



Sachstandsbericht

EHEC/HUS O104:H4 Ausbruch Deutschland, Mai/Juni 2011

Stand: 30.06.2011

Darstellung und Bewertung der bisherigen epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC/HUS O104:H4 Ausbruch, Mai/Juni 2011

Stand: 30. Juni 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Deskriptive Epidemiologie.....	6
1.1	Aktuelle epidemiologische Situation	6
1.1.1	Melddaten Deutschland	6
1.1.2	Surveillance blutiger Durchfälle.....	10
1.1.3	Fallmeldungen im Ausland (Stand 28.06.2011)	11
1.2	Inkubationszeit	13
1.3	Schätzung des Expositionszeitraumes	14
1.4	Meldeverzug	15
1.5	„Now-Casting“	17
2	Untersuchungen zur Exposition.....	19
2.1	Frühe epidemiologische Studien	19
2.2	Untersuchung eines Satelliten-Ausbruchs in zwei Kantinen eines Frankfurter Unternehmens.....	20
2.3	Rezeptbasierte Restaurant Kohortenstudie	21
2.4	Erkenntnisse aus Fall-Kontroll-Studien zum Verzehr von Sprossen.....	22
2.4.1	Rohkost-Fallkontrollstudie	22
2.5	Untersuchungen von Erkrankungshäufungen (Clustern)	24
2.5.1	Zusammenarbeit mit der Task Force EHEC	24
2.5.2	Kohortenstudien bei ausgewählten Clustern.....	25
3	Bakteriologie des Ausbruchstammes.....	26
3.1	Nachweis und Eigenschaften des Erregers.....	26
3.2	Stand der Laboruntersuchungen am NRZ.....	28
4	Schwerpunkte aktueller und geplanter epidemiologischer Untersuchungen	28
4.1	„Späte Fälle“	28
4.2	Häusliches Umfeld und Ausscheider.....	29
5	Anlagen	30

Einleitung

Seit Anfang Mai 2011 kam es zu einem gehäuften Auftreten des sogenannten hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) und blutigen Diarrhöen im Zusammenhang mit Infektionen durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) des Serotyps O104:H4. Im vorliegenden Bericht werden die Ergebnisse aus der Surveillance, den epidemiologischen Studien und der Mikrobiologie des Robert Koch-Institutes (RKI) dargestellt. Die Beiträge des RKI im Rahmen der Identifizierung von Erkrankungshäufungen und der Rückverfolgung von Lebensmitteln finden sich in einem Bericht der Taskforce EHEC am Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittel (BVL). Der vorliegende Bericht ist als vorläufig zu verstehen, da die epidemiologischen Untersuchungen im In- und Ausland noch andauern. Ergebnisse einzelner statistischer Analysen können im Detail von bereits veröffentlichten oder künftig erstellten Berichten abweichen. Ebenso kann sich die nationale und auch internationale epidemiologische Lage ändern und eine Anpassung der Einschätzung erfordern.

Zusammenfassende Bewertung

Verlauf des Ausbruchsgeschehens (Epidemiologischer Trend)

Das Ausbruchsgeschehen (in Bezug auf den Erkrankungsbeginn) begann soweit bisher feststellbar am 8. Mai 2011 und hatte am 22.5.2011 seinen bisherigen Gipfel. Derzeit kann noch nicht definitiv eingeschätzt werden, ob das Ausbruchsgeschehen, das ganz überwiegend im Zusammenhang mit dem Verzehr von Sprossen aus einem Betrieb A in Niedersachsen stand, abgeschlossen ist. Allerdings deuten verschiedene epidemiologische Kennzahlen darauf hin, dass sich der Ausbruch dem Ende zuneigt. Der Erkrankungsgipfel bezogen auf den Beginn der Durchfallssymptomatik war am 22.5. Seither geht sowohl die Zahl der übermittelten Infektionen durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) als auch die Zahl der Neuerkrankungen am hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS) zurück. Seit 13.6. sind nur noch vereinzelt HUS-Erkrankungen aufgetreten. Das jüngste Erkrankungsdatum ist bei HUS- und EHEC-Erkrankungen der 23.6., das letzte Erkrankungsdatum eines Falles mit Nachweis der Serogruppe O104 ist seit 6 Tagen der 12.6. Aufgrund des Meldeverzugs ist allerdings auch für die darauf folgenden Tage (bezogen auf den Erkrankungsbeginn) noch mit nachträglich gemeldeten, weiteren Fällen und Nachweisen von EHEC O104 zu rechnen.

Durch die erhöhte Aufmerksamkeit und vermehrt durchgeführte Diagnostik ist insbesondere in der Meldekategorie EHEC mit einem noch fortdauernden höheren Niveau von sporadisch auftretenden (nicht zum Ausbruch gehörenden) Fällen zu rechnen als vor dem Ausbruch. Daher wird die Zahl der täglich übermittelten Fälle vermutlich längere Zeit nicht auf das Niveau der aus den Vorjahren zu erwartenden „Hintergrund“-Rate absinken. Insbesondere unter den mit jüngeren Erkrankungsdaten übermittelten HUS-Fällen nimmt jedoch der Anteil der Fälle zu, welche charakteristisch für Hintergrundfälle sind. So sind die seit 1. Juni aufgetretenen Fälle jünger, seltener weiblich als die typischen Fälle des Ausbruchs und ein geringerer Anteil von ihnen (63%) weist eine klare Verbindung nach Norddeutschland auf (zuvor 86%). Es

sind bislang keine Erkrankungshäufungen in Deutschland bekannt geworden, die nach Mitte Juni auftraten und in denen Sprossen das Infektionsvehikel waren.

Die öffentliche Verzehrswarnung von BfR, BVL und RKI bezüglich Sprossen erfolgte am 10.6. Sollten kontaminierte Sprossen nach diesem Datum nicht mehr verzehrt worden sein, wäre unter Berücksichtigung der Inkubationszeit (Median 8 Tage, bei 90% der Patienten weniger als 15 Tage) nach dem 24.6. nur noch mit vereinzelt Neuerkrankungen zu rechnen, die mit dem Verzehr von Sprossen aus dem Betrieb A assoziiert sind. In Zukunft könnten jedoch weitere Neuerkrankungen aufgrund von Sekundärübertragungen oder durch bisher nicht erkannte Quellen auftreten. Es gibt bisher keine epidemiologischen Hinweise auf andere Lebensmittel als Quelle.

Evidenz zu Sprossen als Infektionsvehikel

EHEC Infektionen gehen typischerweise auf die fäkale Verunreinigung von Nahrungsmitteln tierischen oder pflanzlichen Ursprungs zurück, die vor Verzehr nicht ausreichend erhitzt oder gewohnheitsmäßig roh verzehrt werden. Hinweise für Sprossen als verantwortliches Vehikel in diesem Ausbruch in Deutschland kommen aus epidemiologischen Studien des RKI und von den Ermittlungen der Lebensmittelüberwachungsbehörden. Epidemiologische Arbeiten des RKI (z. B. Rezept-basierte Restaurant-Kohortenstudie: relatives Risiko 14,2; 95% KI 2,6 - ∞; alle 31 Fälle der Kohortenstudie durch Sprossenverzehr erklärt) zeigen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Sprossenverzehr und Erkrankungsrisiko. Ermittlungen der Task Force am BVL ergaben, dass 41 von 41 gut dokumentierten und untersuchten Häufungen in sechs Bundesländern durch den Verzehr von Sprossen des Betriebs A in Niedersachsen erklärt werden können.

In der Zusammenschau der bisher vorliegenden Ergebnisse kommt das RKI in Übereinstimmung mit dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und dem BVL zu der Bewertung, dass der durch EHEC O104:H4 verursachte Krankheitsausbruch in Deutschland auf den Verzehr von kontaminierten Sprossen aus dem Betrieb A zurückzuführen ist. Ein kürzlich aus Frankreich berichtetes Ausbruchsgeschehen mit EHEC O104:H4 (Erkrankungsbeginn zwischen 15. und 20. Juni) zeigt einen wahrscheinlichen Zusammenhang mit dem Verzehr von lokal gezogenen Sprossen. Dies legt nahe, dass Sprossen auch unabhängig vom Betrieb A in Niedersachsen, als Infektionsvehikel gewirkt haben könnten und bei eventuell weiteren auftretenden Erkrankungshäufungen im In- und Ausland als Vehikel in Betracht zu ziehen sind.

Schlussfolgerungen für die weitere epidemiologische Überwachung und Empfehlungen

Die Aktivitäten der epidemiologischen Überwachung werden unvermindert fortgesetzt und konzentrieren sich auf die Surveillance (Infektionsschutzgesetz, IfSG) von EHEC und HUS sowie die Notaufnahmen-Surveillance in ausgewählten Krankenhäusern zu blutigen Durchfällen. Weiterhin gilt eine erhöhte Wachsamkeit für das Auftreten von blutigen Durchfallerkrankungen und HUS einschließlich einer raschen Diagnostik (mit Differenzierung bezüglich des Ausbruchsstamms) und Meldung in der ambulanten und stationären Versorgung. Im Rahmen der EHEC- und HUS-Meldepflicht sollen darüber hinaus alle neuen EHEC- und HUS-Erkrankungsfälle, die die Falldefinition erfüllen, basierend auf einem Erhebungsbogen des RKI von den Gesundheitsämtern

(u.a. bezüglich Sprossenverzehr, möglicher Sekundärübertragung) befragt werden, um die Infektionsquelle dieser neu auftretenden Fälle eingrenzen zu können. Diese Aktivitäten sollten aufgrund der langen Inkubationszeit und der unklaren Lage bzgl. eventuell noch vorhandener, aber noch nicht aktiver Infektionsquellen mindestens 2-3 Monate fortgesetzt werden.

Es gilt weiterhin der ausdrückliche Hinweis auf die konsequente Einhaltung persönlicher hygienischer und lebensmittelhygienischer Maßnahmen. Dabei kommt der strikten Einhaltung der Händehygiene (<http://www.bzga.de/?sid=663>) und weiterer Maßnahmen der Standardhygiene eine zentrale Bedeutung zu. Im Haushalt ist generell, aber insbesondere bei Anwesenheit von EHEC-Ausscheidern oder Personen mit Durchfallerkrankungen, die strenge Einhaltung von Hygienemaßnahmen erforderlich. Dies bedeutet, dass insbesondere in Küche und Sanitärbereich äußerste Reinlichkeit geboten ist. Außer durch die direkte Aufnahme von verunreinigten Speisen können die Bakterien auch über die Hand oder verunreinigte Küchenutensilien übertragen werden. Dies ist besonders bedeutsam, wenn die so kontaminierten Speisen anschließend nicht erhitzt werden. Das Risiko kann vermindert werden, wenn Hände und Küchenzubehör vor der Zubereitung von Speisen, insbesondere solchen, die anschließend nicht gekocht werden, gründlich mit Wasser und Seife/Spülmittel gewaschen und sorgfältig abgetrocknet werden. (Die Empfehlungen des BfR finden sich unter: www.bfr.bund.de > A – Z Index > EHEC.) Mit Stuhl oder Erbrochenem kontaminierte Gegenstände, Kleidungsstücke oder Flächen sollten umgehend gewaschen oder gereinigt werden; bei Kontakten damit sollten die im Haushalt üblichen Schutzhandschuhe getragen werden. Empfehlungen unter http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_EHEC.html

1 Deskriptive Epidemiologie

Das RKI wurde am 19.5.2011 von der Hamburger Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz eingeladen, die zuständigen Behörden in der Untersuchung eines Clusters von 3 Erkrankungen an HUS bei Kindern zu unterstützen. Bei Ankunft des RKI-Teams am 20.5. wurde schnell klar, dass ungewöhnlicher Weise auch Erwachsene von HUS betroffen waren und die Fallzahlen schnell weiter stiegen. Eine Ausbruchsuntersuchung wurde eingeleitet.

1.1 Aktuelle epidemiologische Situation

1.1.1 Meldedaten Deutschland

Das elektronische Meldesystem in Deutschland erfasst HUS- und EHEC-Gastroenteritis-Fälle standardisiert seit 2001. Krankheitsverdacht, Erkrankung sowie Tod an HUS sind gemäß §6 IfSG durch den behandelnden Arzt meldepflichtig, EHEC-Nachweise gemäß §7 IfSG durch die Labore, wobei alle Informationen zu den Fällen bei den Gesundheitsämtern zusammengeführt werden (ein Fall ist entweder ein EHEC-Gastroenteritis-Fall ODER ein HUS-Fall). Zusätzlich zu der Routine-Surveillance wurden Gesundheitsämter und Landesstellen am 23.5. in einem InfoBrief gebeten, HUS- und HUS-Verdachtsfälle umgehend nach Eingang der Meldung weiter an das RKI zu übermitteln und spätere Ermittlungsergebnisse zu den Fällen nachzutragen.

Im Gegensatz zu den üblichen Surveillance-Referenzdefinitionen von EHEC-Gastroenteritis (toxinbasierter Labornachweis, Serogruppe optional, und Erkrankung mit Symptomen von Gastroenteritis) und HUS (rein klinische Falldefinition, labordiagnostischer EHEC-Nachweis optional) wurden folgende Einschränkungen vorgenommen: Eingeschlossen werden Fälle mit Erkrankungsbeginn (mit dem typischen Erstsymptom Durchfall) ab dem 1. Mai 2011 (– ein Enddatum ist bislang nicht definiert). Ausgeschlossen werden Fälle mit Nachweisen von EHEC anderer Serogruppen als des Ausbruchstammes (O104 – Details siehe Kapitel 3), sowie EHEC ohne Serogruppen-Information, die als isoliert stx1-positiv übermittelt werden (weil dies nicht den Charakteristika des Ausbruchstammes entspricht). Gegenüber der mit gleichem Datenstand im Lagebericht veröffentlichten EHEC-Fallzahl ergibt sich eine Diskrepanz hinsichtlich hier nicht ausgewerteter asymptomatischer Infektionen.

Bis zum 28.6.2011 wurden 838 Erkrankungen an HUS und 2.764 Fälle von EHEC-Gastroenteritis (ohne Entwicklung von HUS), also insgesamt 3.602 dem Ausbruch zuzurechnende Erkrankungen übermittelt. Unter den HUS-Fällen sind 68% weiblich (EHEC: 59%) und der Altersmedian beträgt 43 Jahre (Spanne von 0 bis 91 Jahren; EHEC: 47 Jahre, Spanne von 0 bis 99 Jahren). Von einer Hospitalisierung ist bei allen HUS-Fällen auszugehen (bei EHEC für 59% übermittelt). Unter den an HUS erkrankten Personen verstarben 30 (3,6%), unter den an EHEC-Gastroenteritis Erkrankten 17 (0,6%).

Abbildung 1 zeigt die epidemiologische Kurve der HUS- und EHEC-Fälle. Beide Kurven steigen ab dem 8.5. stark an, gipfeln um den 22.5., und fallen dann ab. Das jüngste

Erkrankungsdatum ist der 23.6. Inwieweit die Fälle mit Erkrankungsdaten vor dem 8.5. zum Ausbruch gehören, kann noch nicht abschließend beurteilt werden.

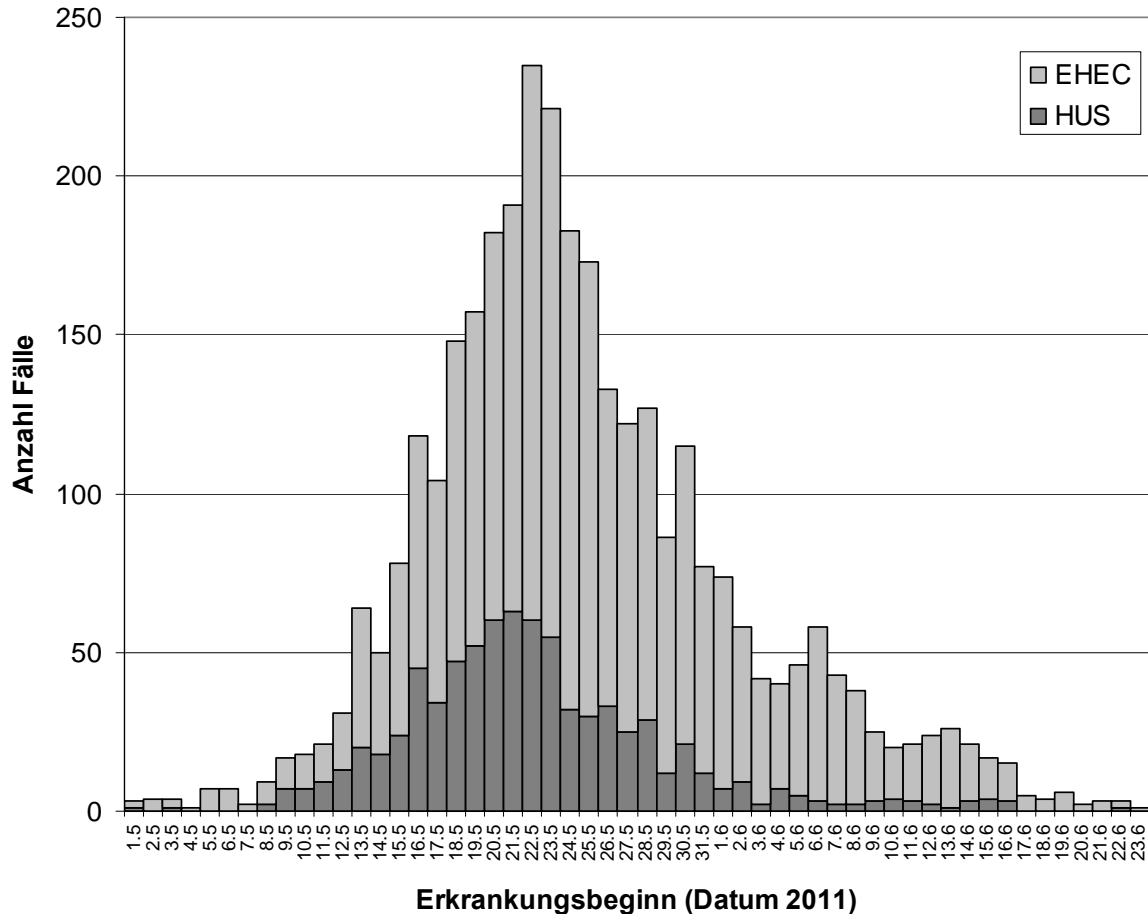


Abbildung 1: Epidemiologische Kurve der HUS- und EHEC-Ausbruchsfälle (Stand: 28.6.2011, 773 HUS- und 2.507 EHEC-Fälle mit bekanntem Erkrankungsbeginn an Durchfall)

Fälle wurden aus allen 16 Bundesländern berichtet, jedoch sind die 5 nördlichsten Bundesländer Hamburg, Schleswig-Holstein, Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und Niedersachsen am stärksten betroffen (HUS-Erkrankungsinzidenzen von 1,8 bis 10,5 Fällen pro 100.000 Einwohnern). Abbildung 2 zeigt die HUS-Erkrankungsinzidenz (Fälle/100.000 Einwohner) pro Landkreis bzw. kreisfreie Stadt, wobei Erkrankte mit Reiseanamnese innerhalb Deutschlands für den Kreis gezählt werden, in dem sie sich wahrscheinlich infiziert haben.

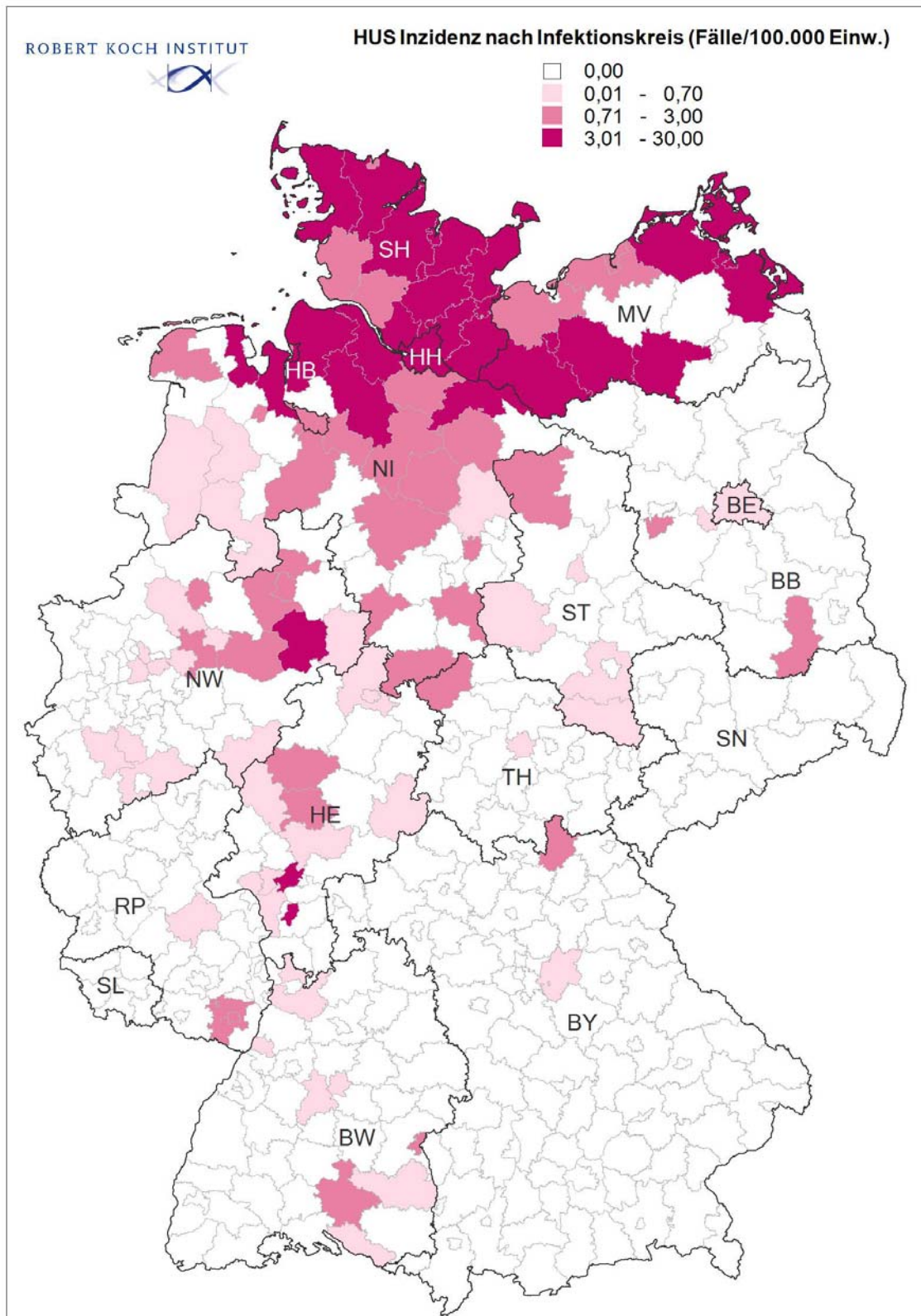


Abbildung 2: Inzidenz von HUS im Ausbruch nach Kreis, in dem die Infektion wahrscheinlich stattgefunden hat (Wohnortkreis, oder bei Reiseanamnese Aufenthaltskreis zum Zeitpunkt der Infektion)

Im Vergleich zu den HUS- und EHEC-Meldedaten früherer Jahre fallen folgende Unterschiede auf:

- Verglichen mit 696 Fällen von HUS, die von 2001 bis 2010 übermittelt wurden, sind die Ausbruchs-HUS-Fälle deutlich älter. Nur 1% der Ausbruchsfälle ist unter 5 Jahre alt, gegenüber 50% der HUS-Fälle der Vorjahre, in denen HUS vornehmlich ein pädiatrisches Problem war.
- Der Anteil der Frauen unter den Ausbruchs-EHEC-Fällen (59%) ist ähnlich deren Anteil unter den volljährigen EHEC-Fällen 2001 bis 2010 (61%). Jedoch ist der Anteil der Frauen unter den Ausbruchs-HUS-Fällen (68%) gegenüber den 63 volljährigen HUS-Fällen aus 2001 bis 2010 (56%) erhöht.

Mikrobiologische Informationen, anhand derer man gegen Ende des Ausbruchs sporadische (nicht-O104)-Fälle klar von den Ausbruchsfällen unterscheiden könnte, liegen bisher nur zu einer geringen Anzahl der Fallübermittlungen vor. Die 61 HUS-Fälle mit späteren Erkrankungsdaten (ab 1.6.) weichen jedoch in verschiedener Hinsicht vom Profil der früheren Ausbruchsfälle ab:

Die späten Fälle sind jünger als die früheren Fälle (Altersmedian 37,5 Jahre gegenüber 43 Jahren), Frauen stellen einen geringeren Anteil (50% der späten vs. 69% der frühen Fälle), und ein kleinerer Anteil von ihnen (63%) ist mit klarer Verbindung nach Norddeutschland (HH, SH, HB, MV, NI) übermittelt im Vergleich zu den frühen Fällen (86%). Da der immer zu erwartende „Hintergrund“ an HUS-Fällen durch sehr junges Lebensalter, ein nahezu ausgeglichenes Geschlechterverhältnis und Wohnorte im gesamten Bundesgebiet charakterisiert ist, sind die beobachteten Verschiebungen kompatibel mit einem zu Ende gehenden Ausbruchsgeschehen, was auch durch die immer kleiner werdenden Zahlen neu übermittelter Fälle angezeigt wird.

Das mit Datenstand 28.6. spätesten bekannte Erkrankungsdatum eines EHEC- oder HUS-Falles mit Nachweis der Serogruppe O104 ist (seit dem 23.6., also seit 6 Tagen unverändert) der 12.6. (Abbildung 3).

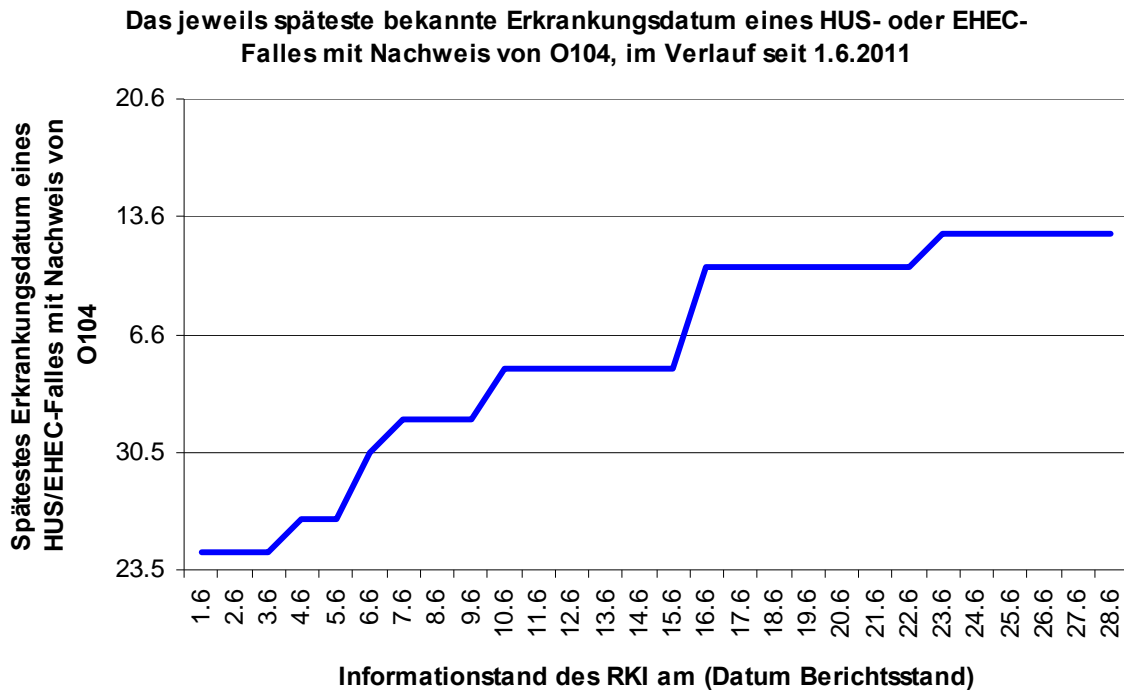


Abbildung 3: Das jeweils späteste bekannte Erkrankungsdatum eines HUS- oder EHEC-Falles mit Nachweis von O104, im Verlauf seit dem 1.6.2011

Bei dem gegenwärtigen Geschehen handelt es sich um den größten HUS/EHEC-Ausbruch, der in Deutschland je beschrieben wurde, und in Bezug auf die Anzahl der übermittelten Fälle von HUS ist er zudem weltweit der größte beschriebene derartige Ausbruch. Für eine weitere ausführliche Beschreibung der Meldedaten siehe auch verschiedene wissenschaftliche Publikationen zum Ausbruch [1,2,3].

1.1.2 Surveillance blutiger Durchfälle

Da blutige Diarrhöen ein häufiges erstes Symptom bei EHEC-Patienten sind, kann in Notaufnahmen der zeitliche Verlauf eines EHEC-Ausbruchs zeitnah eingeschätzt werden. Eine syndromische Surveillance von Patienten mit blutiger Diarrhö wurde in Notaufnahmen von freiwillig teilnehmenden Krankenhäusern am 27. Mai 2011 etabliert.

Teilnehmende Notaufnahmen waren aus allen Bundesländern vertreten, sowohl in vom EHEC-/HUS-Ausbruch vermehrt betroffenen Gebieten (Bremen, Hamburg, Schleswig-Holstein sowie Teilen Niedersachsens (Norden) und Nordrhein-Westfalens

¹ Frank C, Faber M, Askar M, et al. Large and ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany, May 2011. Euro Surveill 2011;16:pii=19878.

² Askar M, Faber M, Frank C, et al. Update on the ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome due to Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) serotype O104, Germany, May 2011. Euro Surveill 2011;16; pii=19883.

³ Frank C, Werber D, Cramer JP, et al. Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing Escherichia coli O104:H4 Outbreak in Germany - Preliminary Report. N Engl J Med 2011.

(Paderborn)) als auch in nicht vermehrt betroffenen Gebieten. Die Datenerfassung beinhaltete die tägliche Gesamtzahl aller in teilnehmenden Notaufnahmen vorstelligen Patienten und die Zahl der Patienten mit blutiger Diarrhö nach Geschlecht und Alter (<20 Jahre, ≥20 Jahre).

Die Daten werden täglich per E-Mail oder Fax an das RKI gesendet. Mit Stand vom 26. Juni haben insgesamt 181 Notaufnahmen an der syndromischen Surveillance teilgenommen; davon befanden sich 27 in vermehrt betroffenen Gebieten. Die Zahl der aktiv teilnehmenden Notaufnahmen war von Tag zu Tag unterschiedlich. Daher können sich Ergebnisse nachträglich ändern, wenn weitere, retrospektive Daten von Notaufnahmen gesendet werden. Zwischen dem 28. Mai und 26. Juni lag der Anteil der Patienten mit blutiger Diarrhö an allen Patienten, die sich in Notaufnahmen in vermehrt betroffenen Gebieten vorstellten, bei 3,3% (882/26.475); dieser Anteil lag bei 0,7% (759/112.512) in nicht vermehrt betroffenen Gebieten. Abbildung 4 zeigt den Anteil von Patienten mit blutiger Diarrhö an allen Patienten sowie die Zahl der teilnehmenden Notaufnahmen in vermehrt betroffenen Gebieten. Frauen waren häufiger von blutiger Diarrhö betroffen als Männer, wobei nach dem 30. Mai ein abnehmender Anteil weiblicher Fälle beobachtet wurde. In der letzten Woche (20.-26.06) lag der Anteil aller Patienten mit blutiger Diarrhö unter den Patienten, die sich in Notaufnahmen in vermehrt betroffenen Gebieten vorstellten, durchschnittlich bei 0,8%.

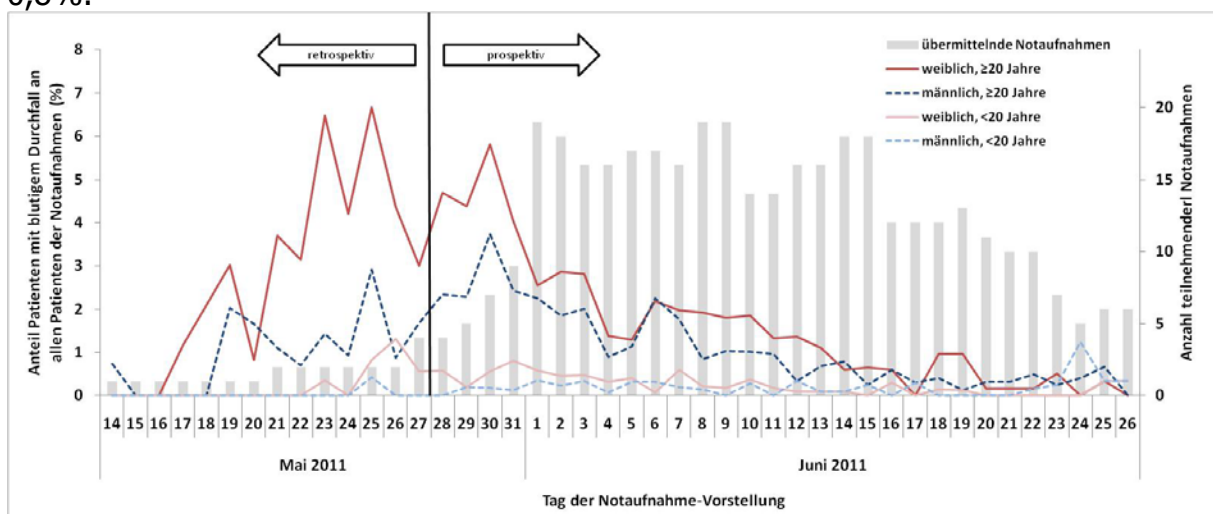


Abbildung 4: Anteil Patienten mit blutiger Diarrhö an allen Patienten, die sich in Notaufnahmen vorstellten, nach Alter und Geschlecht sowie Anzahl teilnehmender Notaufnahmen, in vom EHEC-/HUS-Ausbruch vermehrt betroffenen Gebieten, EHEC-/HUS-Ausbruch, Deutschland, Mai-Juni 2011 (n=1.021)

1.1.3 Fallmeldungen im Ausland (Stand 28.06.2011)

Das französische Public Health Institut INVS berichtet in einer EWRS Meldung vom 24.06.2011 über einen lokalen EHEC O104 Ausbruch. Dieser umfasst 15 Fälle (Erkrankungsbeginn zwischen dem 15. und 20. Juni), die wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Verzehr von in Frankreich gezogenen Sprossen stehen. Dies legt nahe, dass kontaminierte Sprossen als Infektionsvehikel nicht auf Deutschland beschränkt geblieben sind und bei eventuell weiteren auftretenden Erkrankungs-

häufungen im In- und Ausland als Vehikel in Betracht zu ziehen wären. Näheres siehe EFSA/ECDC-Stellungnahme vom 29.6.2011
<http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/110629a.htm>

Am 28. Juni berichteten die schwedischen Behörden von einem Patienten mit einer nachgewiesenen EHEC O104:H4 Infektion in Südschweden, der keinen Aufenthalt in Deutschland hatte, keinen Kontakt zu einem in Deutschland infizierten Fall hatte und bislang keine Verzehr von Sprossen erinnern konnte. Untersuchungen hierzu dauern an.⁴

Neben diesen Fällen sind bislang alle im Ausland aufgetretenen EHEC- oder HUS-Fälle direkt oder indirekt auf einen Aufenthalt in Deutschland zurück zu führen gewesen. (Siehe Tabelle 1)

Tabelle 1: Anzahl Fälle und Todesfälle in Ländern der Europäischen Union (Quelle: ECDC, Stand: 27. Juni 2011 11:00, WHO: Stand: 24. Juni 2011 15:00)

Staaten	EHEC (Todesfälle)	HUS (Todesfälle)
EU		
Dänemark	14 (0)	9 (0)
Frankreich	2 (0) + 3(0)*§	5 (0)*
Griechenland	1 (0)	0 (0)
Großbritannien	3 (0)	3 (0)
Luxemburg	1 (0)	1 (0)
Niederlande	7 (0)	4 (0)
Norwegen	1 (0)	0 (0)
Österreich	4 (0)	1 (0)
Polen	1 (0)	2 (0)
Schweden	33 (0)	18 (1)
Spanien	1 (0)	1 (0)
Tschechische Republik	1 (0)	0 (0)
Summe EU	72 (0)	39 (1)
Nicht-EU		
Kanada	1 (0)	0 (0)
Schweiz	5 (0)	0 (0)
USA	2 (0)	4 (1)
Summe Nicht-EU	8 (0)	4 (1)
Summe alle	80 (0)	43 (2)

*im Zshg. mit dem Ausbruch in Bordeaux (nur 8 der 15 Fälle sind angegeben)

§Verdachtsfälle

⁴

http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/2011June29_RA_JOINT_EFSA_STEC_France.pdf

1.2 Inkubationszeit

Im Verlauf der Ausbruchsuntersuchung ergaben sich Hinweise auf eine verlängerte Inkubationszeit für Infektionen mit dem Ausbruchsstamm (im Vergleich zu Angaben in der Literatur und Erfahrungen bei vorangegangenen Ausbruchsuntersuchungen). Die Kenntnis der Inkubationszeit ist für epidemiologische Untersuchungen von zentraler Bedeutung (z.B. um bei Befragungen von Patienten den korrekten Expositionszeitraum zu berücksichtigen). Anhand von bekanntem Expositionszeitraum bei ausgewählten Fällen und dem Erkrankungsdatum wurde die Inkubationszeit für den Ausbruchsstamm geschätzt.

In diese Schätzung wurden ausschließlich Fälle mit bekanntem Erkrankungsdatum einbezogen, deren vermutlicher Expositionszeitraum maximal 2 Tage betrug. Ausgeschlossen wurden Fälle, deren Wohnort und vermutlicher Expositionsort gleich waren bzw. deren Wohnort und vermutlicher Expositionsort im Ausbruchsgebiet liegen. Die analysierten Daten stammen aus dem gesetzlichen Meldesystem, aus Restaurant-Clustern und von ausländischen Fällen.

Die Inkubationszeit wurde für 73 Fälle geschätzt, die daraus entstandene Wahrscheinlichkeitsfunktion ist in der Abbildung 5 dargestellt. Der Median der Inkubationszeit beträgt 8 Tage. Insgesamt 38 (52%) der 73 Fälle erkrankten am 7.-10. Tag nach Exposition. Im Vergleich zu der Inkubationszeit von EHEC O157 (3 bis 4 Tage) scheint die Inkubationszeit bei EHEC O104 deutlich verlängert zu sein.

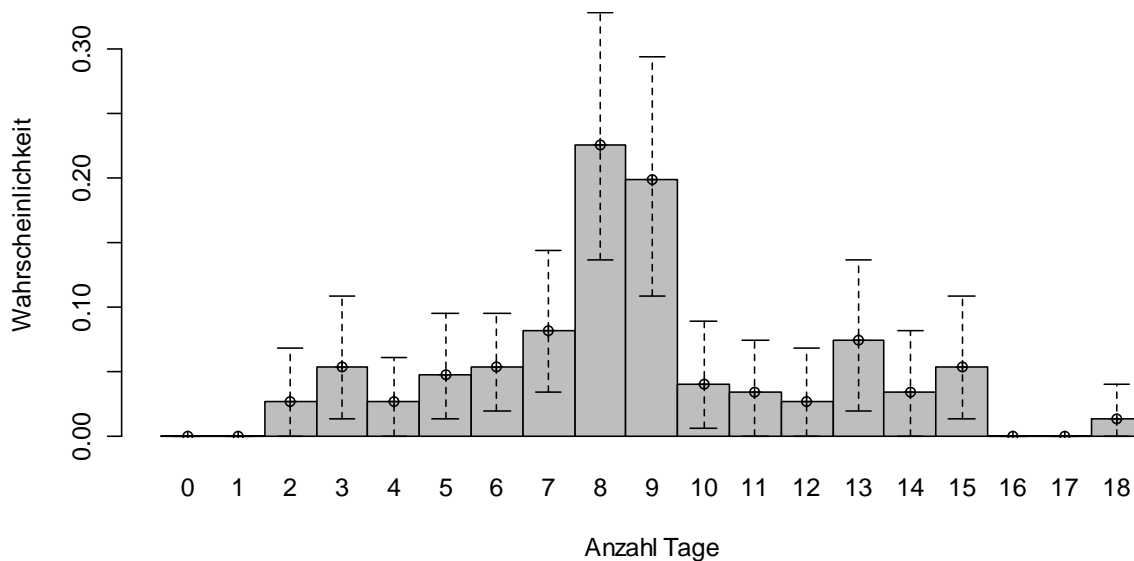


Abbildung 5: Geschätzte Wahrscheinlichkeitsfunktion der Inkubationszeit (basierend auf 73 Individuen) mit entsprechenden punktwisen 95% Konfidenzintervallen.

Für die Schätzung der Dauer von Durchfallbeginn bis zu HUS-Beginn wurden Daten ausgewertet, welche aus dem gesetzlichen Meldesystem stammen. Die Berechnung basiert auf 98 Fällen: der Median zwischen Durchfall-Beginn und HUS-Beginn beträgt 5 Tage. Insgesamt 52 (53%) der 98 Fälle entwickelten 4-6 Tage nach Durchfallbeginn ein HUS. Die Dauer zwischen Durchfall- und HUS-Beginn scheint bei dem Ausbruchsstamm somit kürzer zu sein als bei Infektionen mit enterohämorrhagischen *E. coli* des Serotyps O157 (7 Tage).

1.3 Schätzung des Expositionszeitraumes

Die in Abschnitt 1.2 geschätzte Inkubationszeit kann dazu benutzt werden, den möglichen Expositionszeitpunkt der Fälle zu bestimmen. Dazu werden HUS-Fälle herangezogen, bei denen der Beginn des Durchfalls angegeben ist (Stand 27.06.2011: 773 von 838 Fällen).

Die Rückprojektion von Durchfallbeginn auf Expositionszeitpunkt erfolgt nach der Methode von Becker et al.⁵, welche für die Rückrechnung der AIDS-Inzidenz auf HIV-Inzidenz entwickelt wurde. In Abbildung 6 geben die blauen Balken (i.e. λ_t) den mit dem Verfahren berechneten Schätzer für die erwartete Anzahl an Expositionen pro Tag an. In der Abbildung sind zusätzlich 95% Bootstrap-Konfidenzintervalle für λ_t angeben, um die Unsicherheit der Inkubationszeitschätzung in der Rückrechnung zu berücksichtigen.

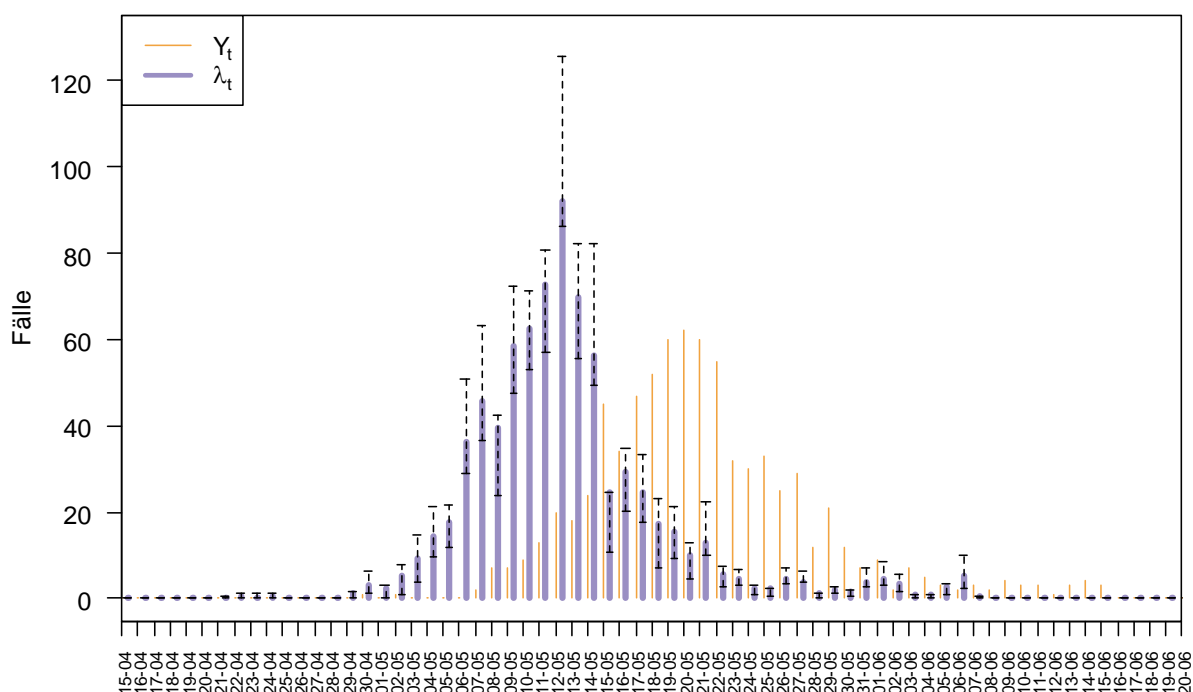


Abbildung 6: Rückprojektion der täglichen Erkrankungsbeginne auf Expositionszeitpunkte. Die dünne orange Kurve Y_t zeigt die tatsächlich beobachteten Erkrankungsbeginne, die dicke blaue Kurve λ_t zeigt die geschätzte Anzahl Expositionen pro Tag (inkl. 95% Konfidenzintervalle).

Die Rückrechnung zeigt, dass der Infektionszeitpunkt für bis zu 90% der HUS-Fälle vermutlich im Zeitraum zwischen dem 05. Mai und 24. Mai liegt.

⁵ Becker NG, Watson LF, Carlin JB (1991), A method of non-parametric back-projection and its application to AIDS data, *Statistics in Medicine*, 10(10):1527–1542.

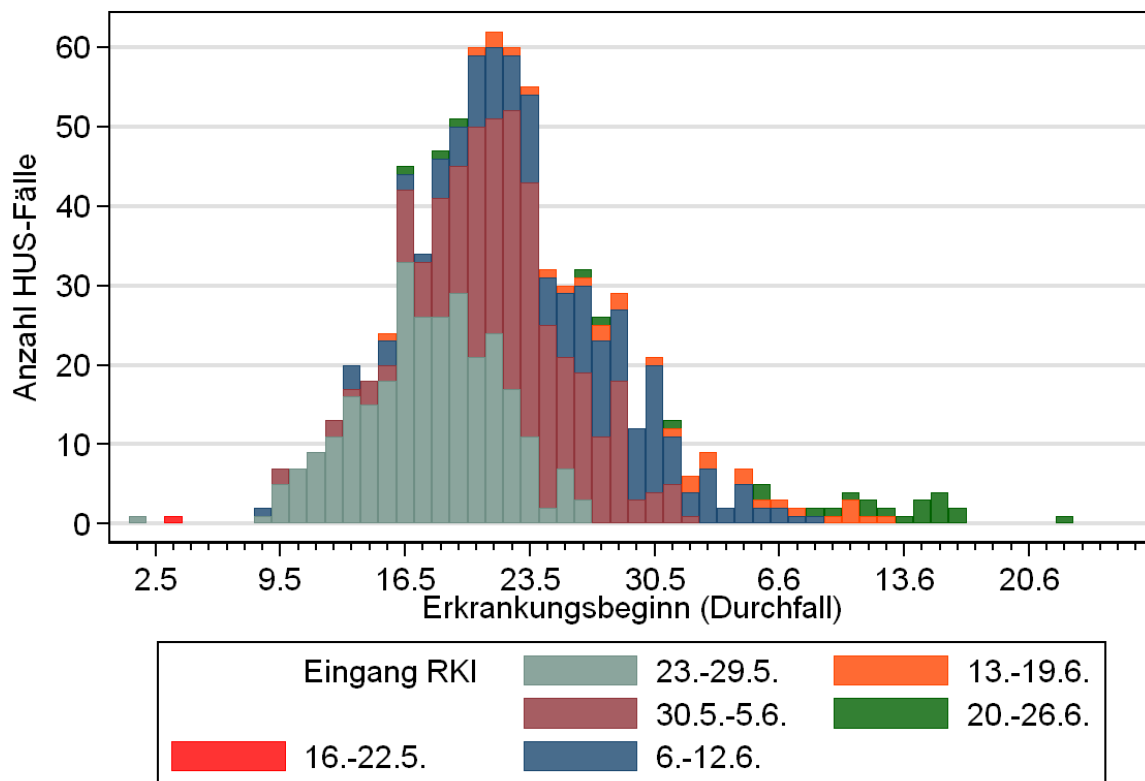
1.4 Meldeverzug

EHEC- und HUS-Fälle treten in geringer Anzahl das ganze Jahr über auf, ohne dass diese einer außergewöhnlichen Häufung oder einem anderen außergewöhnlichen Geschehen zuzuordnen sind. Das RKI hat erstmalig telefonisch am 19.05.2011 von einer kleinen Häufung (n=3) von pädiatrischen HUS-Fällen in Hamburg erfahren. Vor diesem Datum war kein Anstieg der übermittelten EHEC- und HUS-Fälle über die zu erwartende Zahl hinaus erkennbar. Seit dem 20.05.2011 untersucht das RKI in enger Zusammenarbeit mit Gesundheits- und Lebensmittelbehörden des Bundes und der Länder den Ausbruch in Norddeutschland.

Bei den epidemiologischen Analysen wurden retrospektiv alle Erkrankungsfälle, die seit dem 01.05.2011 erkrankt waren, aber in der Regel erst später gemeldet wurden, mit einbezogen. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, um die Entstehung des Ausbruchs möglichst vollständig abbilden zu können. Hierbei muss zwischen dem Datum des Erkrankungsbeginns, dem Datum der Hospitalisierung, dem Datum der Diagnose (und ggf. Krankenhausaufnahme) und dem Datum der Meldung an das Gesundheitsamt sowie dem Eingang der Meldung an das RKI (Übermittlung) unterschieden werden.

Nach den Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) muss ein Fall vom diagnostizierenden Arzt und ein Erregernachweis vom Labor innerhalb von 24 Stunden an das Gesundheitsamt gemeldet werden. Das Gesundheitsamt überprüft die Information und gibt sie in eine elektronische Datenbank ein. Spätestens am dritten Arbeitstag der folgenden Woche wird die Information an die zuständige Landesbehörde elektronisch übermittelt und von dort spätestens innerhalb einer weiteren Woche elektronisch an das RKI (gemäß § 11 IfSG). Nach Bekanntwerden des EHEC/HUS-Ausbruchs bat das RKI die zuständigen Behörden ab der Woche vom 23.05.2011 um eine tägliche Übermittlung der HUS-Meldungen und der aktualisierten Daten. Zwischen dem 24. Mai und dem 22. Juni wurden mehr als 50% der Fälle innerhalb von vier Tagen nach Eingang der Meldung am Gesundheitsamt an das RKI übermittelt.

In der Praxis vergeht vom Beginn der Erkrankung bis zum Arztbesuch bzw. bis zur Krankenhauseinweisung und anschließend bis zur Meldung an das Gesundheitsamt und elektronischen Weiterübermittlung der Daten über die zuständigen Landesstellen an das RKI ein unterschiedlich langer Zeitraum von wenigen Tagen bis zu einigen Wochen. Abbildung 7 zeigt die aktuell (Stand: 26.06.2011, 10:00 Uhr) vorliegende Anzahl der an das RKI übermittelten HUS-Fälle nach dem Datum des Erkrankungsbeginns. Farblich dargestellt ist der Zeitpunkt (Woche des Eingangs der Meldung am RKI), an dem die Erkrankungsfälle an das RKI übermittelt wurden. Es ist deutlich erkennbar, dass dem RKI vor dem 20.05.2011 lediglich ein Erkrankungsfall an HUS, mit Erkrankungsbeginn am 03.05.2011, bekannt war, der allerdings aufgrund des damals noch nicht bestimmten Serotyps nicht als außergewöhnliches Geschehen erkannt werden konnte. Erst im Verlauf der Woche vom 23. bis 29.05.011 wurde dem RKI eine größere Anzahl von HUS-Fällen übermittelt. Zu diesem Zeitpunkt waren die Untersuchungen des RKI bereits angelaufen.



Stand 26.6.2011

Abbildung 7: HUS-Fälle nach Erkrankungsbeginn und Woche des Eingangs der Meldung am RKI (Übermittlung)

Auch in der Meldekategorie „EHEC,“ in der es einen „Hintergrund“ von einigen Fällen pro Woche gibt, wurden in der Woche vom 09. bis 15.05.2011 nur 3 Fälle, vom 16. bis 19.05.2011 weitere 5 Fälle (in der Woche vom 16. bis 22.05.2011 insgesamt 14 Fälle ohne Angabe des Serotyps übermittelt; erst in der Woche vom 23. bis 27.05.2011 wurde dem RKI eine größere Anzahl von Fällen übermittelt.

In der Abbildung 8 ist die Epidemiekurve der HUS-Fälle nach Erkrankungsbeginn, Beginn der Hospitalisierung, Diagnosedatum, Datum der Meldung zum Gesundheitsamt (GA) und Eingang der Meldung am RKI (Übermittlung) dargestellt. Sichtbar wird die Verzögerung zwischen den einzelnen Ebenen beim Meldeprozess. Erkrankungsbeginn und Hospitalisierung liegen zu Beginn des Ausbruchs bei HUS deutlich vor dem Datum der Meldung, auch die Diagnose der ersten Fälle liegt einige Tage davor; der Eingang der Meldung am RKI liegt wiederum einige Tage nach dem Datum der Meldung. Die Summe dieser Einzelverzögerungen führt zur Gesamtverzögerung zwischen Erkrankung und Übermittlung an das RKI.

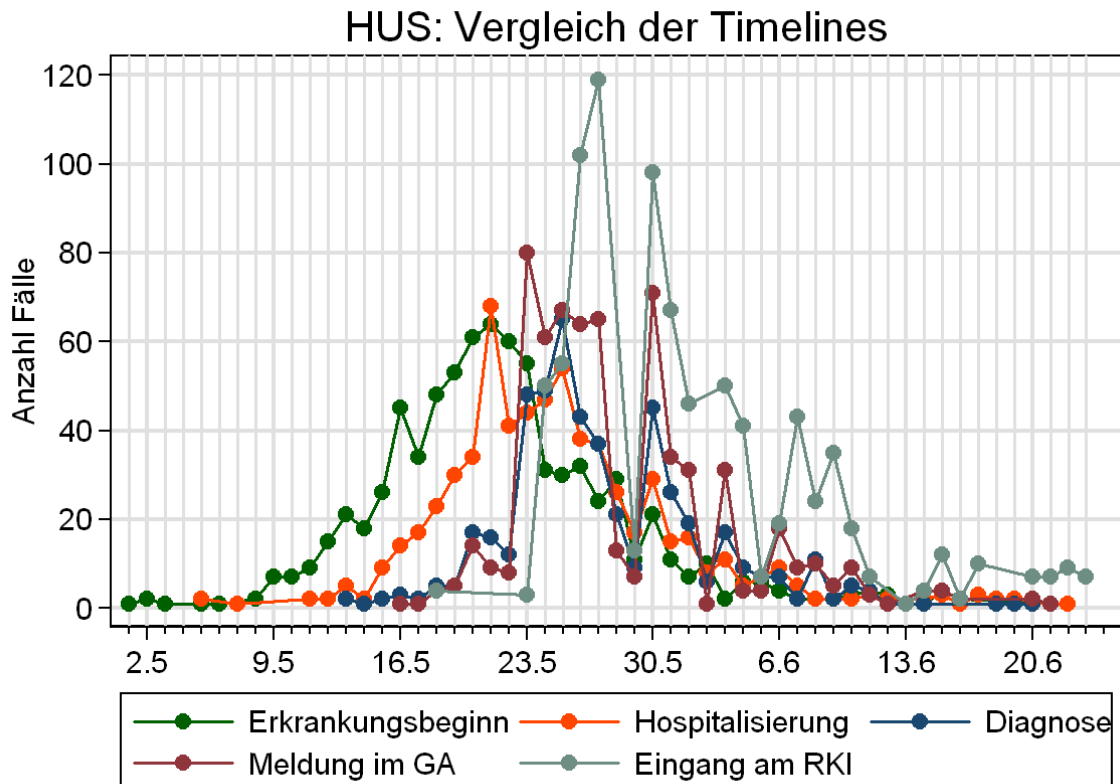


Abbildung 8: HUS-Fälle zeitlich dargestellt: Erkrankungsbeginn, Datum der Hospitalisierung, der Diagnose, der Meldung an das Gesundheitsamt, des Eingangs der Meldung am RKI (Übermittlung)

1.5 „Now-Casting“

Im Verlauf der Epidemie war es wichtig, die Anzahl der gemeldeten HUS-Fälle nach Erkrankungsbeginn unter Berücksichtigung des Meldeverzugs zu interpretieren. Dazu wurde für jeden aktuellen Tag, rückwirkend, die Zahl der hospitalisierten Fälle, die noch nicht an das RKI übermittelt wurden, geschätzt (eine Art des „Now-Castings“).

Zur Schätzung der dafür notwendigen Meldeverzugsverteilung wurde angenommen, dass die Verteilung der Dauer zwischen Hospitalisierung und Eingang der entsprechenden Fall-Meldung am RKI sich in der Periode vom 23. Mai bis zum 1. Juni (Periode A) nicht verändert hat. Diese Verteilung wurde dann ab dem 2. Juni zur Prognose verwendet.

Sei $y_{t,s}$ die Anzahl Hospitalisierungen am Tag t , die zum Zeitpunkt $s \geq t$ an das RKI übermittelt wurden, und sei y_t die tatsächliche Anzahl Hospitalisierungen am Tag t , d.h. $y_t = \sum_{s=t}^{\infty} y_{t,s}$. Mit anderen Worten werden zum Zeitpunkt s nur $y_{t,s} = F(s-t) \cdot y_t$

Hospitalisierungen am RKI beobachtet. Hier ist F die geschätzte Verteilungsfunktion

des Meldeverzugs anhand der Daten von Periode A. Eine Prognose am Tag s für die tatsächliche Anzahl am Tag t ist also $y_t = \frac{y_{t,s}}{F(s-t)}$.

Um die Unsicherheit bei der Schätzung der Verteilungsfunktion F bei der Berechnung der Prognose zu berücksichtigen wurden auch 95% Prognoseintervalle für F berechnet und diese dann entsprechend transformiert, um ein 95% Prognoseintervall für y_t zu erhalten. Abbildung 9 illustriert das Ergebnis des Now-Castings am 7. Juni 2011. Zu erkennen sind die bis zu diesem Datum an das RKI übermittelten Fälle nach Beginn der Hospitalisierung (in grün) und eine geschätzte Anzahl von hospitalisierten Fällen, die bis dahin aufgrund des Meldeverzugs noch nicht übermittelt wurden (orange).

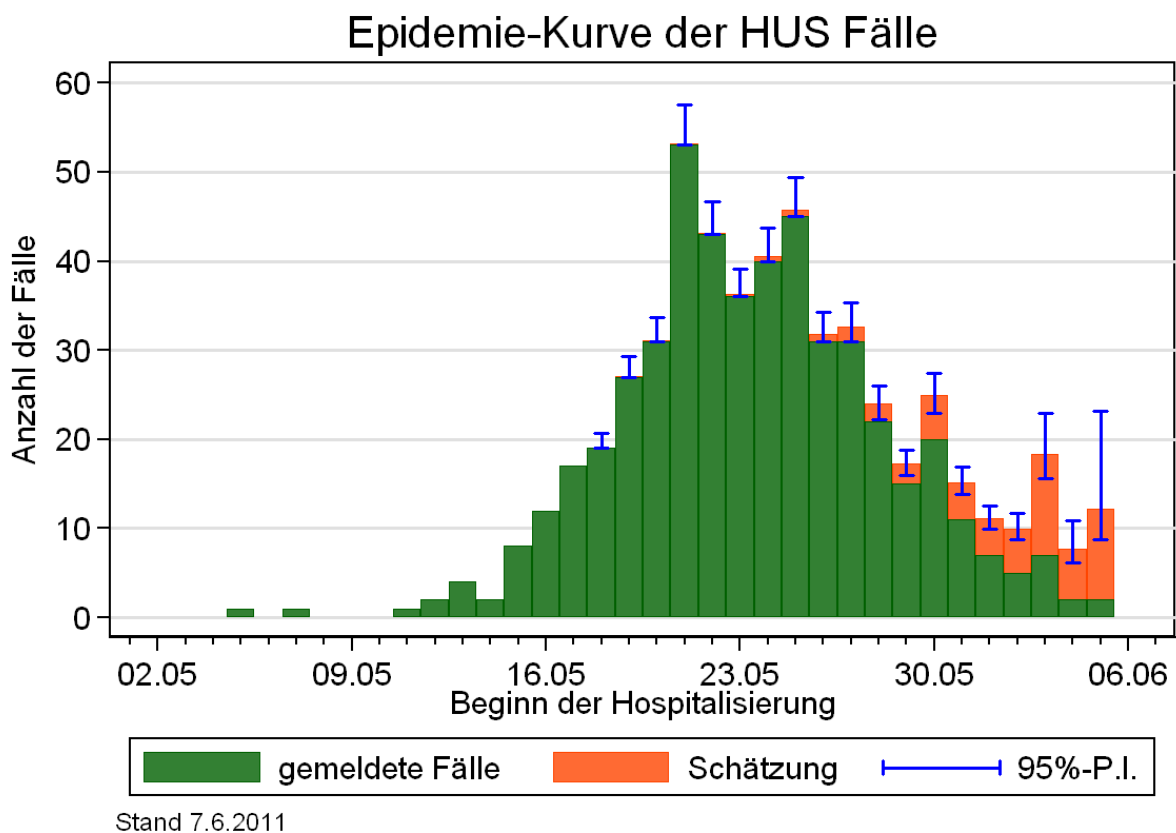
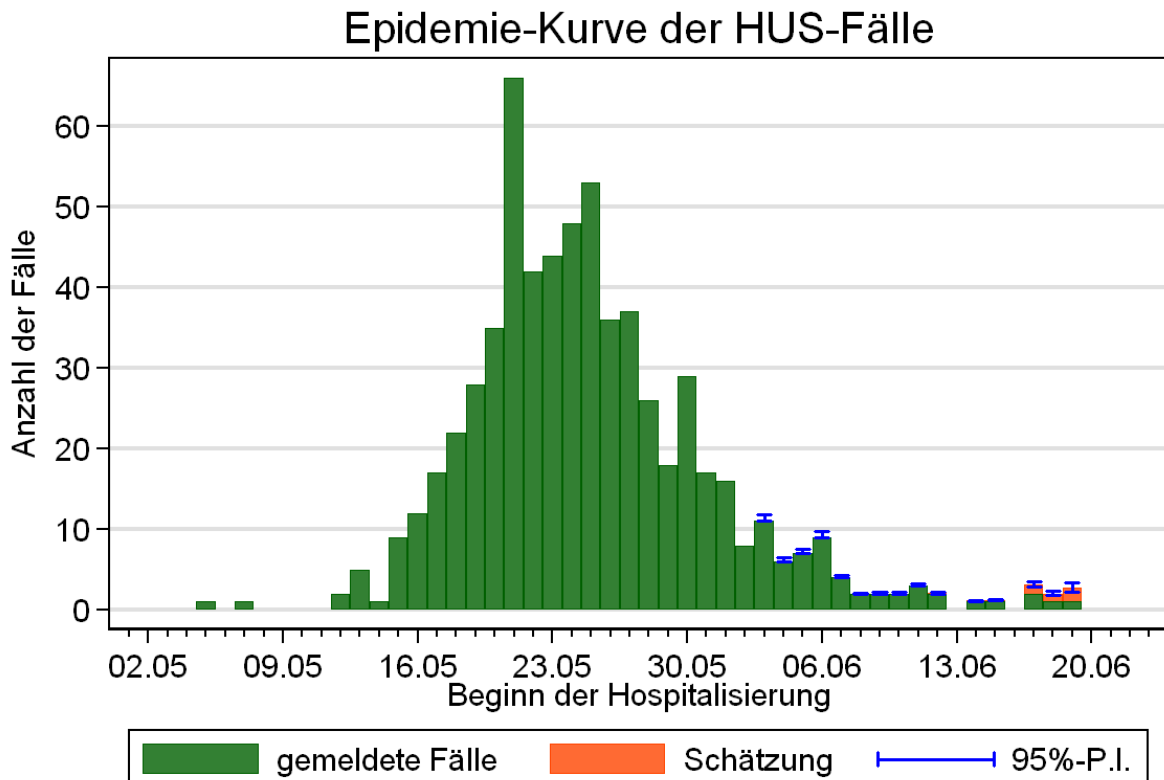


Abbildung 9: Now Casting am 7. Juni 2011. Die grünen Balken zeigen die HUS Situation, wie sie die Daten des 7. Juni 2011 widerspiegeln. Mit Orange sind die Now-Cast Prognosen und mit Blau die Prognoseintervalle (P.I.) eingezeichnet.

Abbildung 10 illustriert das Ergebnis des Now-Castings mit Stand vom 23.06 2011. Zu Erkennen ist, dass auch unter Berücksichtigung des Melde- und Übermittlungsverzugs seit dem 13.06. nur noch wenige HUS-Fälle vorhergesagt wurden und aufgetreten sind.



Stand 23.06.2011

Abbildung 10: Now Casting am 23. Juni 2011. Die grünen Balken zeigen die HUS Situation, wie sie die Daten des 23. Juni 2011 widerspiegeln. Mit Orange sind die Now-Cast Prognosen und mit Blau die Prognoseintervalle (P.I.) eingezeichnet.

2 Untersuchungen zur Exposition

Seit dem 20.5.2011 untersucht das RKI in Zusammenarbeit mit Gesundheits- und Lebensmittelbehörden des Bundes und der Länder den Ausbruch an hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) und blutigen Durchfällen im Zusammenhang mit Infektionen durch enterohämorrhagische *Escherichia coli* in Norddeutschland. Die Ursache des Ausbruchs konnte durch eine Vielzahl epidemiologischer Studien, die aufeinander aufbauten, zunehmend eingegrenzt werden. Im Folgenden werden die wichtigsten Studien und Ergebnisse dargestellt.

2.1 Frühe epidemiologische Studien

Der zeitliche Verlauf, die geografische und demografische Verteilung sowie erste explorative Befragungen von Patienten deuteten früh auf ein mit EHEC kontaminiertes Lebensmittel als Infektionsquelle hin. Vehikel wie Rohmilch oder rohes Fleisch, die in früheren EHEC/HUS-Ausbrüchen als Infektionsquelle identifiziert wurden, schienen aufgrund der Befragungsergebnisse im aktuellen Geschehen keine Rolle zu spielen.

Die ersten Fall-Kontroll-Studien beschränkten sich aus methodischen Gründen auf jene Expositionen, die in der Lage waren einen Großteil der Fälle zu erklären. Dabei

ergaben epidemiologische Analysen, dass betroffene Patienten signifikant häufiger rohe Tomaten, Salatgurken und Blattsalate verzehrt hatten als gesunde Studienteilnehmer. Da weder durch diese Studien noch durch Hinweise aus dem Bereich der Lebensmittelsicherheit eine Eingrenzung der in Frage kommenden Gemüsesorten möglich war, hat das RKI weitere Studien initiiert oder durchgeführt.

2.2 Untersuchung eines Satelliten-Ausbruchs in zwei Kantinen eines Frankfurter Unternehmens

Zwischen dem 9. und 17. Mai 2011 erkrankten insgesamt 60 Mitarbeiter an zwei Standorten eines Frankfurter Unternehmens an blutigem Durchfall, neun davon wurden labordiagnostisch bestätigt; 18 davon entwickelten ein HUS. Das Amt für Gesundheit der Stadt Frankfurt am Main (AfG) wurde am 19. Mai 2011 von der Personalstelle des Unternehmens über das Geschehen unterrichtet und initiierte die Untersuchung des Ausbruchs.

Das AfG konnte gemeinsam mit dem RKI und in Zusammenarbeit mit dem Betreiber der Kantinen für erkrankte Personen (n=23) und für zufällig ausgewählte nicht erkrankte Personen (n=35) die Einkäufe in den Kantinen der Wochen vom 02. Mai bis zum 16. Mai mit Hilfe der elektronischen Abrechnungsdokumentation für die Kunden auslesen und in einer logistischen Regression auswerten (Tabelle 2). Das Risiko für Mitarbeiter, die im o.g. Zeitraum Salat in der Kantine gekauft und konsumiert hatten, an blutigem Durchfall zu erkranken war sechsfach höher verglichen mit Mitarbeitern, die keinen Salat gekauft hatten. Insgesamt 20 der 23 Fälle (87%) konnten durch den Salatkauf erklärt werden. Der Konsum anderer Lebensmittel von der Kantine war nicht signifikant mit der Erkrankung assoziiert. Mit der Studie konnte ein Bestandteil der in der Kantine (Salatbar) verkauften Salate als sehr wahrscheinliches Vehikel identifiziert werden.

Die Ergebnisse der späteren bundesweit durchgeführten Traceback-Untersuchungen ergaben, dass der Betreiber der beiden Kantinen über einen Händler zu dem Produzenten von Sprossen in Niedersachsen (Betrieb A) in Verbindung stand. Diese wurden auch in den beiden Kantinen angeboten. Nach Bekanntwerden dieses Zusammenhanges war eine erneute, spezifischere Befragung der Mitarbeiter bezüglich der konkreten Salatbestandteile zur Bestätigung der Sprossenhypothese leider nicht möglich.

Tabelle 2: Ergebnis der univariablen und multivariablen Analyse von Risikofaktoren für die Entwicklung von blutigen Durchfällen bei Gästen zweier Kantinen in Frankfurt am Main

	Univariabel	Multivariabel
	Odds ratio (95% KI)	Odds ratio (95% KI)
Salat-Konsum	5,83 (1,42-23,88)	6,57 (1,37-31,39)
Dessert-Konsum	1,52 (0,48-4,81)	
Obst-Konsum	0,53 (0,15-1,81)	
Spargel- Konsum	0,75 (0,24-2,41)	
Geschlecht (♀ = 1)	2,28 (0,73-7,15)	2,63 (0,63-10,96)
Alter		
<30	2,80 (0,62-12,66)	2,13 (0,41-11,17)
30-<40	Referenzwert	Referenzwert
40-<50	0,43 (0,09-2,14)	0,53 (0,09-2,98)
≥50	0,70 (0,09-5,43)	0,31 (0,03-3,07)

2.3 Rezeptbasierte Restaurant Kohortenstudie

Um bei der Erfassung des Rohkostverzehr weniger abhängig vom Erinnerungsvermögen der befragten Patienten und Kontrollpersonen zu sein, hat das RKI mit Hilfe einer „Rezeptbasierten-Restaurant-Kohortenstudie“ folgenden Ansatz verfolgt: Zum Teil im Rahmen der Clustererkennung mit Unterstützung von Informationen des öffentlichen Gesundheitsdienstes, zum Teil als Ergebnis aktiver Fallsuche mit Hilfe von Bestellbüchern des Restaurants konnten 10 Gruppen mit insgesamt 176 Teilnehmern identifiziert werden, die im selben Restaurant im Zeitraum vom 12.05. bis zum 16.05.2011 gespeist hatten. Ausgeschlossen wurden Personen, die nicht erreichbar waren, für die auch keine andere Person eine Angabe machen konnte, welches Gericht ihnen serviert wurde, oder die sich nicht an das von ihnen gegessene Gericht erinnern konnten. Es konnten 168 Personen in die Analyse eingeschlossen werden. Insgesamt erkrankten 31 (18%) Personen aus den Gruppen an blutigem Durchfall oder EHEC/HUS. Diese Informationen zur Exposition stammten aus zwei Quellen:

- Die Gruppenteilnehmer wurden befragt, welches Gericht sie bestellt hatten (Erinnerungshilfe durch Fotografien), wobei aufgrund der Buchungslisten des Restaurants für die meisten Gruppen die vorbestellten Gerichte prinzipiell schon bekannt waren.
- Der Koch des Restaurants wurde detailliert befragt, wie genau welches Menü zubereitet wurde und welche Mengen welcher Zutat in welchem Menü enthalten waren.

Diese Informationen wurden in einem Kohortenansatz ausgewertet, der es erlaubt, retrospektiv das relative Erkrankungsrisiko (RR) für Restaurantkunden im entsprechenden Zeitraum zu berechnen. Hierbei ergaben die Analysen, dass Kunden, denen Sprossen serviert wurden, in der univariablen Analyse ein 14,2-fach höheres Risiko hatten (95% KI 2,6 - ∞, $p < 0,01$), gemäß der Falldefinition zu erkranken, im Vergleich zu Personen, denen keine Sprossen serviert wurden. Sämtlichen 31 Fall-

personen wurde ein Gericht serviert, das Sprossen enthielt. Das Ergebnis der univariablen Analyse konnte in der multivariablen Analyse bestätigt werden (RR: 14,2, 95% KI 2,4 - ∞, p<0,01). Die Verwendung anderer roher Zutaten wie Tomate, Gurke oder grüner Salat in den servierten Gerichten ergab in der Analyse keine signifikanten p-Werte (p>0,15) für ein erhöhtes relatives Erkrankungsrisiko.

Tabelle 3: Ergebnisse der uni- und multivariablen Datenanalysen der rezeptbasierten Restaurant-Kohortenstudie. RR, relatives Risiko; 95%KI, 95%-Konfidenzintervall (KI).

Zutat	Gesamt	Fälle unter den Exponierten	Gesamtzahl exponiert	Fälle unter den Nicht-exponierten	Gesamtzahl nicht-exponiert	RR	95% KI	P-Wert
Univariabel								
Sprossen	152	31	115	0	37	14.23	2.55-unendlich	<0.01
Tomaten	152	14	50	17	102	1.68	0.77-3.62	0.18
Gurke	152	14	50	17	102	1.68	0.77-3.62	0.18
Chinakohl	152	13	45	18	107	1.72	0.77-3.71	0.17
Radicchio	152	13	45	18	107	1.72	0.77-3.71	0.17
Eisbergsalat	152	13	45	18	107	1.72	0.77-3.71	0.17
Multivariabel								
Sprossen						14.17	2.40-unendlich	<0.01

In dem Restaurant wurde in dem Zeitraum, in dem die Gruppen dort speisten, ausschließlich eine Sprossenmischung verwendet, die Bockshornkleesprossen, Alfalfasprossen, Adzukibohnensprossen und Linsensprossen enthielt. Der Zulieferer des Restaurants, der die Sprossen lieferte, erhielt seine Ware vom inkriminierten Betrieb A aus Niedersachsen.

2.4 Erkenntnisse aus Fall-Kontroll-Studien zum Verzehr von Sprossen

Bereits bei der ersten intensiven Befragung von Hamburger Patienten (20.5./21.5) war eine Vielzahl von tierischen und pflanzlichen Lebensmittel einschließlich Sprossen berücksichtigt worden. Bei dieser explorativen Befragung gaben lediglich 3 von 12 Patienten an, Sprossen verzehrt zu haben. Die befragten Patienten fielen durch eine besonders bewusste und aufmerksame Ernährungsgewohnheit auf, so dass eine relevante Untererfassung von Sprossen unwahrscheinlich schien. Es ist eine methodische Forderung und Standardvorgehensweise, möglichst nur solche Expositionen einzuschließen, die potenziell in der Lage sind, epidemiologisch einen großen Teil des Ausbruchsgeschehens zu erklären.⁶ Andernfalls erhöht sich bei Einschluss einer zu großen Anzahl von Expositionen die Gefahr fälschlich positiver Zusammenhänge. Daher wurden die Sprossen zunächst nicht weiterverfolgt. Sprossen wurden jedoch in späteren ausführlichen Befragungen des RKI berücksichtigt.

2.4.1 Rohkost-Fallkontrollstudie

Von 29.05 bis 04.06.2011 wurde eine weitere Fall-Kontroll-Studie durchgeführt, die zum Ziel hatte den Zusammenhang zwischen dem Verzehr verschiedener pflanzlicher

⁶ World Health Organization (WHO), 2008: Foodborne Disease Outbreaks: Guidelines for Investigation and Control. http://www.who.int/foodsafety/publications/foodborne_disease/outbreak_guidelines.pdf

Lebensmittel und der Erkrankung genauer zu differenzieren. Im Rahmen der Studie wurden Fallpersonen in den vom Ausbruch stark betroffenen Städten Lübeck, Bremerhaven und Bremen befragt. Fallpersonen waren erwachsene HUS-Patienten, die im Studienzeitraum in einem von 3 Krankenhäusern in Lübeck, Bremerhaven oder Bremen hospitalisiert waren. Kontrollen wurden individuell, mit einem angestrebten Verhältnis von 1:3 nach Altersgruppe (18-34 Jahre, 35-44 Jahre, 45 Jahre oder älter), Geschlecht und Wohnort zugeordnet. Die Rekrutierung der Kontrollen erfolgte durch Kontaktaufnahme mit Anwohnern an ihren Wohnorten. Ein Startpunkt wurde etwa 50m von der Adresse der Fallperson festgelegt.

Auf Basis von vorherigen intensiven Befragungen anderer HUS-Patienten, wurden die Fälle und Kontrollen im Rahmen dieser Studie nach dem Verzehr von, vor allem, pflanzlichen Lebensmitteln, wie Früchten, rohen Gemüse in den 2 Wochen vor Erkrankungsbeginn bzw. vor dem Interview befragt. Zudem wurde auch der Sprossenverzehr mit abgefragt, wenngleich dieser Verzehr in den explorativen Interviews nur von 25% der befragten HUS-Patienten angegeben worden war. Für die statistischen Analysen wurde die bedingte logistische Regression verwendet. Multivariable Modelle wurden mittels einer manuellen vorwärts/rückwärts Strategie basierend auf p-Werten bestimmt.

Insgesamt wurden 26 Fälle (9 Männer, 17 Frauen) und 81 Kontrollen in die Studie eingeschlossen. Der Altersmedian der Fälle lag bei 47,5 Jahren (Interquartilabstand 29 bis 75 Jahre). Im Bezug auf Sprossenverzehr gaben 6 (25%) von 24 erkrankten Personen an, Sprossen im angenommenen Infektionszeitraum verzehrt zu haben, verglichen mit 7 (9%) von 80 Nichterkrankten, bei denen diese Angaben vorlag. Tabelle 4 gibt alle Expositionen mit $p < 0.1$ an.

Tabelle 4: Obst- und Gemüse-Expositionen, die in der univariablen Analyse der Rohkost-Fallkontroll-Studie mit dem Auftreten von HUS assoziiert waren (p -Wert $< 0,1$).

Exposition	Exponierte Fälle No./Total No. (%)	Exponierte Kontrollen No./Total No. (%)	Matched Odds Ratio (95% KI)	p
Sprossen	6/24 (25)	7/80 (9)	4,35 (1,05-18,0)	0,043
Salatgurke	22/25 (88)	52/79 (66)	3,53 (0,96-12,9)	0,057
Äpfel	22/24 (92)	57/81 (70)	3,91 (0,86-17,7)	0,077
Paprika	16/24 (67)	35/80 (44)	2,66 (0,90-7,9)	0,077
Erdbeeren	19/26 (73)	43/81 (53)	2,33 (0,90-6,0)	0,082

*Expositionen mit $p > 0,1$: Rohe Zwiebeln, Blattsalat, Spargel, Möhren, Tomaten, Basilikum.

In vertiefenden multivariablen Analysen für die Frucht- und Gemüsevariablen wurden zuerst Sprossen und Gurke gemeinsam untersucht: beide Variablen verblieben signifikant, wobei sich für Sprossen ein OR von 5,8 (95% KI 1,2- 28,6; $p=0,032$) ergab und für Gurke ein OR von 6,0 (95% KI 1,1-31,3). Keine weitere der obigen Expositionen ist in einem multivariablen Modell (mit Sprossen und Gurken) signifikant mit der Erkrankung assoziiert.

In der Studie wurde auch für einen Teil der Expositionen die Bezugsquelle erhoben. Dabei fiel auf, dass der Verzehr von Rohkost (Salatgurke, Möhren, Tomaten oder Blattsalat) außer Haus positiv mit HUS assoziiert war (OR=9,4; 95% KI, 2,7- 32,8). Dies könnte darauf hindeuten, dass Infektionen u.a. durch außer Haus verzehrte Salate erfolgten (z.B. in Kantinen, Restaurants). Häufig werden o.g. Lebensmittel gemeinsam (in Form eines Salates) verzehrt, wobei eine Kontamination diese und/oder ein weiteres, nicht erinnertes Lebensmittel betroffen haben kann.

Im Rahmen einer Wiederbefragung von Fällen und Kontrollen, die den Verzehr von Sprossen zunächst verneinten, bzw. sich nicht daran erinnern konnten, wurden 8 (33%) Fälle und 37 (46%) Kontrollen erneut befragt. Hierbei änderten 3 der 8 (37,5%) befragten Fälle ihre ursprüngliche Aussage und gaben nun an im Befragungszeitraum Sprossen *sicher* gegessen zu haben. Von 37 wiederbefragten Kontrollen änderte niemand seine ursprüngliche Aussage. Extrapoliert man nun die Ergebnisse der wiederbefragten Fälle auf alle Fälle, die einen Sprossenverzehr verneint haben, bzw. nicht sicher angeben konnten, so kann man den Anteil von erinnerlichem Sprossenverzehr unter allen Fällen auf 52% schätzen.

2.5 Untersuchungen von Erkrankungshäufungen (Clustern)

2.5.1 Zusammenarbeit mit der Task Force EHEC

In enger Zusammenarbeit zwischen dem RKI, BfR, BVL, und den Lebensmittelüberwachungsbehörden der Länder sowie den vom Ausbruch besonders betroffenen Ländern Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern und Hamburg wurden in der Task Force EHEC (koordiniert vom BVL und Bayern) Erkrankungshäufungen, sogenannte Cluster, hinsichtlich der Lieferwege und -ketten von bestimmten Lebensmitteln analysiert. Als Cluster wurde das Auftreten von mindestens einem Erkrankungsfall (EHEC oder HUS) an einem Expositionsort definiert, wenn es starke Hinweise darauf gab, dass die Infektionen nur an diesem einen Ort erworben sein konnten. Dies war zum Beispiel der Fall, wenn Mitglieder einer Reisegruppe, in der es mehrere Erkrankungsfälle gab, nur in einem Restaurant gemeinsam gegessen hatten. Verzehrsorte von Einzelfällen wurden dann als nachverfolgenswert angesehen, wenn nur ein einziger Expositionsort in Frage kam, z.B. hatten dänische Touristen auf der Durchreise in Norddeutschland nur an einer bestimmten Autobahnraststätte gegessen. Die Identifikation der Cluster erfolgte im ersten Schritt im Wesentlichen über am RKI eingehende Informationen zu Erkrankungsfällen. Die Informationen stammten von behandelnden Ärzten, z.B. in Krankenhäusern, Gesundheitsämtern und Landesgesundheitsbehörden, Gesundheitsbehörden aus dem Ausland, z.B. Schweden, Dänemark und USA, aus den an das RKI im Surveillance-system übermittelten Freitextangaben und auch von Patienten selbst, z.B. über Patientenbefragungen im Rahmen von epidemiologischen Studien des RKI.

Insgesamt konnte die Task Force 41 Ausbruchscluster entsprechend der o.a. Definition in sechs betroffenen Bundesländern (NI, SH, MV, HH, HE, NW) identifizieren. Diese 41 Cluster betreffen insgesamt über 300 Erkrankungsfälle. Die Ergebnisse der

Lebensmittelrückverfolgung dieser 41 Cluster in Bezug auf den Produzenten A werden in einem separaten Bericht über die Arbeit der TaskForce EHEC dargestellt und erläutert.

2.5.2 Kohortenstudien bei ausgewählten Clustern

Bevor Sprossen als wahrscheinliches Lebensmittelvehikel bekannt waren, wurden vom RKI anhand von drei früh identifizierten Clustern Kohortenstudien durchgeführt. In diesem epidemiologischen Ansatz wurden erkrankte und nicht erkrankte Personen von Reisegruppen, bei denen ein gemeinsamer Expositionsort wahrscheinlich war, detailliert, mit Hilfe von Menüplänen, zu ihrem Lebensmittelverzehr befragt. Ziel der Kohortenstudien war es, das mit den Erkrankungen in Zusammenhang stehende Lebensmittelvehikel zu identifizieren. Für Kohortenstudien eigneten sich Personengruppen mit einer überschaubaren Anzahl von Mitgliedern (erkrankte und nicht erkrankte) mit vorliegenden Kontaktdaten (Telefonnummern oder E-Mailadressen), die sich in einem begrenzten Expositionszeitraum (z.B. an einem bestimmten Wochenende) an einem gemeinsamen möglichen Expositionsort (z.B. einem Restaurant, Hotel) aufgehalten hatten und bereit waren, an einer Befragung durch das RKI teilzunehmen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Erkrankungen und einem bestimmten Lebensmittel konnte bei der Analyse der Kohortenstudien nicht gefunden werden. Nachdem sich aus anderen Studien Hinweise auf Sprossen als Vehikel ergaben, wurden in den Restaurants Nachrecherchen durchgeführt. Retrospektiv ließen sich dadurch alle Erkrankungsfälle über den Verzehr von Sprossen, die z.B. als Garnierung für bestimmte Gerichte verwendet worden waren, erklären. Die Sprossen ließen sich über die Analyse der Lieferbeziehungen auf den Sprossen produzierenden Betrieb A in Niedersachsen zurückführen (siehe Kapitel 2.5.1).

3 Bakteriologie des Ausbruchstammes

3.1 Nachweis und Eigenschaften des Erregers

Die dem RKI am 19.5.2011 berichtete Häufung des klinisch recht charakteristischen Krankheitsbildes des hämolytisch-urämischen Syndroms in Nord-West-Deutschland lenkte die Aufmerksamkeit rasch auf Shigatoxin-bildende *E. coli* (EHEC) als Erreger. Am 23.5.2011 lag die Information im NRZ für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger vor, dass die am 19.5.11 bzw. 20.5.11 beim NRZ eingegangenen Proben zum Ausbruchsgeschehen gehören könnten. Das Ergebnis des Nachweises der routinemäßig mittels PCR getesteten EHEC-Virulenzmarker stx1 (negativ), stx2 (positiv) und eae (negativ) lag am 23.5.2011 für 2 Isolate des Ausbruchstammes (11-01997, 11-02027) vor. Am 24.5.2011 wurde das Konsiliarlabor HUS über die Bestimmung des O-Antigens O104 informiert. Die weitere Charakterisierung des Erregers als Shigatoxin2 (variant vtx2a) bildender *E. coli* des Serovars O104:H4 erfolgte am 25.5.2011, zeitgleich mit den Ergebnissen aus dem Konsiliarlabor für HUS an der Universität Münster (Prof. Karch). Erste Informationen zum Stamm wurden am 25.5.2011 (*E. coli* O104, stx2+, eae-, hly- with resistance to 3rd generation cephalosporines (ESBL)) in die Ausbruchsinformationsplattform EPIS eingestellt. Am 26.5.2011 wurde im NRZ mittels Makrorestriktionsanalyse (PFGE) an 5 ausgewählten Isolaten (einschließlich der Isolate aus Bremerhaven und Frankfurt) gezeigt, dass es sich hier mit hoher Wahrscheinlichkeit um ein epidemiologisch einheitliches Geschehen handelt.

Bei weiteren Untersuchungen (s. hierzu auch die fortlaufenden Aktualisierungen des EHEC-Datenblattes auf den Internetseiten des RKI und bei EPIS) zeigten sich zahlreiche Besonderheiten des Erregers, die im Detail, zusammen mit konkreten Hinweisen zur klinisch-mikrobiologischen Diagnostik in der Anlage beschrieben sind (Eigenschaften des Erregers sowie Hinweise und Hilfestellungen des RKI zur Diagnostik des gegenwärtig zirkulierenden Ausbruchstammes, www.rki.de).

Für die internationale Kommunikation und Stammvergleiche wurden das PFGE-Muster in der EPIS-Datenbank hinterlegt und ein Referenzstamm an das CRL für *E. coli* (Dr. Caprioli) in Rom, das WHO RL für *E. coli* (Dr. Scheutz) in Kopenhagen, das NRL für *E. coli* am BfR in Berlin (Dr. Beutin) und das Konsiliarlabor HUS (Prof. Karch) in Münster gesendet.

Obwohl Shigatoxin-bildende *E. coli* des Serotyps O157:H7 bzw. O157:H- weltweit am häufigsten ein hämolytisch-urämisches Syndrom verursachen, sind auch andere *E. coli* Serotypen als EHEC identifiziert worden. Die umfangreichste Sammlung von EHEC-Stämmen verschiedener Serovare, bekannt als die HUSEC Sammlung, befindet sich am Konsiliarlabor für HUS (Prof. Karch; Universität Münster). In diese Sammlung ging aus der NRZ/RKI-Stammsammlung unter anderen auch der 2001 am NRZ/RKI isolierte O104:H4 HUSEC041 Stamm ein.

Im derzeitigen Ausbruchsfall handelt es sich um den seltenen EHEC Serotyp O104:H4, der bisher nicht beim Tier und nur selten beim Menschen beschrieben wurde (Deutschland 2001/ HUSEC041; Korea 2006, Georgien 2009, Finnland 2010).

Besonders bemerkenswert ist, dass der Ausbruchstamm neben dem Shigatoxin 2a

- Virulenzmerkmale enteroaggregativer *E. coli* besitzt (das typische EAEC-Virulenzplasmid mit dem hier zum ersten Mal bei EHEC beschriebenen Adhäsionsfimbrientyp AAF/I, alle anderen bisher bekannten EAEC bzw. STEC/EAEC O104:H4 wiesen AAF/III Fimbrien auf) sowie
- besondere Resistenzeigenschaften aufweist (siehe Anlage: Eigenschaften des Erregers sowie Hinweise und Hilfestellungen des RKI zur Diagnostik des gegenwärtig zirkulierenden Ausbruchstammes, www.rki.de).

Inzwischen liegen Sequenzdaten des Ausbruchstammes vor, die eine ausgeprägte Homologie zu einem enteroaggregativen *E. coli* (55989) zeigen.

Da die Spezies *E. coli* auch zur Normalflora des menschlichen Darmes gehört, erfordert der Nachweis von pathogenen *E. coli* Varianten spezielle subtaxonomische diagnostische Methoden. Hierbei spielt insbesondere der Nachweis von bestimmten Virulenzmarkern, der eine Isolierung und Vorliegen einer Reinkultur einschließt, eine besondere Rolle. Dies ist insbesondere für den Nachweis im Rahmen weniger charakteristischer Krankheitsbilder, wie dem (blutigen) Durchfall, besonders aber auch für den Nachweis beim symptomlosen Ausscheider von Bedeutung.

Im speziellen Fall wird die Suche durch den für intestinale *E. coli* ungewöhnlichen Resistenzphänotyp (ESBL) insofern erleichtert, als dieser die Verwendung entsprechender Selektivmedien für die gezielte Suche ermöglicht. Der Nachweis dieser Resistenz erfolgte am NRZ und wurde sofort für die gezielte Suche nach dem Erreger eingesetzt (Einsatz der ESBL-Platte kombiniert mit einem Multiplex-PCR-screening auf *stx1*, *stx2* und *eae* bzw. Einsatz der ESBL Platte kombiniert mit einer multiplex PCR für die Gene *stx2*, *rfbO104*, *fliCH4* (entsprechend Protokoll nach Prof. Karch ab 06.06.2011)).

Gerade in der Spätphase des Ausbruchs durch den Shigatoxin-bildenden *E. coli* O104:H4 kommt der Abgrenzung gegenüber sporadisch zirkulierenden Stämmen ohne die Fähigkeit zur Bildung von ESBL immer größere Bedeutung zu, um Erkrankte und Ausscheider anderer Stämme als dem Ausbruchstamm auch als solche zu erkennen. Dies bedeutet für die Labore die Anwendung einer Suchstrategie, die sich nicht ausschließlich auf die Verwendung von Selektivmedien konzentriert. Eine derartige nichtselektive Suchstrategie (ohne ESBL Selektivmedium) ist Routinepraxis im NRZ. Diese wurde parallel zur Epidemiestamm Spezialdiagnostik weitergeführt. Diese Untersuchungen sind entscheidend für die Beurteilung des „Hintergrundgeschehens“ und damit für die Einschätzung des Ausbruchsverlaufes.

3.2 Stand der Laboruntersuchungen am NRZ

An das NRZ wurden zwischen dem 20.05.2011 und dem 24.06.2011 insgesamt 2.324 Verdachtsproben eingesandt. Davon konnten 202 mittels Serovarbestimmung, PCR der Virulenzfaktoren und dem Resistenzprofil vollständig typisiert und dem momentanen Ausbruchsgeschehen zugeordnet werden. Weitere 650 konnten durch PCR und ESBL-Bildung dem Ausbruch zugeordnet werden. In 354 Proben ergab sich kein Anhalt für eine EHEC/EPEC-Infektion. In der Gesamtzahl enthalten sind die Einsendungen mehrerer norddeutscher Labore, die dem NRZ Sammlungen ihrer Proben zur Verfügung gestellt haben. Diese 450 Proben werden separat bearbeitet.

Neben dem Ausbruchsstamm O104:H4 wurden als weitere pathogene *E. coli* 24 EPEC und 370 EHEC-Fälle ermittelt. Insgesamt 72 dieser EHEC-Isolate und 7 der EPEC-Isolate konnten inzwischen 17 verschiedenen Serotypen mit sehr unterschiedlichen Virulenzmustern zugeordnet werden. Bei weiteren 204 liegt diese Typisierung Anfang nächster Woche vor. Bei 94 Proben war eine Stammisolierung zur Feintypisierung nicht erfolgreich.

Aus der Sicht des NRZ ergibt sich aus den erhobenen Daten weiterhin kein Anhalt für ein weiteres parallel laufendes Geschehen.

4 Schwerpunkte aktueller und geplanter epidemiologischer Untersuchungen

4.1 „Späte Fälle“

Seit dem 22.5. gehen die Neuerkrankungen an EHEC-bedingten Durchfällen und HUS zurück. Da Anfang Juni die Sprossenproduktion in dem Betrieb A in Niedersachsen eingestellt wurde und die Verzehrswarnung vor Sprossen erfolgte, ist nicht auszuschließen, dass Personen auch Anfang Juni noch kontaminierte Sprossen verzehrt haben.

Sollten kontaminierte Sprossen nach dem 10.6. nicht mehr verzehrt worden sein, wäre unter Berücksichtigung der Inkubationszeit (Median 8 Tage, bei 90% der Patienten weniger als 15 Tage) nach dem 24.6. nur noch mit vereinzelt Neuerkrankungen rechnen, die mit dem Verzehr von Sprossen aus dem genannten Betrieb assoziiert sind. In Zukunft können weitere Neuerkrankungen aufgrund von Sekundärübertragungen auftreten.

Das RKI und der ÖGD in Ländern und Gemeinden richten besonderes Augenmerk auf die Untersuchung der nach dem Produktionsstopp und der Verzehrswarnung neu auftretenden Erkrankungsfälle („späte Fälle“). Dabei sollen die folgenden Fragen geklärt werden:

- Bei welchem Anteil dieser Neuerkrankungen handelt es sich um durch den Ausbruchsstamm EHEC O104:H4 verursachte Erkrankungen? Die Falldefinition zur Übermittlung von Fällen an das RKI schließt auch Fälle mit stx2-Nachweis (oder mit positivem ELISA-Nachweis, der nicht zwischen stx1/stx2 differen-

ziert) ein, die (noch) nicht serotypisiert sind, und evtl. nicht durch den Ausbruchsstamm verursacht sind.

- Es soll abgeschätzt werden, welcher Anteil der (tatsächlich durch den Ausbruchsstamm verursachten) späten Fälle noch durch den Verzehr von kontaminierten Sprossen erklärt werden kann, bei welchem Anteil eine sekundäre Übertragung angenommen werden muss, und bei welchem Anteil keine dieser beiden Erklärungen zutrifft. Dabei ist die zum Teil eingeschränkte Erinnerung an Sprossenverzehr zu berücksichtigen. Sollte sich allerdings ein nennenswerter Anteil der definitiv durch den Ausbruchsstamm O104 bedingten späten Fälle nicht auf eine der beiden o.g. Erklärungen zurückführen lassen, sind weitere epidemiologische Untersuchungen notwendig, um fortbestehende weitere Infektionsquellen aufzudecken.

Zur Untersuchung der zweiten Frage wurde ein standardisierter Erhebungsbogen entwickelt, der von den Gesundheitsämtern für jeden neu erkrankten EHEC-/HUS-Patienten (mit Erkrankungsbeginn ab 10.6.) vervollständigt werden soll. In den ersten dem RKI zugesandten Fragebögen lagen für 8 Patienten (davon 3 an HUS erkrankt) Informationen zum Sprossenverzehr (3-mal ja, 5-mal nein) und für 10 Patienten (davon 4 an HUS erkrankt) zu vorausgegangenen Durchfallerkrankungen im Umfeld vor (3-mal ja, 7-mal nein). Zwei Patienten, die Sprossenverzehr verneinten, gaben eine Durchfallerkrankung bei einer Kontaktperson an.

4.2 Häusliches Umfeld und Ausscheider

In Zusammenarbeit mit bisher einem Gesundheitsamt führt das RKI eine haushaltsbasierte Studie zur Prävalenz von EHEC O104 Trägern in 50 Haushalten mit einem im Rahmen des Ausbruchsgeschehens gemeldeten EHEC-Erkrankungsfall und 50 wohnortnahen Kontrollhaushalten durch. Im weiteren Studienverlauf werden Haushalte mit einem EHEC O104-Träger in eine prospektive Kohortenstudie eingeschlossen, um mögliche Haushaltsübertragungen und Risikofaktoren für eine Haushaltsübertragung zu identifizieren sowie die Ausscheidungsdauer der EHEC O104 Träger zu untersuchen.

5 Anlagen

Eigenschaften des Erregers sowie Hinweise und Hilfestellungen des RKI zur Diagnostik des gegenwärtig zirkulierenden Ausbruchstammes (Aktualisiert: 24.6.2011)

http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC_Diagnostik.html

Publikationen:

Frank C, Faber MS, Askar M, Bernard H, Fruth A, Gilsdorf A, Höhle M, Karch H, Krause G, Prager R, Spode A, Stark K, Werber D, on behalf of the HUS investigation team. Large and ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany, May 2011. Euro Surveill. 2011;16(21):pii=19878. Available online:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19878>

Askar M, Faber MS, Frank C, Bernard H, Gilsdorf A, Fruth A, Prager R, Höhle M, Suess T, Wadl M, Krause G, Stark K, Werber D. Update on the ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome due to Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) serotype O104, Germany, May 2011. Euro Surveill. 2011;16(22):pii=19883. Available online:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19883>

Wadl M, Rieck T, Nachtnebel M, Greutelaers B, an der Heiden M, Altmann D, Hellenbrand W, Faber M, Frank C, Schweickert B, Krause G, Benzler J, Eckmanns T, on behalf of the HUS surveillance and laboratory team. Enhanced surveillance during a large outbreak of bloody diarrhoea and haemolytic uraemic syndrome caused by Shiga toxin/verotoxin-producing Escherichia coli in Germany, May to June 2011. Euro Surveill. 2011;16(24):pii=19893. Available online:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19893>

Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, Heiden MA, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Stark K, Krause G; the HUS Investigation Team. Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing Escherichia coli O104:H4 Outbreak in Germany - Preliminary Report. N Engl J Med. 2011 Jun 22. [Epub ahead of print]

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1106483>

Bielaszewska M, Mellmann A, Zhang W, Köck R, Fruth A, Bauwens A, Peters G, Karch H. Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. Lancet Infect Dis 2011, published online June 23, 2011 DOI:10.1016/S1473-3099(11)70165-7

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309911701657>

RKI: Zur aktuellen Häufung von EHEC-Infektionen und HUS-Fällen in Deutschland. Epid Bull (Supplement) 2011; 21:1-2

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/21_11_Supplement,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/21_11_Supplement.pdf

RKI: Zur Entwicklung der Erkrankungszahlen im aktuellen EHEC/HUS-Ausbruch in Deutschland. Epid Bull 2011; 22:199-202

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/22_11,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/22_11.pdf

RKI: Zur Entwicklung der Erkrankungszahlen im aktuellen EHEC/HUS-Ausbruch in Deutschland - Update. Epid Bull 2011; 23:207-209

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/23_11,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/23_11.pdf

RKI: Zur Entwicklung der Erkrankungszahlen im aktuellen EHEC/HUS-Ausbruch in Deutschland - Update. Epid Bull 2011; 24:215-217

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/24_11,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/24_11.pdf

RKI: Intensivierte Surveillance während eines großen EHEC-/HUS-Ausbruchs in Deutschland. Mai-Juni 2011. Epid Bull 2011; 25:225-229

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/25_11,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/25_11.pdf