und nach Einschätzung eines Expertengremiums der WHO und FAO gibt es eine hierarchische Risikocharakterisierung, welche die STEC mit einer genetischen Kombination aus *stx2a* und Adhärenz-assoziierten Faktoren, kodiert durch *eae* oder *aggR*, auf die höchste Stufe stellen. Weitere Forschung wird jedoch benötigt.

Aktuell wird außerdem der Ausbau der genomischen Surveillance über alle Bereiche (Veterinär, Lebensmittel und Human) vorangetrieben, um zukünftig Infektketten schneller identifizieren zu können und Ausbrüche im Idealfall zu verhindern. Außerdem können diese Daten auch genutzt werden um noch unbekannte Reservoirs zu identifizieren, da die Unterschiede in den gefundenen STEC-Typen aus dem Tier und/oder Lebensmittel im Vergleich zu STEC aus dem Humanbereich nach wie vor Fragen aufwirft.

Insbesondere stehen auch pflanzliche Lebensmittel wie Mehl im Fokus um mögliche weitere Übertragungswege von STEC auf den Menschen zu erkennen.

Zudem gilt es die Persistenz unterschiedlich virulenter Stämme in den Reservoirwirten besser zu verstehen, um den Beitrag zum Infektionsgeschehen abschätzen zu können.

Obwohl bei EHEC/STEC bisher selten beschrieben und auf Grund der Anwendung in der Therapie in der Humanmedizin nicht relevant, steht die Resistenzentwicklung insbesondere zu den Reserveantibiotika wie Meropenem und Colistin unter ständiger Beobachtung.

Welche Bekämpfungsstrategien gibt es?

Versuche über die Impfung von Rindern die Ausscheidung von STEC zu reduzieren und damit sowohl die Umweltkontamination als auch den Übertrag in tierische Lebensmittel einzudämmen, haben sich in der Praxis als nicht erfolgreich erwiesen. Derzeit gibt es keine wirksame Strategie zur Bekämpfung der STEC im tierischen Reservoir.

Im Lebensmittel werden STEC durch Erhitzungsverfahren wie Kochen, Braten, Backen und Pasteurisieren wirksam abgetötet. Voraussetzung ist, dass für mindestens zwei Minuten eine Temperatur von 70°C an allen Stellen des Lebensmittels erreicht wird. Gegenüber anderen Umwelteinflüssen, beispielsweise einem sauren Milieu, Kälte, Austrocknung oder hoher Salzkonzentration, sind diese Bakterien jedoch relativ unempfindlich. Auch durch Tiefgefrieren von Lebensmitteln lassen sich STEC nicht abtöten.

Wo liegen zukünftige Herausforderungen?

Herausforderungen für die Diagnostik von STEC aber auch für deren Lebensmittel-rechtliche Bewertung sind z.B. neue Lebensmittelmatrices wie Mehl, neue Verzehrgeohnheiten wie roher Keksteig oder neue Angebotsformen wie Rohmilchtankstellen.

Zudem stellt uns die Plastizität des *E. coli* Genoms, welche zu hochvirulenten und/oder resistenten Stämme führen kann, aber auch die Frage was einen STEC zu einem EHEC macht, immer wieder vor neue Herausforderungen.

Sonstiges

Quellen/Weiterführende Literatur

- Bülte M, Goll, M.: *Escherichia coli* - Eigenschaften, Vorkommen und Präventionsmaßnahmen, vol. 2. Hamburg: Behr's Verlag; 2014.
- BVL: Ergebnisbericht der Task Force EHEC zur Aufklärung des EHEC O104:H4 Krankheitsausbruchs in Deutschland. In: Lebensmittelsicherheit. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Robert Koch Institut (RKI); 2011.
- BVL: Zusammenfassender Bericht über die Ergebnisse der Prävalenzuntersuchungen im Zoonosen-Monitoring der Jahre 2010-2019. In: BVL Report 16.5 Berichte zur Lebensmittelsicherheit. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL); 2022.
- Ewing WH: The genus *Escherichia*. In: Edwards and Ewing's identification of *Enterobacteriaceae*. Edited by Edwards PR, Ewing WH, vol. 4. New York: Elsevier Science Publishing Co. Inc.; 1986: 93-134.
- FAO, WHO: Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and food: attribution, characterization and monitoring. In: Microbiological risk assessment series. Rome: 2018.
- Fruth A, Prager R, Tietze E, Rabsch W, Flieger A: Molecular epidemiological view on Shiga toxin-producing *Escherichia coli* causing human disease in Germany: Diversity, prevalence, and outbreaks. *Int J Med Microbiol* 2015, 305(7):697-704.
- Gyles CL: Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. *J Anim Sci* 2007, 85(13 Suppl):E45-E62.
- Kaper JB, O'Brien AD: Overview and Historical Perspectives. *Microbiol Spectr* 2014, 2(6).
- Karmali MA: Infection by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. *Mol Biotechnol* 2004, 26(2):117-122.
- Orskov F, Orskov I: Serotyping of *Escherichia coli*. In: *Methods in Microbiology*. Edited by Bergan T, vol. 14. London UK: Academic Press Inc.; 1984: 43-112.
- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>
- <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5967>
- https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_EHEC.html
- <https://www.fli.de/de/institute/institut-fuer-molekulare-pathogenese-imp/referenzlabore/nrl-fuer-vtec/>
- https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/ehec___enterohaemorrhagische_escherichia_coli-5233.html