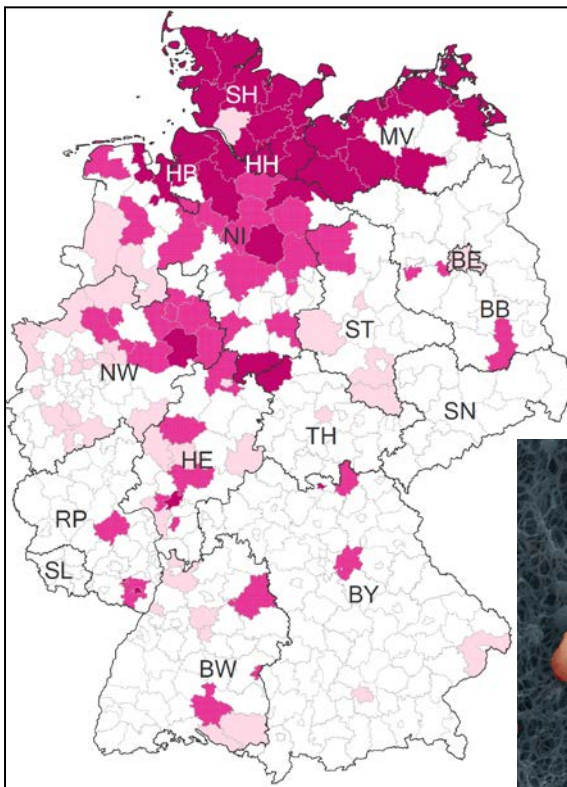


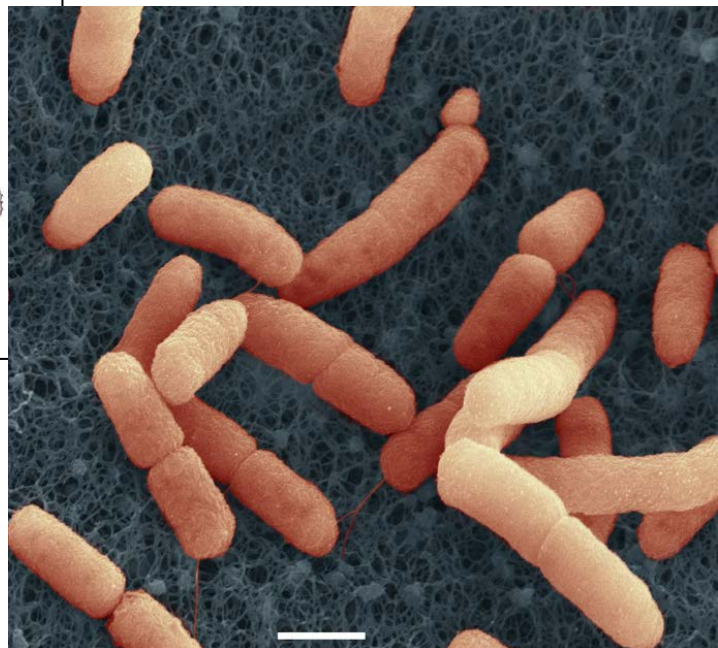


Abschließende Darstellung und Bewertung der
epidemiologischen Erkenntnisse im

EHEC O104:H4 Ausbruch Deutschland 2011



Karte der HUS-Inzidenz im Ausbruch



EHEC-Bakterien des Ausbruchsstammes O104:H4
Raster-Elektronenmikroskopie. Maßstab: 1 μm
Quelle: Holland, Laue (Robert Koch-Institut)

Impressum

Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011

Robert Koch – Institut, September 2011
Im Internet verfügbar unter www.rki.de

Herausgeber

Robert Koch-Institut (RKI)
Nordufer 20
13353 Berlin

Redaktion

RKI, Abteilung Infektionsepidemiologie, Fachgebiet 35

Druck

RKI-Hausdruckerei

Vorgeschlagene Zitierweise

Robert Koch-Institut. Bericht: Abschließende Darstellung und Bewertung der epidemiologischen Erkenntnisse im EHEC O104:H4 Ausbruch, Deutschland 2011. Berlin 2011.

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| Zusammenfassung | 2 |
| 1 Deskriptive Epidemiologie | 5 |
| 1.1 Meldedaten Deutschland | 5 |
| 1.2 Surveillance blutiger Durchfälle | 9 |
| 1.3 Fallmeldungen im Ausland (Stand 18.8.2011) | 11 |
| 1.4 Inkubationszeit..... | 12 |
| 1.5 Schätzung des Expositionszeitraumes..... | 14 |
| 1.6 Meldeverzug | 15 |
| 1.7 „Now-Casting“ | 18 |
| 2 Untersuchungen zum Infektionsvehikel | 20 |
| 2.1 Frühe epidemiologische Studien | 20 |
| 2.2 Untersuchung eines Satelliten-Ausbruchs in zwei Kantinen eines Frankfurter Unternehmens | 20 |
| 2.3 Rezeptbasierte Restaurant-Kohortenstudie | 21 |
| 2.4 Erkenntnisse aus weiteren Fall-Kontroll-Studien zum Verzehr von Sprossen | 22 |
| 2.4.1 Rohkost-Fall-Kontroll-Studie | 23 |
| 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 Laboruntersuchungen am NRZ | 27 |
| 4 Schwerpunkte anderer epidemiologischer Untersuchungen | 29 |
| 4.1 Untersuchungen zum Verzehrverhalten der Bevölkerung | 29 |
| 4.2 „Späte Fälle“ | 32 |
| 4.3 Häusliches Umfeld und Ausscheider..... | 34 |
| 5 Externe Kommunikation des RKI während des Ausbruchs | 35 |
| 5.1 Informationsweitergabe innerhalb des ÖGD und an staatliche Stellen im In- und Ausland | 35 |
| 5.2 Presse- und Öffentlichkeitsarbeit..... | 37 |
| 6 Anhang | 39 |
| 6.1 Aufstellung der im Ausbruch über das Early Warning and Response System bereit gestellten Dokumente | 39 |
| 6.2 Aufstellung der im Ausbruch auf den RKI-Internetseiten eingestellten Dokumente (neu oder aktualisiert, Stand 25.8.2011)..... | 40 |
| Anlagen | 42 |

Zusammenfassung

Von Mai bis Juli 2011 kam es vor allem in Norddeutschland zu einem großen Ausbruch von Erkrankungsfällen des hämolytisch-urämisches Syndroms (HUS) und blutiger 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 Task Force EHEC am Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).

Epidemiologische Charakteristik und Verlauf des Ausbruchsgeschehens

Das Ausbruchsgeschehen (in Bezug auf den Beginn der Durchfallssymptomatik) begann Anfang Mai 2011 und hatte am 22.5.2011 seinen Gipfel. Danach ging sowohl die Zahl der dem Ausbruch zugeordneten Infektionen durch EHEC als auch die Zahl der Neuerkrankungen an HUS zurück. Ab Mitte Juni traten nur noch vereinzelt HUS-Erkrankungen auf. Am 26.7. erklärte das Robert Koch-Institut den Ausbruch für beendet. Zu diesem Zeitpunkt waren 3 Wochen lang keine neuen, offensichtlich dem Ausbruch zugehörigen Erkrankungsfälle übermittelt worden, die nach dem 4.7. erkrankt waren.

Insgesamt wurden 855 Erkrankungen an HUS und 2.987 Fälle von akuter Gastroenteritis übermittelt, die dem Ausbruch zugerechnet werden (Stand: 16.08.2011). Der Anteil der Frauen überwog sowohl bei den HUS-Fällen (68%) als auch bei den EHEC-Fällen (58%). Bei den Erkrankten handelte es sich überwiegend um Erwachsene. Dies steht im deutlichen Gegensatz zu den in den Meldedaten beobachteten Erkrankungsfällen an EHEC-Gastroenteritis und HUS der letzten Jahre, als vor allem Kleinkinder betroffen waren. Unter den HUS-Patienten verstarben 35 (4,1%) und unter den EHEC-Patienten mit Gastroenteritis 18 (0,6%).

Erkrankungsfälle wurden aus allen Bundesländern berichtet, jedoch waren die 5 nördlichsten Bundesländer Hamburg, Schleswig-Holstein, Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und Niedersachsen am stärksten betroffen, mit HUS-Inzidenzen für einzelne Bundesländer bis zu 10 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner.

Nach der Identifizierung des Infektionsvehikels (Sprossen) und dessen Vertriebsstopp Anfang Juni traten in Deutschland keine Erkrankungshäufungen mehr auf, die mit dem Verzehr dieses Vehikels assoziiert waren. In der späten Ausbruchsphase kam es noch zu sporadischen Sekundärübertragungen durch infizierte Haushaltskontaktpersonen sowie zu einzelnen lokalen Ausbrüchen, die auf eine sekundäre Kontamination von Lebensmitteln durch Beschäftigte (EHEC-Ausscheider) in Lebensmittelbetrieben zurückzuführen waren. Auch einzelne Laborinfektionen waren zu beobachten.

Eine intensivierete Überwachung von EHEC O104 wird auch nach dem offiziellen Ausbruchsende fortgesetzt um frühzeitig einen möglichen Übergang des Infektionsgeschehens in eine endemische Phase zu erkennen. Nach dem 4.7. wurden 7 weitere Infektionen mit Nachweis von EHEC O104 übermittelt, bislang ausschließlich Fälle offensichtlicher Haushaltsübertragung oder beruflicher Exposition (Datenstand 30.8.11). Insgesamt hat die Frequenz von übermittelten EHEC und HUS nach dem 4.7. noch einmal stark abgenommen, bis zurück auf als „Hintergrund“ interpretierbare Fallzahlen.

Evidenz zu Sprossen als Infektionsvehikel

Große EHEC-Krankheitsausbrüche gehen zumeist 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 ergaben sich aus epidemiologischen Studien des RKI in Kooperation mit dem Öffentlichen Gesundheitsdienst von Ländern und Kreisen sowie mit Kliniken und aus den Ermittlungen der Lebensmittelüberwachungsbehörden. Die epidemiologischen Arbeiten zeigen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Sprossenverzehr und Erkrankungsrisiko (z. B. Rezeptbasierte Restaurant-Kohortenstudie: relatives Risiko 14,2; 95% KI 2,6 - ∞; alle 31 Fälle der Kohortenstudie durch Sprossenverzehr erklärt). Ermittlungen der Task Force EHEC am BVL ergaben, dass 41 von 41 gut dokumentierten Lokalitäten (z.B. Restaurants), an denen jeweils mehrere Erkrankungsfälle exponiert waren (sogenannte Cluster), Sprossen des Betriebs A in Niedersachsen bezogen hatten.

In der Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse kamen das RKI, das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und das BVL übereinstimmend 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 aus Frankreich berichtetes Ausbruchsgeschehen mit EHEC O104:H4 (Erkrankungsbeginn zwischen 15. und 20.6.) zeigte ebenfalls einen Zusammenhang mit dem Verzehr von lokal gezogenen Sprossen. Ermittlungen der nationalen und internationalen Lebensmittelbehörden ergaben, dass sich die in Frankreich bzw. von Betrieb A verwendeten Bockshornklee-Sprossensamen auf eine gemeinsame Bezugsquelle zurückführen ließen.

Schlussfolgerungen für die weitere epidemiologische Überwachung und Empfehlungen

Es handelt sich um den bisher größten Krankheitsausbruch durch EHEC-Infektionen in Deutschland und bezogen auf die Anzahl der HUS-Fälle um den größten, weltweit beschriebenen derartigen Ausbruch. Innerhalb relativ kurzer Zeit konnte durch epidemiologische Untersuchungen und systematische Lebensmittlrückverfolgung das Infektionsvehikel Sprossen aufgedeckt werden. Es gibt derzeit keine Hinweise, dass sich nach dem Ende des Ausbruchs der Erreger EHEC O104:H4 endemisch in Deutschland etabliert hätte.

Die Aktivitäten der epidemiologischen Überwachung werden fortgesetzt und konzentrieren sich auf die Surveillance nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) von EHEC und HUS sowie die Notaufnahmen-Surveillance zu blutigen Durchfällen in ausgewählten Krankenhäusern. Weiterhin gilt für Ärzte und den Öffentlichen Gesundheitsdienst eine erhöhte Wachsamkeit für das Auftreten von blutigen Durchfallerkrankungen und HUS einschließlich einer raschen Diagnostik (mit Differenzierung bezüglich des Ausbruchstamms) und Meldung in der ambulanten und stationären Versorgung. Im Rahmen der EHEC- und HUS-Meldepflicht sollen darüber hinaus weiterhin alle neuen EHEC- und HUS-Erkrankungsfälle, die die Faldefinition des Ausbruchs erfüllen, basierend auf einem Erhebungsbogen des RKI von den Gesundheitsämtern befragt werden, um die Infektionsquelle (z. B. Sekundärübertragung, Laborinfektion) dieser Fälle eingrenzen zu können.

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 Kontakt damit sollten die im Haushalt üblichen Schutzhandschuhe getragen werden. Empfehlungen unter www.rki.de > Infektionskrankheiten A-Z > EHEC.

1 Deskriptive Epidemiologie

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

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. Alle Informationen zu den Fällen werden bei den Gesundheitsämtern zusammengeführt (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 (toxin(-gen)-basierter Labornachweis, Serogruppe optional und Erkrankung mit Symptomen von Gastroenteritis) und HUS (rein klinische Falldefinition, labordiagnostischer EHEC-Nachweis optional) wurden folgende Einschränkungen vorgenommen um die wahrscheinlich zum Ausbruch gehörenden Fälle zu definieren: Eingeschlossen wurden Fälle mit Erkrankungsbeginn (an dem typischen Erstsymptom Durchfall) zwischen dem 1.5. und dem 4.7.2011 („Ausbruchszeitraum“). Erkrankungsfälle mit unbekanntem Erkrankungsdatum wurden von der 19. Meldewoche (begann am 9.5.) bis zur 28. Meldewoche (endet am 17.7.) gezählt. Ausgeschlossen wurden Fälle mit Nachweisen von solchen EHEC, die nicht den Charakteristika des Ausbruchsstammes entsprachen. Dies trifft zu auf EHEC anderer Serogruppen als die des Ausbruchsstammes O104:H4 (Details siehe Kapitel 3) sowie auf EHEC ohne Serogruppen-Information, die als isoliert Stx1-positiv übermittelt wurden. Mit Datenstand 16.8.2011, 13 Uhr, wurden alle übermittelten HUS-Fälle (inkl. noch verbliebener Verdachtsfälle) sowie alle EHEC-Fälle, die das klinische Bild erfüllten, ausgewertet.

Es wurden 855 Erkrankungen an HUS und 2.987 Fälle von EHEC-Gastroenteritis (ohne Entwicklung von HUS), also insgesamt 3.842 dem Ausbruch zuzurechnende Erkrankungen, übermittelt. Bei 5% der HUS- und 9% der EHEC-Gastroenteritis-Fälle wurde kein Erkrankungsdatum in die Fallmaske eingetragen.

Zusätzlich wurden 19 HUS-Fälle und 719 EHEC-Fälle übermittelt, die aufgrund der beschriebenen Ausschlusskriterien nicht dem Ausbruch zugerechnet werden. Im gleichen Zeitraum der 5 Vorjahre 2006-2010 wurden im Median 13 Fälle von HUS und 218 Fälle von EHEC-Gastroenteritis übermittelt. Dies entspricht für den Ausbruchszeitraum 2011 einer Zunahme um den Faktor 67 bei HUS, und um den Faktor 17 bei EHEC. Der Anstieg der nicht zum Ausbruch zu rechnenden EHEC-Fälle 2011 (n=719) weit über das Niveau der Gesamt-EHEC-Fälle der Vorjahre (n=218) in diesem Zeitraum, spiegelt die während des Ausbruchs insgesamt stark gestiegene Aufmerksamkeit für und höhere Untersuchungsfrequenz auf EHEC wider.

Unter den Ausbruchs-HUS-Fällen sind 68% weiblich und der Altersmedian beträgt 42 Jahre (Spanne von 0 bis 91 Jahren). Unter den EHEC-Fällen sind 58% weiblich und der Altersmedian beträgt 46 Jahre (Spanne von 0 bis 100 Jahren). Abbildung 1 zeigt die Inzi-

denz übermittelter HUS-Fälle nach Alter und Geschlecht. Von einer Hospitalisierung ist bei allen HUS-Fällen auszugehen (bei EHEC für 54% übermittelt). Unter den an HUS erkrankten Personen verstarben 35 (4,1%), unter den an EHEC-Gastroenteritis Erkrankten 18 (0,6%).

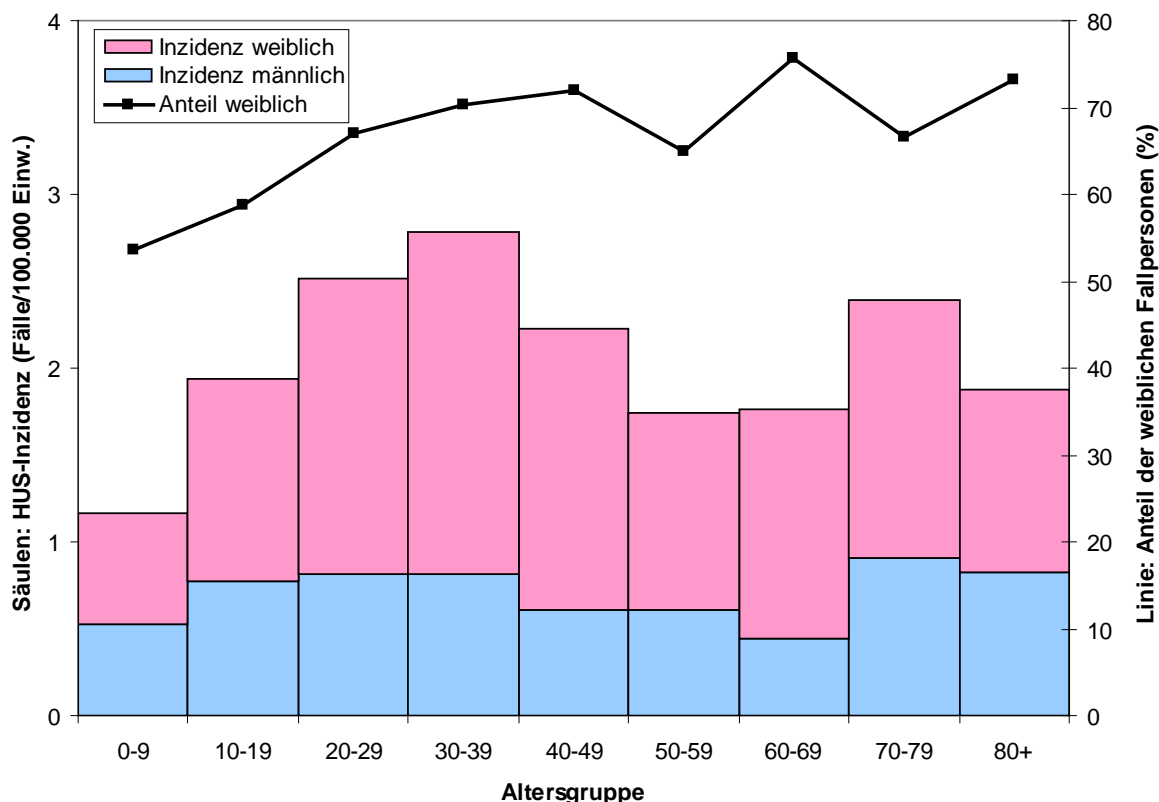


Abbildung 1: Inzidenz von HUS nach Altersgruppe und Geschlecht (linke Y-Achse) sowie Anteil der weiblichen Fallpersonen (rechte Y-Achse) pro Altersgruppe (n=855 HUS-Fälle).

Der Erkrankungsbeginn (bezogen auf die Durchfallssymptomatik) des ersten HUS-Falles bei einem Erwachsenen liegt am 8.5. – dies ist zugleich auch der erste HUS-Fall mit EHEC O104-Nachweis. In der Kategorie EHEC erkrankte am 1.5. ein 45-jähriger Mann aus Aachen. Bei ihm wurden neben EHEC O104 auch noch andere Durchfallerreger nachgewiesen, so dass unklar ist, ob der Erkrankungsbeginn am 1.5. mit EHEC im Zusammenhang steht. Der nächste Erkrankungsbeginn eines EHEC-Falles mit Nachweis vom O104 ist – wie in der Kategorie HUS – der 8.5. Hierbei handelte es sich um eine 42-jährige Frau aus Niedersachsen.

Der Anteil von als blutig übermittelten Durchfällen lag unter den HUS-Fällen bei 79% sowie bei 56% unter den EHEC-Fällen. Diese Werte sind als Minimalanteile zu verstehen, da sich in der Eingabemaske des bisherigen elektronischen Übermittlungssystems nur „blutiger Durchfall“ und „Durchfall, nicht näher spezifiziert“ wählen ließen.

Labornachweise von EHEC O104 zu bereits bekannten Fällen werden zum Teil weiterhin an das RKI nachübermittelt. Zurzeit liegt für 42% der laborbestätigten HUS-Fälle und für 21% der EHEC-Durchfälle die Information vor, dass es sich um den Ausbruchsstamm EHEC O104 gehandelt hat. Aufgrund des weiter oben geschilderten starken Exzesses von Fällen in diesem Ausbruch gegenüber den Vorjahren ist aber davon auszugehen, dass nahezu alle hier gezählten HUS-Fälle zum Ausbruch gehören, und unter den EHEC-Fällen ein sehr großer, aber aus Mangel an mikrobiologischen Detailergebnissen nicht näher definierbarer Anteil.

Abbildung 2 zeigt die epidemiologische Kurve der HUS- und EHEC-Fälle. Beide Kurven steigen ab dem 8.5. stark an, gipfeln am 21. respektive am 22.5., und fallen dann zunächst schnell, später nur noch langsam, ab. Berücksichtigt man nur die Fälle mit Nachweis von O104, gipfeln diese am 20. (HUS) und 22.5. (EHEC-Gastroenteritis).

Am 25.7. war drei Wochen lang kein neuer, offensichtlich zum Ausbruch gehörender Fall als neu erkrankt übermittelt worden (Kriterien: HUS bei Erwachsenen mit O104 oder ohne Serogruppenbestimmung, oder EHEC mit Nachweis von O104). Auf dieser Grundlage wurde der Ausbruch als seit dem 5.7. beendet betrachtet und die aktive Phase der Ausbruchsuntersuchung wurde in die Phase von Post-Ausbruchs-Surveillance übergeleitet. In diesem Rahmen fielen (Stand 30.8.2011) bislang 7 weitere Erkrankungsfälle mit Erkrankungsdaten zwischen dem 17.7. und 14.8. 2011 auf, bei denen O104 nachgewiesen wurde bzw. eine Infektion damit wahrscheinlich ist: ein haushalts-sekundärer HUS-Fall bei einer Erwachsenen mit O104-Nachweis beim Primärfall sowie 6 EHEC-Fälle mit O104-Nachweis.

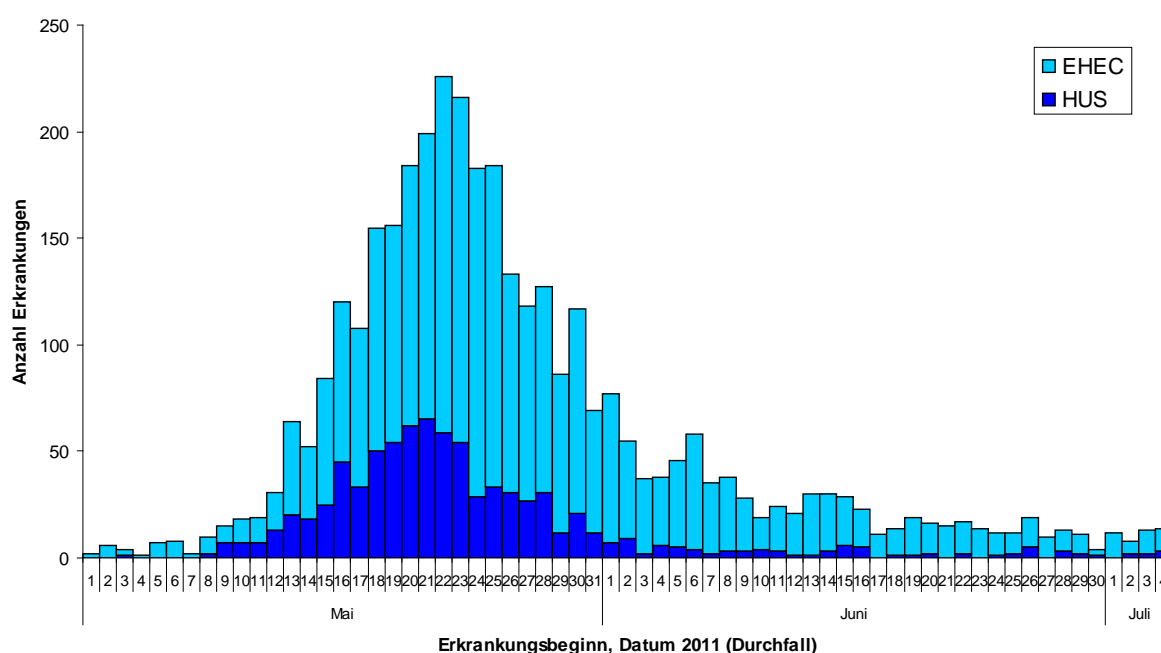


Abbildung 2: Epidemiologische Kurve der HUS- und EHEC-Ausbruchsfälle (809 HUS- und 2.717 EHEC-Fälle mit bekanntem Erkrankungsbeginn an Durchfall im Ausbruchszeitraum).

Während des Ausbruchszeitraumes wurden Fälle aus allen 16 Bundesländern berichtet, jedoch waren die 5 nördlichsten Bundesländer Hamburg, Schleswig-Holstein, Bremen, Mecklenburg-Vorpommern und Niedersachsen am stärksten betroffen (HUS-Erkrankungsinzidenzen von 1,8 bis 10,0 Fällen pro 100.000 Einwohnern – alle anderen Bundesländer haben Inzidenzen <1 Fall pro 100.000 Einwohner).

Abbildung 3 zeigt die HUS-Erkrankungsinzidenz pro Landkreis bzw. kreisfreier Stadt, wobei Erkrankte mit Reiseanamnese innerhalb Deutschlands für den Kreis gezählt werden, in dem sie sich wahrscheinlich infiziert haben.

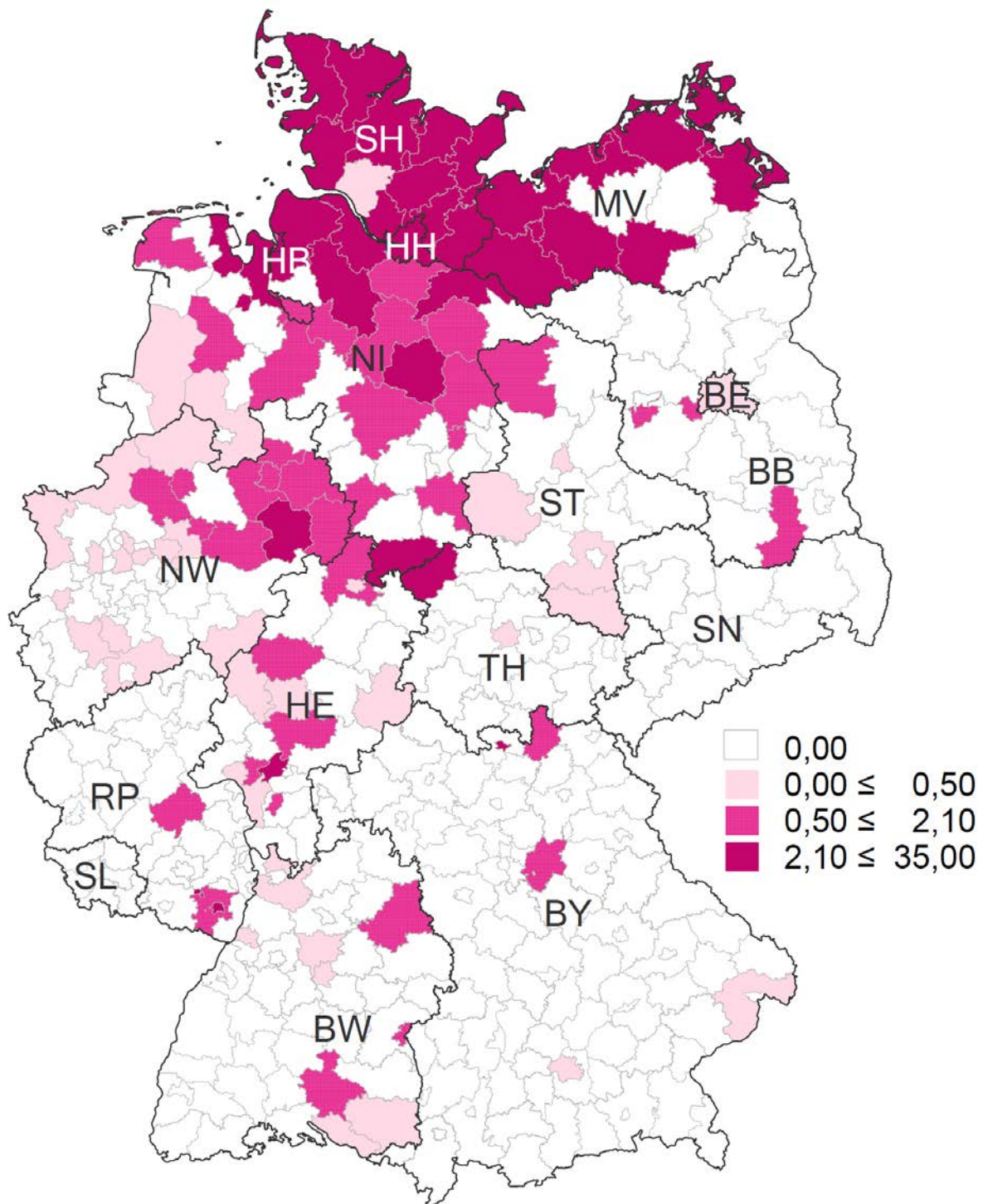


Abbildung 3: Inzidenz (Fälle pro 100.000 Einwohner) von HUS im Ausbruch, abgebildet nach Kreis, in dem die Infektion wahrscheinlich stattgefunden hat (Wohnortkreis, oder bei Reiseanamnese Aufenthaltskreis zum Zeitpunkt der Infektion).

Im Vergleich zu den HUS- und EHEC-Melddaten 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 etwa 2% der Ausbruchsfälle sind unter 5 Jahre alt, gegenüber 69% der HUS-Fälle der Vorjahre, in denen HUS vornehmlich ein pädiatrisches Problem war.

- Der Anteil der Frauen unter den Ausbruchs-EHEC-Fällen (58%) 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.

Bei dem abgelaufenen 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 – mit großem Abstand – weltweit der größte beschriebene derartige Ausbruch. Für eine weitere ausführliche Beschreibung der Melddaten siehe auch verschiedene wissenschaftliche Publikationen zum Ausbruch in Eurosurveillance^{1,2} sowie weitere in Vorbereitung befindliche Veröffentlichungen. Zum Artikel im New England Journal of Medicine³ ist eine endgültige Version für Ende 2011 vorgesehen.

1.2 Surveillance blutiger Durchfälle

Da blutige Diarrhöen ein häufiges erstes Symptom bei EHEC-Patienten sind, kann der zeitliche Verlauf eines EHEC-Ausbruchs durch Erhebung dieses Symptoms z.B. in Notaufnahmen zeitnah eingeschätzt werden. Eine syndromische Surveillance von Patienten mit blutiger Diarrhö wurde in den Notaufnahmen von freiwillig teilnehmenden Krankenhäusern am 27.5.2011 implementiert. Aufgrund täglich schwankender Zahlen der übermittelnden Notaufnahmen wurde mit dem 1.7.2011 eine tägliche Übermittlung von Fallzahlen von möglichst konstant teilnehmenden Notaufnahmen etabliert, um die Interpretierbarkeit der Fallzahlen zu erhöhen. Es wird angestrebt, die Surveillance bis zum 30.9.2011 weiterzuführen, da auch nach Ende des eigentlichen Ausbruchs Personen noch EHEC O104:H4 ausscheiden und dem Öffentlichen Gesundheitsdienst noch vereinzelt EHEC O104:H4-Fälle gemeldet werden können.

Es sind Einrichtungen aus allen Bundesländern vertreten, sowohl aus vom Ausbruch **vermehrt betroffenen Gebieten** (Bremen, Hamburg, Schleswig-Holstein sowie Teile Niedersachsens (Norden) und Nordrhein-Westfalens (Paderborn)) als auch aus **nicht vermehrt betroffenen Gebieten**. Erfasst werden die tägliche Gesamtzahl aller in den 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 30.6. haben insgesamt 193 Notaufnahmen an der syndromischen Surveillance teilgenommen; davon befanden sich 28 in vermehrt betroffenen Gebieten. An der Fortführung der Surveillance nehmen seit dem 1.7. insgesamt 75 Notaufnahmen teil; davon 16 aus den oben genannten vermehrt betroffenen Gebieten. Die Zahl der jeweils übermittelnden Notaufnahmen ist von Tag zu Tag unterschiedlich. Daher können sich Ergebnisse nachträglich ändern, wenn weitere retrospektive Daten von Notaufnahmen gesendet werden. Alle folgenden Analysen beziehen sich nur auf die Daten derjenigen Notaufnahmen, die an der Fortführung der Surveillance teilnehmen.

Seit Beginn der Surveillance blutiger Durchfälle hat sich der Anteil der Patienten mit blutigem Durchfall an allen in Notaufnahmen vorstelligen Patienten in vermehrt betroffenen Gebieten dem Anteil in nicht vermehrt betroffenen Gebieten zunehmend angegli-

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.

chen. Seit der Berichtswoche vom 18. - 24.7. differieren die Anteile beider Gruppen kaum noch (Tabelle 1). Die Anteile der Patienten mit blutigen Durchfällen an allen Notaufnahmepatienten nach Geschlecht und Altersgruppe in vermehrt betroffenen Gebieten sind in Abbildung 4 dargestellt. Frauen waren dort häufiger von blutiger Diarrhö betroffen als Männer. Ab dem 31.5. ist ein abnehmender Anteil von Fällen zu beobachten.

Tabelle 1: Anteil der Patienten mit blutigem Durchfall an allen in Notaufnahmen vorstelligen Patienten nach Gebiet und Woche. Der Quotient ist der ‚Anteil in vermehrt betroffenen Gebieten‘ im Verhältnis zum ‚Anteil in nicht vermehrt betroffenen Gebieten‘. EHEC/HUS-Ausbruch, Deutschland 2011.

| Woche | vermehrt betroffene Gebiete | nicht vermehrt betroffene Gebiete | Quotient |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------|
| 30.5-5.6. | 5,2 % (315/6.067) | 0,9 % (91/10.407) | 5,9 |
| 6.6.-12.6. | 3,7 % (218/5.929) | 0,8 % (142/17.291) | 4,5 |
| 13.6.-19.6. | 1,6 % (70/4.264) | 0,6 % (108/17.263) | 2,6 |
| 20.6.-26.6. | 1,0 % (29/2.963) | 0,5 % (76/16.437) | 2,1 |
| 27.6.-3.7. | 0,9 % (31/3.460) | 0,4 % (73/16.479) | 2,0 |
| 4.7.-10.7. | 0,5 % (22/4.793) | 0,3 % (41/16.219) | 1,8 |
| 11.7.-17.7. | 0,4 % (20/4.996) | 0,2 % (36/15.763) | 1,8 |
| 18.7.-24.7. | 0,3 % (15/6.058) | 0,3 % (36/13.639) | 0,9 |
| 25.7.-31.7. | 0,2 % (9/5.159) | 0,2 % (28/14.213) | 0,9 |
| 1.8.-7.8. | 0,2 % (9/4.743) | 0,1 % (21/14.606) | 1,3 |
| 8.8.-14.8. | 0,2 % (9/5.028) | 0,2 % (31/14.091) | 0,8 |

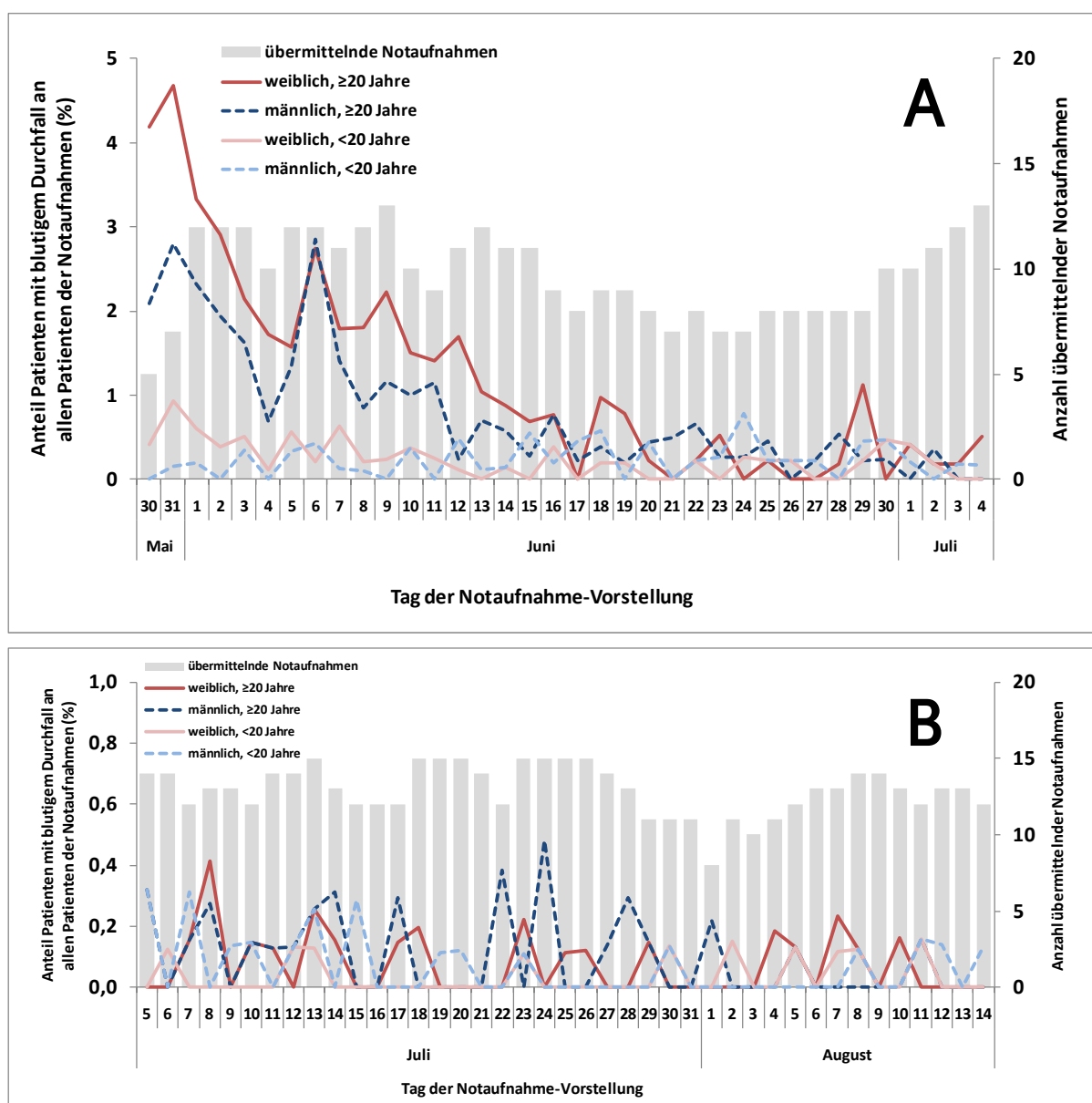


Abbildung 4: Surveillance blutiger Durchfälle in Notaufnahmen in vermehrt betroffenen Gebieten: Anteil der Patienten mit blutigen Durchfällen an allen Notaufnahmepatienten nach Geschlecht und Altersgruppe, EHEC/HUS-Ausbruch, Deutschland 2011 (n=747), jeweils für (A): Zeitraum 30.5.-04.7. und (B): Zeitraum ab 5.7. Die Abbildungen weisen für eine bessere Lesbarkeit eine unterschiedliche Skalierung der y-Achse auf.

1.3 Fallmeldungen im Ausland (Stand 18.8.2011)

Frankreich berichtete über einen lokalen EHEC O104 Ausbruch in Bordeaux, der nicht im Zusammenhang mit einem Aufenthalt in Deutschland steht.⁴ Der Ausbruch umfasste 15 Fälle mit Erkrankungsbeginn zwischen dem 15. und 20.6., die wahrscheinlich im Zusammenhang mit dem Verzehr von in Frankreich gezogenen Sprossen standen. Dies legt nahe, dass kontaminierte Sprossen (bzw. deren Samen) als Infektionsvehikel nicht auf Deutschland beschränkt geblieben sind und bei eventuell weiteren auftretenden Erkrankungshäufungen im In- und Ausland als Vehikel in Betracht zu ziehen wären. Näheres

⁴ Gault G, Weill FX, Mariani-Kurkdjian, et al. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome and bloody diarrhoea due to Escherichia coli O104:H4, south-west France, June 2011. Euro Surveill. 2011;16(26):pii=19905. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19905>

siehe Stellungnahmen der European Food Safety Authority (EFSA) und des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) vom 29.6.2011⁵.

Weitere Fälle ohne Reiseaufenthalt in Deutschland oder bekanntem Sprossenverzehr wurden noch aus Schweden (1 Fall) und Österreich (1 Fall) berichtet.⁶

Neben diesen Fällen sind bislang alle im Ausland aufgetretenen EHEC- oder HUS-Fälle primär oder sekundär auf einen Aufenthalt in Deutschland zurück zu führen gewesen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Anzahl Fälle und Todesfälle in Ländern der Europäischen Union (Quelle: ECDC, Stand: 26.7.2011 11:00, WHO: Stand: 21.7.2011 18:00).

| Staaten | EHEC (Todesfälle) | HUS (Todesfälle) |
|-----------------------|-------------------|------------------|
| EU | | |
| Dänemark | 16 (0) | 10 (0) |
| Frankreich | 2 (0)* + 2(0)§ | 9 (0) § |
| Griechenland | 1 (0) | 0 (0) |
| Großbritannien | 4 (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 | 35 (0) | 18 (1) |
| Spanien | 1 (0) | 1 (0) |
| Tschechische Republik | 1 (0) | 0 (0) |
| Summe EU | 75 (0) | 50 (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 | 83 (0) | 54 (2) |

* Fälle im Zusammenhang mit Aufenthalt in Deutschland

§ Fälle im Zusammenhang mit dem Ausbruch in Bordeaux (nur 11 der 15 Fälle sind angegeben)

1.4 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 mit anderen EHEC Serotypen). Die Kenntnis der Inkubationszeit ist für epidemiologische Untersuchungen (z.B. um bei Befragungen von Patienten den korrekten Expositionszeitraum zu berücksichtigen), die Einschätzung der epidemiologischen Entwicklung und für

⁵ <http://www.efsa.europa.eu/de/press/news/110629a.htm>

⁶ EFSA/ECDC joint rapid risk assessment: Outbreak of Shiga toxin-producing E. coli (STEC) O104:H4 2011 in the EU 8 July 2011 (updated from 29 June)
http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110712_TER_Risk_Assessment_Ecoli.pdf

die Festlegung präventiver Maßnahmen von zentraler Bedeutung. Anhand von bekanntem Expositionszeitraum bei ausgewählten Fällen und dem Erkrankungsdatum wurde die Inkubationszeit für den Ausbruchsstamm geschätzt (vergleiche Publikation im NEJM⁷).

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 Ausbruchsbereich liegen. Die analysierten Daten stammen aus dem gesetzlichen Meldesystem, aus Restaurant-Clustern und von ausländischen Fällen.

Auf dieser Basis konnte die Inkubationszeit für 91 Fälle ausgewertet werden. Die daraus entstandene Wahrscheinlichkeitsfunktion ist in der Abbildung 5 dargestellt.

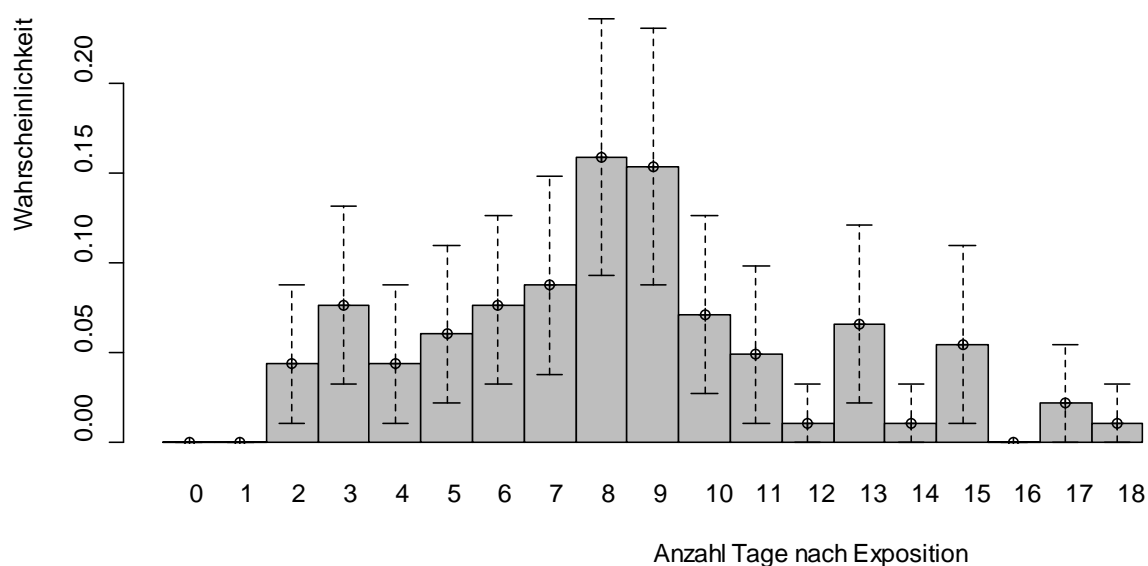


Abbildung 5: Geschätzte Wahrscheinlichkeitsfunktion der Inkubationszeit (basierend auf 91 Individuen) mit entsprechenden punktwisen 95% Konfidenzintervallen.

Der Median der Inkubationszeit bis zum Beginn der Durchfallssymptomatik beträgt 8 Tage, das 25% Perzentil liegt bei 6 Tagen, das 75% Perzentil bei 10 Tagen. Im Vergleich zu der mittleren Inkubationszeit von EHEC O157 (3 bis 4 Tage) ist die Inkubationszeit bei EHEC O104 deutlich länger.

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, das 25% Perzentil liegt bei 4 Tagen, das 75% Perzentil bei 7 Tagen. Die mittlere 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).

⁷ 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 Jun 22. [Epub ahead of print]

1.5 Schätzung des Expositionszeitraumes

Die in Abschnitt 1.4 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 23.8.2011: 809 von 854 Fällen).

Die Rückprojektion von Durchfallbeginn auf Expositionszeitpunkt erfolgt nach der Methode von Becker et al.⁸, welche für die Rückrechnung der AIDS-Inzidenz auf HIV-Inzidenz entwickelt wurde. In Abbildung 6 geben die blauen Säulen (d.h. 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 angegeben, um die Unsicherheit der Inkubationszeitschätzung in der Rückrechnung zu berücksichtigen.

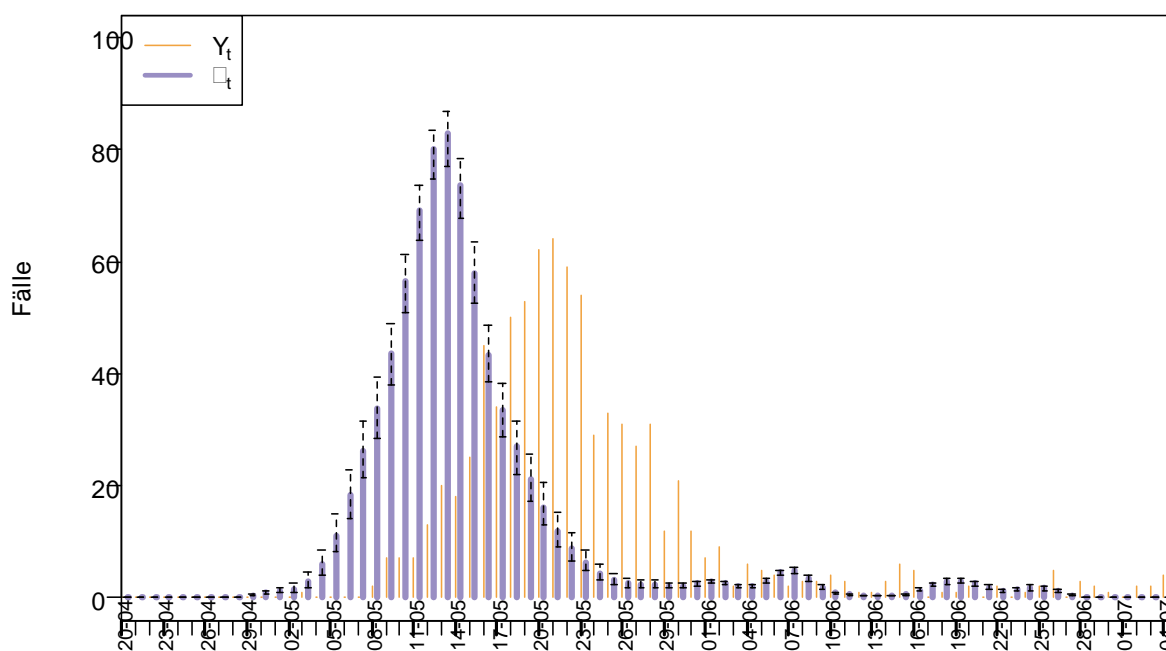


Abbildung 6: Rückprojektion der täglichen Erkrankungsbeginne auf Expositionszeitpunkte. Die dünnen orange Säulen Y_t zeigen die tatsächlich beobachteten Fälle nach Erkrankungsbeginn, die dicken blauen Säulen λ_t zeigen die geschätzte Anzahl Expositionen pro Tag (inkl. 95% Konfidenzintervalle).

Die Rückrechnung zeigt, dass der Infektionszeitpunkt für 90% der im Rahmen des Ausbruchs übermittelten Fälle mit Erkrankungsdatum vermutlich vor dem 23.5. liegt und dass der 12. bis 14.5. der Zeitraum mit der größten Anzahl täglicher Neuinfektionen war.

⁸ 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.

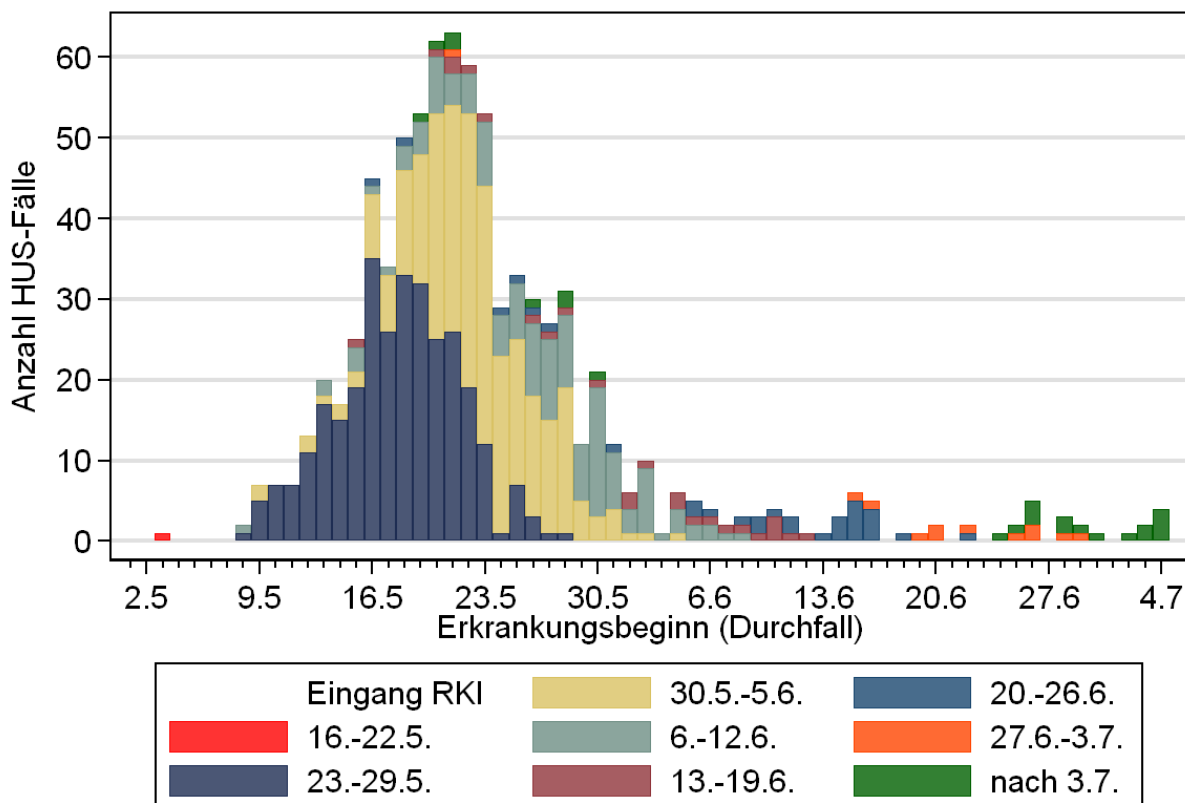
1.6 Meldeverzug

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 per E-mail am 19.5.2011 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. Ab dem 20.5.2011 untersuchte das RKI in enger Zusammenarbeit mit Gesundheits- und Lebensmittelüberwachungsbehörden des Bundes und der Länder den Ausbruch in Norddeutschland.

Bei den epidemiologischen Analysen wurden retrospektiv alle Erkrankungsfälle, die seit dem 1.5.2011 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 dem Datum der Meldung an das Gesundheitsamt sowie dem Eingang der Meldung an das RKI (Übermittlung) unterschieden werden.

Nach den Vorgaben des IfSG muss ein Fall vom diagnostizierenden Arzt und ein Erregernachweis vom Labor innerhalb von 24 Stunden an das zuständige 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 übermittelt (gemäß § 11 IfSG). Nach Bekanntwerden des EHEC/HUS-Ausbruchs bat das RKI die zuständigen Behörden ab der Woche vom 23.5.2011 um eine tägliche Übermittlung der HUS-Meldungen und der aktualisierten Daten. Die zwischen dem 24.5. und dem 27.7. gemeldeten Fälle wurden zu 50% innerhalb von zwei Tagen und zu 75% innerhalb von 4 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 Diagnose und Meldung an das Gesundheitsamt und elektronischen Übermittlung der Daten über die zuständigen Landesstellen an das RKI ein unterschiedlich langer Zeitraum von wenigen Tagen bis zu einigen Wochen. Abbildung 7 zeigt die vorliegende Anzahl der an das RKI übermittelten HUS-Fälle nach dem Datum des Erkrankungsbeginns (Stand: 26.8.2011, 10:00 Uhr). 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 23.5. lediglich ein Erkrankungsfall an HUS, mit Erkrankungsbeginn am 3.5., 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 29.5. wurde dem RKI eine größere Anzahl von HUS-Fällen übermittelt. Zu diesem Zeitpunkt waren die Untersuchungen des RKI bereits angelaufen.



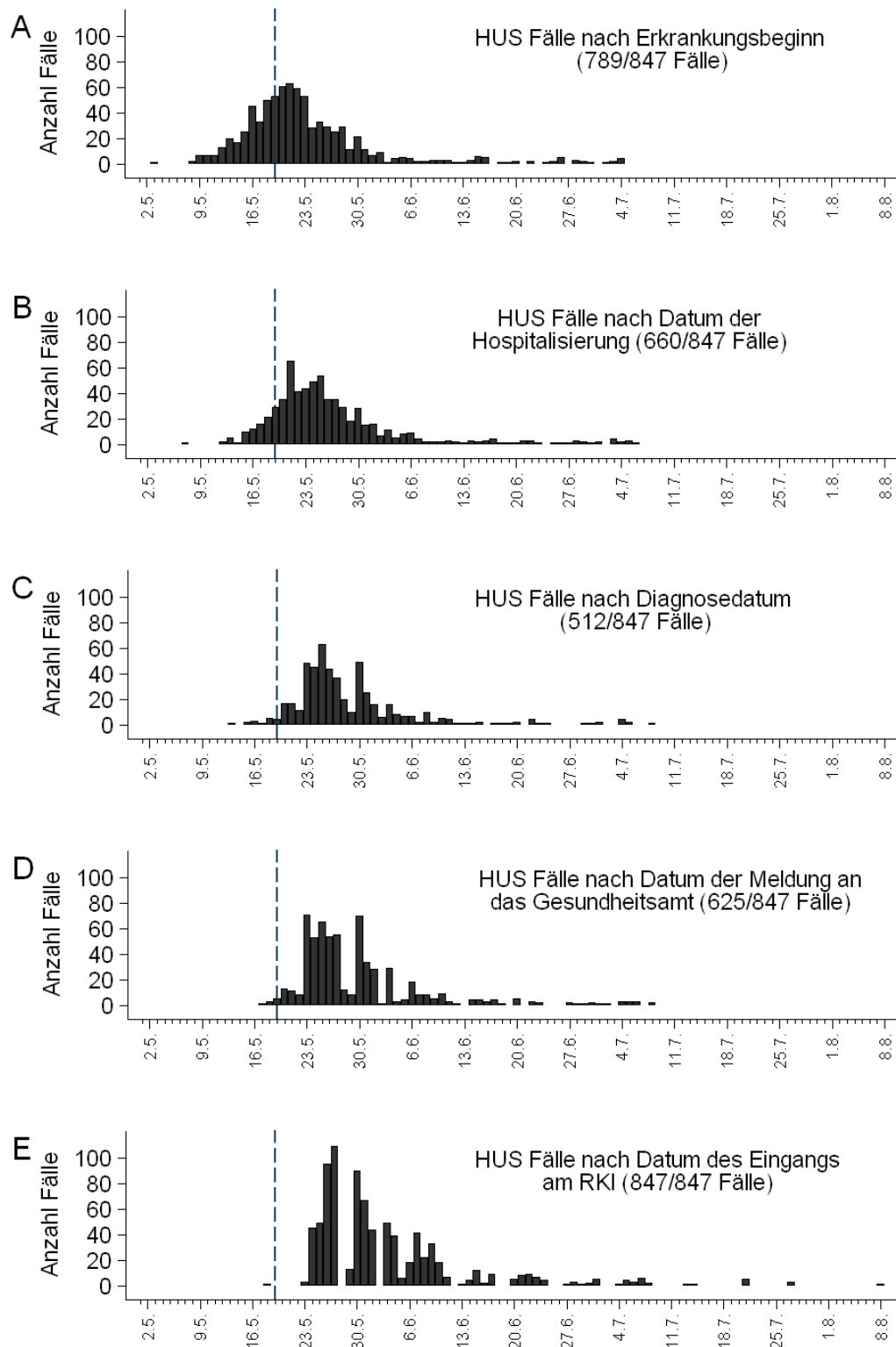
Stand 26.8.2011

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 9. bis 15.5. nur 3 Fälle, vom 16. bis 19.5. weitere 5 Fälle, in der Woche vom 16. bis 22.5. insgesamt 14 Fälle ohne Angabe des Serotyps übermittelt; erst in der Woche vom 23. bis 27.5. 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 beim Gesundheitsamt und Eingang der Meldung am RKI (Übermittlung) dargestellt. Berücksichtigt wurden hierbei nur Datumsangaben, die die natürliche Reihenfolge Erkrankungsbeginn, Diagnose, Meldung, Übermittlung einhalten. 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 beim Gesundheitsamt. Die Summe dieser Einzelverzögerungen führt zur Gesamtverzögerung zwischen Erkrankung und Übermittlung an das RKI⁹.

⁹ Altmann M, Wadl M, Altmann D, et al. Timeliness of surveillance during outbreak of Shiga toxin-producing Escherichia coli, Germany, 2011. Emerg Infect Dis. 2011 Oct; [Epub ahead of print] <http://www.cdc.gov/eid/content/17/10/pdfs/11-1027.pdf>



Stand: 26. August 2011

Abbildung 8: HUS-Fälle gemäß Ausbruchs-Faldefinition, zeitlich dargestellt nach: Erkrankungsbeginn (A), Datum der Hospitalisierung (B), Diagnosedatum (C), Datum der Meldung an das Gesundheitsamt (D) und Datum des Eingangs der Meldung am RKI (E). Die vertikale Linie markiert den 19.5., an dem das RKI über ein Cluster von 3 HUS-Fällen in Hamburg informiert wurde.

1.7 „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“).

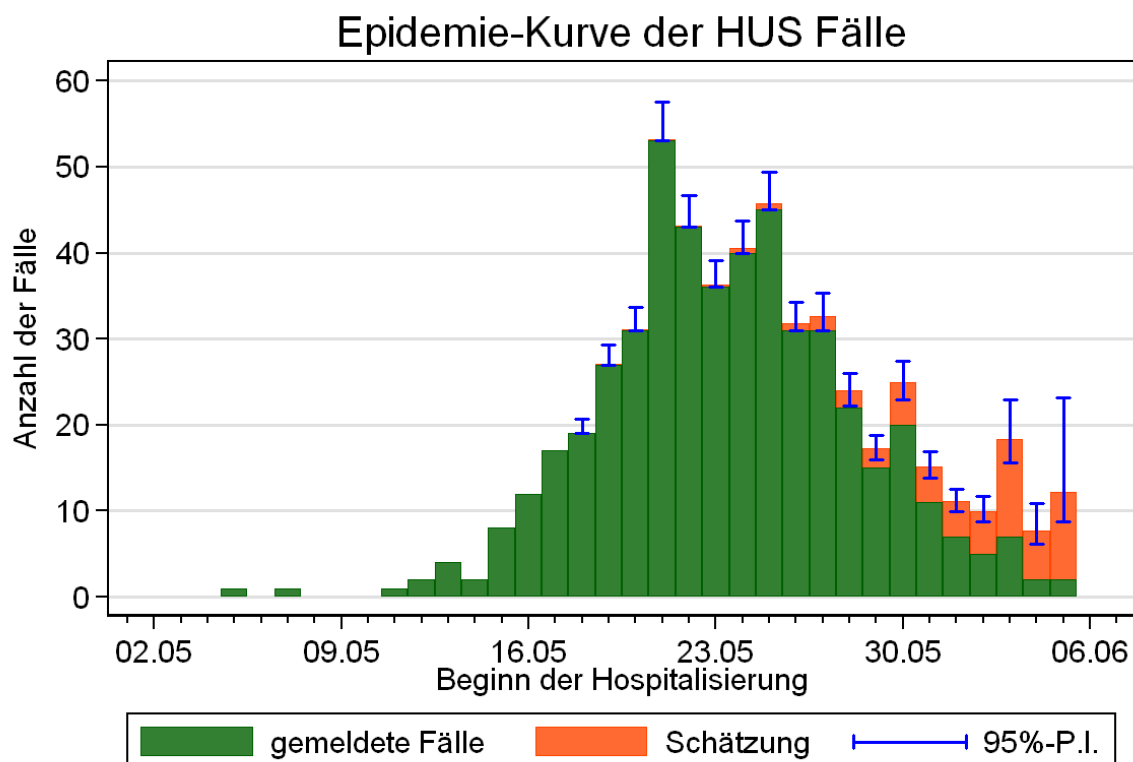
Zur Schätzung der dafür notwendigen Meldeverzugsverteilung wurde das Datum der Hospitalisierung und das Übermittlungsdatum aller zwischen 23.5. und 1.6. an das RKI übermittelten HUS-Fallmeldungen verwandt. Auf Grundlage dieser Verteilung wurde ab dem 2.6. das im Folgenden beschriebene Now-Casting durchgeführt:

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 zwischen 23.5. und 1.6. Eine Prognose am Tag s für die tatsächliche Anzahl am Tag t ist also $y_t = \frac{y_{t,s}}{F(s-t)}$.

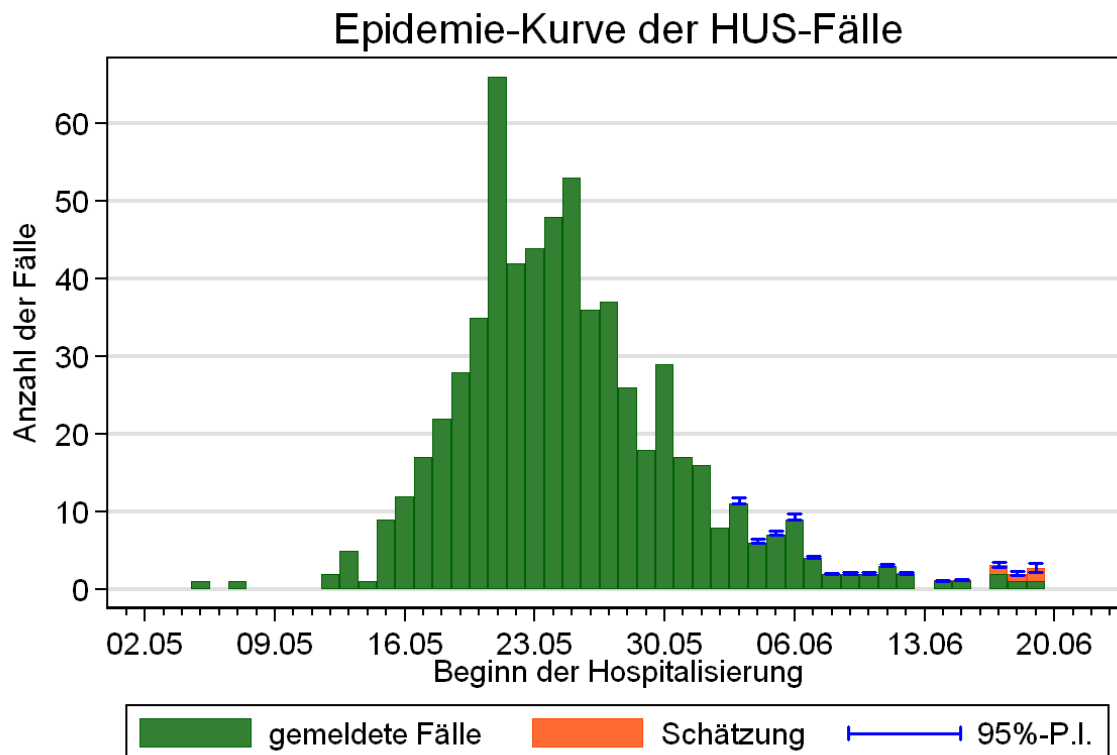
Um die Unsicherheit bei der Schätzung der Verteilungsfunktion F bei der Berechnung der Prognose zu berücksichtigen, wurden auch 95% Prognoseintervalle für F berechnet und diese dann entsprechend transformiert, um ein 95% Prognoseintervall für y_t zu erhalten. Abbildung 9 illustriert das Ergebnis des Now-Castings am 7.6.2011. 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 10 illustriert das Ergebnis des Now-Castings mit Stand vom 23.6.2011. Zu erkennen ist, dass auch unter Berücksichtigung des Melde- und Übermittlungsverzugs ab dem 13.6. nur noch wenige HUS-Fälle vorhergesagt wurden und aufgetreten sind.



Stand 7.6.2011

Abbildung 9: Now-Casting am 7.6.2011. Die grünen Säulen zeigen die HUS Situation, wie sie die Daten des 7.6.2011 widerspiegeln. Mit Orange sind die Now-Cast Prognosen und mit Blau die 95%-Prognoseintervalle (P.I.) eingezeichnet.



Stand 23.06.2011

Abbildung 10: Now-Casting am 23.6.2011. Die grünen Säulen zeigen die HUS Situation, wie sie die Daten des 23.6.2011 widerspiegeln. Mit Orange sind die Now-Cast Prognosen und mit Blau die 95%-Prognoseintervalle (P.I.) eingezeichnet.

2 Untersuchungen zum Infektionsvehikel

Seit dem 20.5.2011 untersuchte das RKI in Zusammenarbeit mit Gesundheits- und Lebensmittelbehörden des Bundes, der Länder und der Kreise den Ausbruch an 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 der Fälle sowie erste explorative Befragungen von Patienten deuteten früh auf ein mit EHEC kontaminiertes Lebensmittel als Infektionsquelle hin. Vehikel, wie Rohmilch, rohes Fleisch oder Sprossen, die in vorangegangenen EHEC/HUS-Ausbrüchen als Infektionsquelle identifiziert wurden, schienen aufgrund dieser frühen Befragungsergebnisse keine Rolle zu spielen.

Die erste Fall-Kontroll-Studien bei Patienten in Hamburg beschränkte 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. Die Ergebnisse wurden am 25.5. auf einer gemeinsamen Pressekonferenz mit dem BfR¹⁰, in einer Meldung an das Early Warning and Response System (EWRS) der EU sowie am 26.5. zusammen mit einer ersten Beschreibung des Ausbruchs in der Zeitschrift Eurosurveillance veröffentlicht.¹¹ 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 17.5.2011 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 19.5.2011 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 2.5. bis zum 16.5. mit Hilfe der elektronischen Abrechnungsdokumentation für die Kunden auslesen und in einer logistischen Regression auswerten (Tabelle 3).

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 Bestand-

¹⁰ Vorläufige Ergebnisse der EHEC/HUS-Studie (Stellungnahme von BfR und RKI vom 25.05.2011), http://www.rki.de/cln_178/nn_467482/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/Gemeinsame__Stellungnahme__RKI__BfR.html

¹¹ 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.

teil 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 3: Ergebnis der univariablen und multivariablen Analyse (Odds Ratios und zugehörige 95% Konfidenzintervalle, 95% KI) 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, verfolgte das RKI mit Hilfe einer „Rezeptbasierten Restaurant-Kohortenstudie“ folgenden Ansatz: ¹²

Zum Teil im Rahmen der Clustererkennung mit Unterstützung von Informationen des öffentlichen Gesundheitsdienstes, zum Teil als Ergebnis aktiver Fallsuche mit Hilfe von Bestellbüchern eines Restaurants, konnten 10 Gruppen mit insgesamt 176 Teilnehmern identifiziert werden, die im selben Restaurant im Zeitraum vom 12.5. bis zum 16.5.2011 gespeist hatten. Es konnten 168 Personen in die Analyse eingeschlossen werden. 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. Insgesamt erkrankten 31 (18%) Personen aus den Gruppen an blutigem Durchfall oder EHEC/HUS. Die Informationen zur Exposition stammten aus zwei Quellen:

- Die Gruppenteilnehmer wurden befragt, welches Gericht sie bestellt hatten (Erinnerungshilfe durch Fotografien), wobei aufgrund der Buchungslisten des Restau-

¹² Buchholz U, Bernard H, Werber D, et al. Huge sprout associated outbreak of hemolytic uremic syndrome – Germany, 2011. NEJM 2011; [provisionally accepted]

rants 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.

Die Befragungsergebnisse 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 Fällen 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 4: Ergebnisse der uni- und multivariablen Datenanalysen der rezeptbasierten Restaurant-Kohortenstudie. Relatives Risiko, 95%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 Betrieb A aus Niedersachsen.

2.4 Erkenntnisse aus weiteren 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 Lebensmitteln 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.¹³ Andernfalls erhöht sich bei Einschluss einer zu großen Anzahl von Expositionen die Gefahr fälschlich positiver Zusammenhänge. Daher wurden Sprossen als Ausbruchsvehikel zunächst nicht weiterverfolgt. Sprossen wurden jedoch in späteren ausführlichen Befragungen des RKI berücksichtigt.

¹³ World Health Organization (WHO), 2008: Foodborne Disease Outbreaks: Guidelines for Investigation and Control. http://www.who.int/foodsafety/publications/foodborne_disease/outbreak_guidelines.pdf

2.4.1 Rohkost-Fall-Kontroll-Studie

Um den Zusammenhang zwischen dem Verzehr verschiedener pflanzlicher Lebensmittel und der Erkrankung genauer zu differenzieren wurde eine weitere Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurden Fallpersonen in den vom Ausbruch ebenfalls 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 entfernt 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 und rohem 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 5 gibt alle Expositionen mit $p < 0,1$ an.

Tabelle 5: Obst- und Gemüse-Expositionen, die in der univariablen Analyse der Rohkost-Fall-Kontroll-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 Odds Ratio (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 (20 Fälle, 73 Kontrollen), wurden 8 (40%) Fälle und 37 (51%) 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

Die vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) einberufene Task Force EHEC bestand aus Experten der Lebensmittelüberwachungsbehörden von fünf Bundesländern (Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, Hamburg und Bayern), des BVL, des BfR, der EFSA und des RKI. Sie wurde vom BVL und von Mitarbeitern des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) koordiniert. Die Task Force EHEC untersuchte sogenannte Cluster hinsichtlich der Lieferwege und -ketten von bestimmten Lebensmitteln.

Als Cluster wurde das Auftreten von mindestens einem Erkrankungsfall (EHEC oder HUS) an einem Expositionsort definiert, wenn es starke Hinweise darauf gab, dass die Infektion nur an diesem einen Ort erworben sein konnte. 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 Surveillancesystem übermittelten Freitextangaben und auch von Patienten selbst, z.B. über Patientenbefragungen im Rahmen von epidemiologischen Studien des RKI.

Insgesamt konnte die Task Force EHEC 41 Ausbruchcluster entsprechend der o.a. Definition in sechs betroffenen Bundesländern (Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Mecklenburg-Vorpommern, Hamburg, Hessen, Nordrhein-Westfalen) identifizieren. Diese 41 Cluster betrafen insgesamt über 300 Erkrankungsfälle. Alle 41 Cluster ließen sich mit Sprossen des sprossenproduzierenden Betriebs A in Niedersachsen in Verbindung bringen.

Zwei mit dem Ausbruchstamm infizierte Personen in Niedersachsen hatten ausschließlich Sprossen verzehrt, die sie selbst aus einem Sprossensamenmix gezogen hatten („Selbstsprosser“). Daraus ließ sich schlussfolgern, dass kontaminierte Sprossensamen dem Ausbruch zugrunde liegen mussten. Den gemeinsamen Nenner zwischen allen 41 Ausbruchclustern und den „Selbstsprossern“ stellten Bockshornklee- und Linsensamen dar. Ermittlungsergebnisse zu einem HUS/EHEC O104:H4-Ausbruch in Frankreich im Juni 2011, bei dem die Erkrankungen ebenfalls im Zusammenhang mit dem Verzehr von

privat gezogenen Sprossen standen (siehe Kapitel 1.3), ermöglichte die Eingrenzung des Infektionsvehikels auf Bockshornkleesamen aus Ägypten. Details hierzu werden in separaten Berichten über die Arbeit der Task Force EHEC am BVL¹⁴ und der europäischen Task Force, die von der EFSA koordiniert wurde¹⁵, dargestellt und erläutert.

2.5.2 Kohortenstudien bei ausgewählten Clustern

Erkrankungscluster wurden über die Meldedaten, internationalen Datenaustausch, anekdotisch und zum Teil auch durch eine standardisierte Befragung von HUS-Patienten in den Kliniken¹⁶ identifiziert. Bevor Sprossen als wahrscheinliches Infektionsvehikel bekannt waren, wurden vom RKI anhand von drei früh identifizierten Clustern Kohortenstudien durchgeführt. In diesem epidemiologischen Ansatz wurden Mitglieder von Reisegruppen, bei denen ein gemeinsamer Expositionsort wahrscheinlich war, detailliert mit Hilfe von Menüplänen zu ihrem Lebensmittelverzehr befragt. Ziel der Kohortenstudien war es, Lebensmittel zu identifizieren, deren Verzehr mit einem erhöhten Risiko an blutigem Durchfall/HUS zu erkranken einherging. 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. Die ersten Auswertungen der Kohortenstudien ergaben teilweise einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Verzehr einzelner Lebensmittel (v.a. von Salaten, Gurke und Tomate) und der Erkrankung, jedoch gab es keine Mahlzeit bzw. kein Lebensmittel, was alle Erkrankungsfälle hätte erklären können. 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 (z.B. in Salaten oder als Garnierung für bestimmte Gerichte) erklären. Das Phänomen, dass der Verzehr von Sprossen häufig schlecht erinnert wird, deckt sich mit den Nachbefragungen von Fallpersonen der Rohkost-Fall-Kontroll-Studie. Die Sprossen ließen sich über die Analyse der Lieferbeziehungen auf den Sprossen produzierenden Betrieb A in Niedersachsen und weiter auf zur Sprossenproduktion verwendete, aus Ägypten importierte Samenchargen zurückführen (siehe Kapitel 2.5.1).

¹⁴ Bernard H, Bisping M, Broschewitz B, et al.: Ergebnisbericht der Task-Force EHEC zur Aufklärung des EHEC O104:H4 Krankheitsausbruchs in Deutschland. Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (<http://www.springerlink.com/content/1661-5751>), 2011, im Druck

¹⁵ European Food Safety Authority (2011): Tracing seeds, in particular fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds, in relation to the Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) O104:H4 2011 Outbreaks in Germany and France, <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/176e.pdf>

¹⁶ Deléré Y, Eckmanns T, Krause G, et al.: Screening-/Kurzfragebogen zur explorativen Befragung von Patienten mit blutigem Durchfall während des EHEC/HUS-Ausbruchs in Deutschland. DN-Mitteilungen (Mitteilungsblatt der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie). Heft 3, 2011.

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 HUS in Norddeutschland lenkte die Aufmerksamkeit rasch auf Shigatoxin-bildende *E. coli* (EHEC) als Erreger.

Am 23.5.2011 lag die Information im Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger vor, dass die am 19.5. bzw. 20.5. beim NRZ eingegangenen Proben zum Ausbruchsgeschehen gehören könnten. Das Ergebnis des Nachweises der routinemäßig mittels PCR getesteten EHEC-Virulenzmarker *stx*₁ (negativ), *stx*₂ (positiv) und *eae* (negativ) lag am 23.5. für zwei Isolate des Ausbruchstammes (11-01997, 11-02027) vor. Am 24.5. wurde das Konsiliarlabor HUS über die Bestimmung des O-Antigens O104 informiert. Die weitere Charakterisierung des Erregers als Shigatoxin 2 (Variante vtx2a)-bildender *E. coli* des Serovars O104:H4 erfolgte am 25.5., zeitgleich mit den Ergebnissen aus dem Konsiliarlabor für HUS an der Universität Münster (Prof. Karch). Erste Informationen zum Stamm wurden am 25.5. (*E. coli* O104, *stx*₂⁺, *eae*⁻, *hly*⁻, resistent gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation (ESBL)) in die vom ECDC verwaltete Ausbruchsinformationsplattform Epidemic Intelligence Information System (EPIS) eingestellt. Am 26.5. wurde im NRZ mittels Makrorestriktionsanalyse (PFGE) an 5 ausgewählten Isolaten gezeigt, dass es sich hier mit hoher Wahrscheinlichkeit um ein epidemiologisch einheitliches Geschehen handelt.

Bei weiteren Untersuchungen (siehe hierzu auch die fortlaufenden Aktualisierungen des EHEC-Datenblattes auf den Internetseiten des RKI¹⁷ 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.

Für die internationale Kommunikation und Stammvergleiche wurden das PFGE-Muster in der EPIS-Datenbank hinterlegt und ein Referenzstamm an das Clinical Reference Laboratory für *E. coli* (Dr. Caprioli) in Rom, das WHO RL für *E. coli* (Dr. Scheutz) in Kopenhagen, das Nationale Referenzlabor 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 HUS verursachen, sind auch andere EHEC Serotypen (non-O157), mit dem Potential ein HUS zu entwickeln, 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 hier beschriebenen Ausbruch 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; Frankreich 2004, Korea 2006, Georgien 2009, Finnland 2010, weitere Isolate des O-Antigentyps O104 wiesen ein anderes H-Antigen auf (O104:H2; O104:H7; O104:H16; O104:H21)].

¹⁷ Eigenschaften des Erregers sowie Hinweise und Hilfestellungen des RKI zur Diagnostik des gegenwärtig zirkulierenden Ausbruchstammes, www.rki.de; http://www.rki.de/cln_117/nn_467482/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC__Diagnostik.html

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

- **Virulenzmerkmale enteroaggregativer *E. coli* (EAEC)** 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) zeigen¹⁸.

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 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 eines ESBL-Selektivmediums kombiniert mit einem Multiplex-PCR-Screening auf *stx1*, *stx2* und *eae* bzw. Einsatz eines ESBL-Selektivmediums kombiniert mit einer multiplex PCR für die Gene *stx*, *rffO104*, *fliCH4* (entsprechend Protokoll nach Prof. Karch ab 6.6.2011)).

Gerade in der Spätphase des Ausbruchs durch den Shigatoxin-bildenden *E. coli* O104:H4 kam 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 und ist entscheidend für die Beurteilung des „Hintergrundgeschehens“ und damit für die abschließende Einschätzung des Ausbruchsverlaufes.

3.2 Laboruntersuchungen am NRZ

An das NRZ wurden zwischen dem 20.5.2011 und dem 5.8.2011 insgesamt 3.244 Verdachtsproben eingesandt. Davon konnten mittels Serovarbestimmung, PCR der Virulenzfaktoren und ESBL-Bildung sowie Resistenzprofil 1.023 Stämme dem Ausbruchsgeschehen zugeordnet werden. In 590 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.

¹⁸Mellmann A, Harmsen D, Cummings CA, et al. 2011: Prospective Genomic Characterization of the German Enterohemorrhagic Escherichia coli O104:H4 Outbreak by Rapid Next Generation Sequencing Technology. PLoS ONE 6(7): e22751. doi:10.1371/journal.pone.0022751

Neben dem Ausbruchstamm O104:H4 wurden als weitere pathogene *E. coli* 87 EPEC und 702 EHEC-Fälle ermittelt. Insgesamt 311 dieser EHEC-Isolate und 53 der EPEC-Isolate konnten inzwischen 42 verschiedenen Serotypen mit sehr unterschiedlichen Virulenzmustern zugeordnet werden. Bei 209 Proben war eine Stammsolierung zur Feintypisierung nicht erfolgreich.

Aus der Sicht des NRZ ergab sich aus den erhobenen Daten während des Ausbruchs kein Anhalt für ein weiteres parallel laufendes Geschehen.

4 Schwerpunkte anderer epidemiologischer Untersuchungen

4.1 Untersuchungen zum Verzehrverhalten der Bevölkerung

Zwischen dem 24.5. und 24.6. wurden wiederholt Befragungen von Teilnehmern eines Online-Panels durchgeführt, um Daten zum Verzehrverhalten der Bevölkerung zu erheben. An dieser Stelle soll insbesondere auf folgende Fragestellungen eingegangen werden:

- Inwiefern hat sich das Verzehrverhalten in den vom Ausbruch hauptsächlich betroffenen Regionen nach den ausgesprochenen Verzehrsempfehlungen und der Medienberichterstattung verändert?
- Inwiefern hat sich das Verhalten in Bezug auf persönliche Hygiene (z.B. häufigeres Händewaschen) oder auf die Zubereitung von Speisen verändert?

Die Befragung erfolgte als Online-Befragung durch die Gesellschaft für Konsumforschung (GfK). Die Erstellung der Fragen erfolgte durch das RKI. Die Einladung zur Teilnahme an der Befragung zur Erreichung einer repräsentativen Stichprobe (nach Altersgruppe, Geschlecht und sozioökonomischem Status), die Programmierung der Fragen sowie die Datenlieferung erfolgten durch die GfK. Die Stichprobe umfasste Personen aus allen Bundesländern; die Analyse, die diesem Bericht zugrunde liegt, berücksichtigt jedoch ausschließlich Daten aus Norddeutschland. Registrierte und „ausgewählte“ Teilnehmer wurden per E-Mail eingeladen, an der Online-Befragung teilzunehmen. Für jede Befragungsrunde stand ihnen der Online-Fragebogen für den Zeitraum von einer Woche offen, dies entspricht einer so genannten Befragungswelle. Insgesamt wurden 4 Wellen durchgeführt, Welle 1 vom 27.5.-3.6., Welle 2 vom 3.6.-10.6., Welle 3 vom 10.6.-17.6. und Welle 4 vom 17.6.-24.6.2011. Pro Befragungswelle wurden in der norddeutschen Region ca. 2.100 Individuen befragt, 1.831 nahmen hierbei kontinuierlich über alle 4 Wellen hinweg teil. Um Aussagen auf Bevölkerungsebene treffen zu können und unterschiedliche Antwortraten (z.B. zwischen Altersgruppen) auszugleichen, wurde die kontinuierlich teilnehmende Teilstichprobe nach Alter, Geschlecht, sozioökonomischem Status und Bundesland gewichtet.

Basierend auf den Angaben von 1.831 in die Auswertung eingeschlossenen Studienteilnehmern der 3. Befragungswelle haben mehr als zwei Drittel (76%) der Bevölkerung in Norddeutschland seit der öffentlichen Empfehlung vom 25.5.2011 (Mitte der 21. Kalenderwoche; Tomaten, Gurken und Blattsalate in Norddeutschland nicht roh zu verzehren) vollständig oder teilweise darauf verzichtet, rohes Gemüse zu essen.

Die geschlechtsspezifische Auswertung zeigte nur geringfügige Unterschiede (Männer 73%, Frauen 78%). Fast die Hälfte (43%) der Bevölkerung in Norddeutschland verzichteten vollständig auf den Verzehr von „rohem Gemüse“.

In einer differenzierten Betrachtung des Verzehrs nach Tomate, Gurke und Blattsalaten, in der 3. Welle wird deutlich, dass insbesondere auf Gurken (66%) und Blattsalate (64%) vollständig verzichtet wurde, während der Anteil der Bevölkerung, die vollständig auf Tomaten verzichtete, etwas geringer war (57%). Zwischen Männern und Frauen gab es hier nur geringe Unterschiede.

Nach Aufhebung der öffentlichen Verzehrswarnung bezüglich roher Gurken, Tomaten und Blattsalaten sowie der Warnung vor Verzehr von rohen Sprossen am 10.6.2011 (Ende der 23. Kalenderwoche) gaben in der vierten Befragungswelle rund 20% der Personen, die zuvor ihren Verzehr von rohen Tomaten, Gurken und Blattsalaten eingeschränkt hatten, an, wieder genauso viel dieser rohen Gemüse zu verzehren wie vor der Verzehrswarnung (Tomaten 22%; Gurken 18%; Blattsalate 16%). Fast ein Viertel (Tomate 25%; Gurke 23%, Blattsalate 18%) dieser Personen aß wieder vermehrt diese Gemüse, jedoch noch

nicht im gleichen Maße, wie vor der öffentlichen Verzehrsempfehlung. Auch hier gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Seit Sprossen im Verdacht standen, das EHEC O104-Ausbruchsvehikel zu sein, verzichteten nach den Angaben in der 3. Welle 84% der Bevölkerung in Norddeutschland auf den Verzehr von rohen Sprossen, in der 4. Befragungswelle etwa 80%.

Rund 2/3 (63%) der Bevölkerung achteten seit dem vermehrten Auftreten von EHEC-Fällen vermehrt auf persönliche Hygiene, z.B. in Form von häufigerem Händewaschen. Hierbei gab es einen deutlicheren Geschlechtsunterschied (Männer 59%; Frauen 68%). Unter Personen, die Speisen zubereiten, achteten 62% (Männer 57%; Frauen 67%) der Bevölkerung in Norddeutschland nun bei der Zubereitung von Speisen mehr auf Sauberkeit.

Abbildung 11 und Abbildung 12 stellen den Anteil des individuellen Verzehrs von roher Tomate, Gurke, Blattsalaten und Karotten in der Bevölkerung von der 19.-23. Kalenderwoche dar. Hierbei wird für alle dargestellten Lebensmittel ein Rückgang im Verzehr insbesondere in der 21. und 22. Kalenderwoche deutlich, der Verlauf bei Karotten ist dabei jedoch deutlich weniger ausgeprägt. Der Verzehr von Sprossen wurde ab der 21. Kalenderwoche erfasst. Insgesamt gab nur ein sehr geringer Anteil der Befragten an Sprossen zu verzehren. Abbildung 12 zeigt die Entwicklung des Gurkenverzehrs in den verschiedenen Altersgruppen und bei beiden Geschlechtern. Der Verlauf des Gurkenverzehrs bei Männern und Frauen ähnelt sich im Profil, startet aber bei allen Altersgruppen (mit Ausnahme der über 59-Jährigen) bei den Männern auf niedrigerem Niveau. Der Rückgang von der 19. auf die 20. Kalenderwoche ist auffällig und könnte mit einer subjektiven Beeinflussung der Erinnerung vor dem Hintergrund des Wissens der Verzehrswarnung in der Woche, in der die Frage gestellt wurde, zusammenhängen. In der 23. Kalenderwoche nimmt der Anteil der Bevölkerung, der diese Lebensmittel verzehrte, deutlich zu, erreicht jedoch nicht die Größenordnung der 19. Kalenderwoche. Dies entspricht den oben genannten Angaben, dass nur etwa 20% der Bevölkerung nach Aufhebung der Verzehrsempfehlung zu ihrem vorherigen Verzehrverhalten zurückgekehrt war. Insgesamt verdeutlichen diese Daten, wie die Bevölkerung tatsächlich auf die Verzehrswarnung reagierte, und auch dass der Verzehr von anderem rohem Gemüse, wie z.B. Karotten, teilweise eingeschränkt wurde, obwohl für diesen gar keine Warnung ausgesprochen worden war.

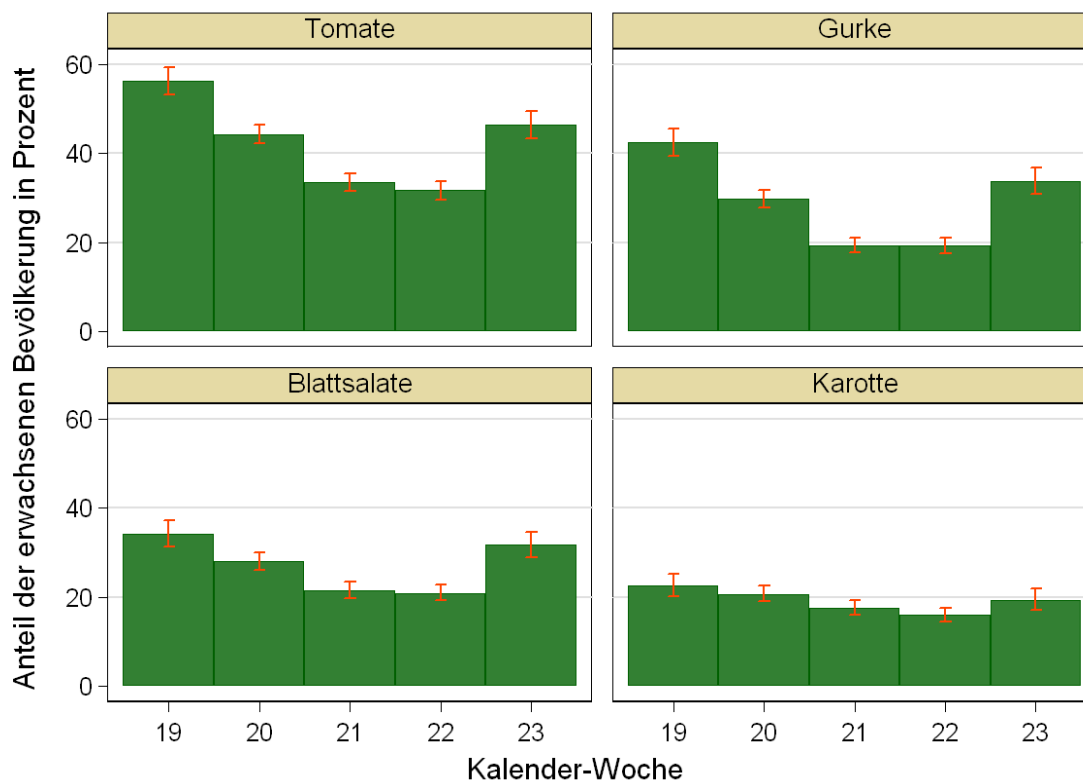


Abbildung 11: Geschätzter Anteil der erwachsenen Bevölkerung in Norddeutschland, die gemäß eigener Angaben in der 19.-23. Kalenderwoche Tomate, Gurke, Blattsalate roh verzehrt haben.

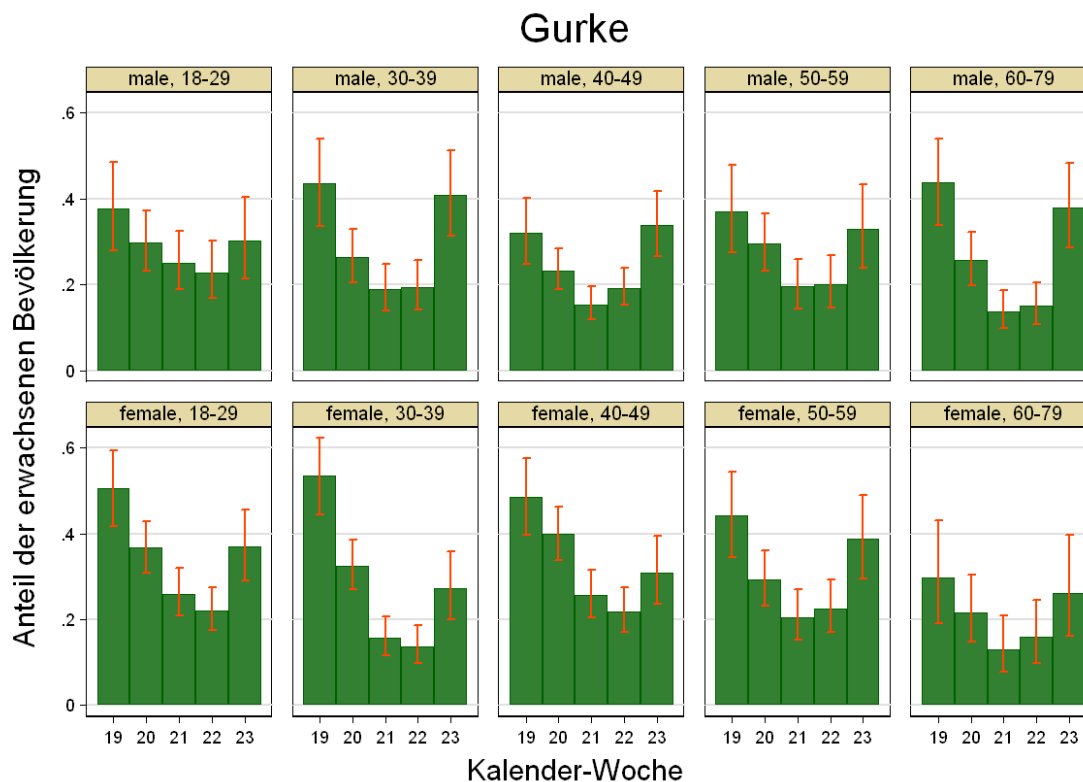


Abbildung 12: Geschätzter Anteil der erwachsenen Bevölkerung, stratifiziert nach Altersgruppen und Geschlecht, in Norddeutschland, die in der 19.-23. Kalenderwoche gemäß eigener Angaben Gurken roh verzehrt haben.

4.2 „Späte Fälle“

Nach Anfang Juni wurden Sprossen aus dem Betrieb A in Niedersachsen nicht mehr in Verkehr gebracht; die Öffentlichkeit wurde am 10.6. vor dem Verzehr von rohen Sprossen gewarnt. Sollten kontaminierte Sprossen nach dem 10.6. nicht mehr verzehrt worden sein, war unter Berücksichtigung der Inkubationszeit (Median 8 Tage, bei 90% der Patienten weniger als 15 Tage) nach dem 24.6. nur noch mit vereinzelt EHEC O104-Neuerkrankungen rechnen, die mit dem Verzehr von Sprossen aus dem genannten Betrieb assoziiert wären. Es war wahrscheinlicher, dass spätere Neuerkrankungen aufgrund von Sekundärübertragungen auftraten.

Das RKI, Landesstellen und Gesundheitsämter richteten deshalb ab Mitte Juni besonderes Augenmerk auf die Untersuchung der nach dem letzten Inverkehrbringen und der Verzehrswarnung neu aufgetretenen Erkrankungsfälle („späte Fälle“). Dabei sollten die folgenden Fragen geklärt werden:

- Bei welchem Anteil dieser Neuerkrankungen handelt es sich um durch den Ausbruchsstamm EHEC O104 verursachte Erkrankungen?
- Es sollte abgeschätzt werden, welche Anteile der durch den Ausbruchsstamm verursachten späten Fälle durch (a) den Verzehr von kontaminierten Sprossen, (b) eine Sekundärübertragung bzw. (c) keine dieser beiden Übertragungswege erklärt werden können.

Zur Untersuchung der zweiten Frage wurde ein Erhebungsbogen entwickelt, der von den Gesundheitsämtern für jeden neu erkrankten EHEC- bzw. HUS-Patienten (mit Erkrankungsbeginn ab 10.6.) vervollständigt werden sollte.

Insgesamt wurden 787 EHEC-Fälle und 71 HUS-Fälle mit einem Erkrankungsbeginn ab dem 10.6. übermittelt (Datenstand 24.8.2011). Davon entsprachen 510 (65%) EHEC-Fälle und 62 (87%) HUS-Fälle der publizierten Ausbruchsfalldefinition (siehe Anhang). Von diesen hatten 358 EHEC-Fälle und 48 HUS-Fälle ein Erkrankungsdatum zwischen dem 10.6. und 4.7. Jüngster Erkrankungsbeginn eines EHEC-Falls, der der Ausbruchsfalldefinition entspricht, ist der 12.8., jüngster Erkrankungsbeginn eines HUS-Falls ist der 7.8.

Bei 238 (47%) der 510 EHEC-Fälle mit Erkrankungsbeginn ab dem 10.6. und bei 35 (56%) der 62 späten HUS-Fälle lag die Information vor, dass der Erregerstamm Stx1 negativ und Stx2 positiv war oder dem Serotyp O104 entsprach. Die folgende Auswertung bezieht sich auf diese sehr spezifischen Fälle.

Das Alter der 238 **EHEC-Fälle** lag zwischen 0 und 97 Jahren (Mittelwert 40 Jahre, Median 37 Jahre) und 126 (53%) waren weiblich. Zu 79 (33%) der 238 EHEC-Fälle waren Informationen zum mutmaßlichen Infektionsweg vorhanden:

- 4 Fälle (5%) aus unterschiedlichen Stadt- bzw. Landkreisen sind wahrscheinlich auf eine Laborinfektion zurückzuführen.
- 1 Fall (1%) mit Erkrankungsbeginn am 22.6. bejahte den Verzehr von Sprossen im mutmaßlichen Expositionszeitraum.
- 23 Fälle (29%) stehen im Zusammenhang mit Durchfallerkrankungen bei Personen im Umfeld (Sekundärinfektionen).
- 1 Fall (1%) mit Erkrankungsbeginn am 20.6. berichtete sowohl den Verzehr von selbst gezogenen Sprossen als auch Durchfallerkrankungen bei Personen im Umfeld.
- 37 Fälle (47%) ohne einen der bisher genannten Infektionswege leben entweder dauerhaft in einem der vermehrt betroffenen Gebiete (Bremen, Hamburg,

Schleswig-Holstein, Teile Niedersachsens (Norden) und Nordrhein-Westfalens (Paderborn)) oder hatten sich während der Inkubationszeit in einem der vermehrt betroffenen Gebiete aufgehalten.

- 13 Fälle (16%) verneinten sowohl den Verzehr von Sprossen als auch Durchfallerkrankungen im Umfeld und berichteten nicht über einen Aufenthalt in einem der vermehrt betroffenen Gebiete. Von diesen 13 Fällen hatten 4 einen O104-Nachweis.

Die 35 **HUS-Fälle** waren zwischen 0 und 88 Jahre alt (Mittelwert 25 Jahre, Median 18 Jahre); 17 (49%) der 35 HUS-Fälle waren weiblich. Zu 26 (74%) der 35 HUS-Fälle lagen Informationen zur Infektionsquelle vor:

- 1 Fall (4%) mit Erkrankungsbeginn am 11.6. bejahte den Verzehr von Sprossen.
- 13 Fälle (50%) stehen im Zusammenhang mit Durchfallerkrankungen bei Personen im Umfeld (Sekundärinfektionen).
- 1 Fall (4%) mit Erkrankungsbeginn am 16.6. berichtete sowohl den Verzehr von Sprossen als auch Durchfallerkrankungen bei Personen im Umfeld.
- 9 Fälle (35%) ohne einen der bisher genannten Infektionswege leben entweder dauerhaft in einem der vermehrt betroffenen Gebiete oder hielten sich während der Inkubationszeit in einem der vermehrt betroffenen Gebiete auf.
- HUS: 2 Fälle (8%) verneinten sowohl den Verzehr von Sprossen als auch Durchfallerkrankungen im Umfeld und berichteten nicht über einen Aufenthalt in einem der vermehrt betroffenen Gebiete. Keiner dieser 2 Fälle hatte einen O104-Nachweis.

Nur noch vereinzelte späte Fälle des Ausbruchs bejahten den Verzehr von Sprossen im Expositionszeitraum, jedoch ist trotz der hohen Sensibilisierung der Öffentlichkeit durch Verzehrswarnung und Medienberichterstattung bezüglich Sprossen nicht auszuschließen, dass einige weitere späte Erkrankungsfälle den Verzehr von Sprossen nicht erinnerten. Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass nach der Einstellung der Sprossenproduktion im Betrieb A und der Verzehrswarnung Sprossen keine nennenswerte Rolle bei den späten Neuinfektionen mehr spielten.

Etwa ein Drittel der späten EHEC-Fälle und die Hälfte der späten HUS-Fälle kann dagegen durch Sekundärübertragung erklärt werden. Hervorzuheben sind hierbei 9 Erkrankungsfälle, die im Zusammenhang mit dem Verzehr von Speisen stehen, die von einem Catering-Unternehmen zubereitet wurden, bei dem Mitarbeiter mit EHEC O104 infiziert waren. Unter den weiteren sekundären Fällen stehen Infektionen innerhalb von Familien und gemeinsamen Haushalten im Vordergrund. Diese Fälle deuten darauf hin, dass im Umfeld von EHEC-Patienten noch stärker auf Hygienemaßnahmen geachtet werden sollte, um sekundären Infektionen vorzubeugen.

Vier weitere Fälle sind durch Laborinfektionen zu erklären. Ob diese Infektionen auf besondere Probleme im Arbeitsablauf in den Laboren zurückzuführen sind, ist nicht bekannt.

Ein substanzieller Anteil der späten Fälle kann aufgrund der Angaben in den Erhebungsbögen keinem der o. g. Infektionswege zugeordnet werden. Auffällig ist, dass sich etwa drei Viertel dieser nicht erklärbaren Fälle innerhalb der Inkubationszeit in den vermehrt betroffenen Gebieten aufgehalten haben. Dort könnte eine Infektion, wahrscheinlich eher als Sekundärinfektion, stattgefunden haben. Auch ist nicht auszuschließen, dass die durchgeführte Befragung möglicherweise nicht sensitiv genug gewesen ist, um für den Einzelfall den wahrscheinlichen Infektionsweg zu klären.

4.3 Häusliches Umfeld und Ausscheider

In einer haushaltsbasierten Fall-Kontroll-Studie, die in Zusammenarbeit von RKI und einem Gesundheitsamt in Norddeutschland durchgeführt wurde, wurden 44 Fallhaushalte (112 Personen) mit mindestens einem im Rahmen des Ausbruchsgeschehens gemeldeten EHEC- oder HUS-Fall und 36 wohnortnahe Kontrollhaushalte (89 Personen) ohne gemeldeten EHEC- oder HUS-Fall auf den Ausbruchstamm EHEC O104 untersucht.

In 14 Fallhaushalten (32 Personen) wurde bei insgesamt 17 Fällen der Ausbruchstamm EHEC O104 in einer Stuhlprobe zum Untersuchungszeitpunkt noch nachgewiesen.

Der Zeitraum zwischen Erkrankungsbeginn und Stuhlprobenentnahme bei Fällen mit im Rahmen der Studie erfolgtem EHEC O104-Nachweis betrug 10 bis 44 Tage und unterschied sich nicht wesentlich vom Zeitraum zwischen Erkrankungsbeginn und Stuhlprobenentnahme bei Fällen bei denen im Rahmen dieser Studie kein EHEC O104 nachgewiesen werden konnte.

In 3 der 14 Haushalte wurde der Ausbruchstamm bei je 2 Fällen nachgewiesen. Alle diese Erkrankungen verliefen symptomatisch. In 2 dieser Haushalte ist aufgrund des geringen zeitlichen Abstandes des Erkrankungsbeginns der beiden Fälle nicht von einer Haushaltsübertragung auszugehen. In dem 3. Haushalt ist eine Haushaltsübertragung wahrscheinlich, da Erkrankungsbeginn des Index- und des Sekundärfalles 34 Tage auseinander lagen. Der Indexfall war zum Zeitpunkt der Untersuchung noch EHEC O104-Ausscheider. In den 36 Kontrollhaushalten konnte bei keinem der Haushaltsmitglieder der Ausbruchstamm zum Untersuchungszeitpunkt nachgewiesen werden.

Vorläufige Ergebnisse aus einer in Zusammenarbeit mit dem oben genannten und einem weiteren Gesundheitsamt durchgeführten prospektiven Studie unterstützen die Ergebnisse der haushaltsbasierten Fall-Kontroll-Studie. In dieser prospektiven Studie wurden insgesamt 17 Fallhaushalte mit mindestens einem EHEC- oder HUS-Fall, der den Ausbruchstamm nach Ende der Erkrankung weiterhin ausscheidet, im weiteren zeitlichen Verlauf untersucht. Neben den 14 Fallhaushalten, die im Rahmen der oben genannten haushaltsbasierten Fall-Kontroll-Studie identifiziert worden waren, konnten 3 von 15 untersuchten Fallhaushalten aus einem anderen Landkreis eingeschlossen werden.

In der noch laufenden prospektiven Studie konnte bisher keine Haushaltsübertragung identifiziert werden. Zum jetzigen Zeitpunkt (Stand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse 30.8.2011) beträgt die längste dokumentierte Ausscheidungsdauer eines erwachsenen Falles in dieser prospektiven Studie 13 Wochen.

5 Externe Kommunikation des RKI während des Ausbruchs

Ein schneller Informationsfluss hat im Ausbruchsfall einen hohen Stellenwert. Wichtige Akteure der Fachöffentlichkeit, vor allem der Öffentliche Gesundheitsdienst (ÖGD) und die Fachgesellschaften, wurden frühzeitig über das Geschehen informiert. Tägliche Lageberichte, die das RKI per E-Mail an einen großen Verteiler versendete, ermöglichten eine schnelle und umfassende Weitergabe von Informationen zur epidemiologischen Situation und zu neuen Entwicklungen. Bei Bedarf gab es Sonderinformationen oder Telefonkonferenzen. Die allgemeine Öffentlichkeit wurde durch Pressemitteilungen, Pressekonferenzen und Interviews des RKI über die Medien informiert sowie durch die RKI-Internetseiten. Außerdem gab es eine Reihe von Fachartikeln in der RKI-Zeitschrift *Epidemiologisches Bulletin* (Beiträge am 30.5., 6.6., 14.6., 20.6., 27.6, 4.7. und 11.7.), bei Multiplikatorzeitschriften (*Berliner Ärzte*) und in renommierten internationalen Fachzeitschriften (*New England Journal of Medicine*, *Lancet Infectious Diseases*, *Emerging Infectious Diseases*, *PLoS One*, *Eurosurveillance*, Übersicht siehe www.rki.de > Infektionskrankheiten A-Z > EHEC bzw. Anlagen).

5.1 Informationsweitergabe innerhalb des ÖGD und an staatliche Stellen im In- und Ausland

In Abbildung 13 sind einige Informationsaktivitäten des RKI abgebildet. Nach ersten Informationen zu einem lokalen Ausbruchsgeschehen am 19.5. und der Einladung des RKI zur Unterstützung der Ausbruchsuntersuchung durch die Hamburger Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz ist am 20.5. das erste RKI-Ausbruchsteam aufgebrochen.

Am 22.5. wurden über das Early Warning and Response System (EWRS) der EU, die Europäischen Gesundheitsbehörden und die WHO erstmals über die Situation informiert. Im Laufe des Ausbruchs wurden durch das RKI 44 Lageberichte verfasst, die anfangs täglich, später wöchentlich den jeweils aktuellen epidemiologischen Kenntnisstand und Detailinformationen zusammenfassten. Diese Berichte wurden u.a. Vertretern von Landesgesundheitsbehörden sowie beteiligten Bundesbehörden, Fachorganisationen und Experten zur Verfügung gestellt.

Bis zur Bekanntgabe des Ende des Ausbruchs per RKI-Pressemitteilung am 26.7.2011 hat Deutschland insgesamt 103 Meldungen über EWRS verschickt, darunter 20 Meldungen bilateral zwischen Mitgliedstaaten im „Selective Exchange“-Modus, und 60 Dokumente eingestellt. Bei letzteren handelte sich um ins Englische übersetzte RKI-Lageberichte (33), Tabellen mit aufgeschlüsselten Fallzahlen (17) sowie weitere Dokumente, z.B. Empfehlungen, Pressemitteilungen, aber auch Falldefinitionen, Fragebögen (10). Eine Auflistung der einzelnen Dokumente (Datum und Inhaltsangabe) findet sich im Anhang.

Berichte und Informationen wurden zusätzlich mit der WHO ausgetauscht.

Die Abbildung 13 zeigt eine Auswahl der im Ausbruchszeitraum unter RKI-Beteiligung stattgefundenen Telefonkonferenzen (TKs). Zu Beginn des Ausbruchs haben täglich bis zu 4 TKs stattgefunden, insgesamt waren es über 80 TKs. Zwischen dem 3.6. und 17.6. haben Vertreter des RKI an insgesamt 10 Sitzungen der Task Force EHEC am BVL teilgenommen.

| Datum | Mai | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | |
| erste Information | → | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RKI-Lagezentrum in Betrieb | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RKI-Lagebericht | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Meldungen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EWRS-Meldung (/Tag) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| zusätzliche WHO/IHR-Meldung | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Telefonkonferenzen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit BL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit BfR/BVL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit EU/ECDC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit WHO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit diversen Experten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Datum | Juni | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | | |
| RKI-Lagezentrum in Betrieb | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RKI-Lagebericht | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Meldungen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EWRS-Meldung (/Tag) | 4 | 4 | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 3 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| zusätzliche WHO/IHR-Meldung | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Telefonkonferenzen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit BL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit BfR/BVL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit EU/ECDC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit WHO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit diversen Experten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Teilnahme RKI Task Force EHEC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Datum | Juli | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | |
| RKI-Lagezentrum in Betrieb | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RKI-Lagebericht | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Meldungen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EWRS-Meldung (/Tag) | 3 | | | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | | | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | | | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | | | 1 | 1 | 1 | | | | | |
| zusätzliche WHO/IHR-Meldung | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Telefonkonferenzen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit BL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit BfR/BVL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit EU/ECDC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit WHO | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TK mit diversen Experten | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ausbruchsende wird erklärt | ← | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Abbildung 13: Chronologie des Informationsaustausches zwischen RKI, ÖGD und anderen staatlichen Stellen im In- und Ausland. BL, Bundesländer; IHR, International Health Regulations (Internationale Gesundheitsvorschriften).

5.2 Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Die Zugriffszahlen für die Homepage des RKI sind im vergangenen Jahrzehnt stetig gestiegen – von 2,6 Millionen Zugriffen im Jahr 2000 bis zum bisherigen (durch die „Schweinegrippe“ bedingten) Höchststand von 166 Millionen im Jahr 2009 und 35,8 Millionen allein im November 2009. Im Jahr 2010 waren es 64,6 Millionen Seitenzugriffe. Am Anfang des laufenden Jahres 2011 waren es pro Monat zwischen vier und sechs Millionen, im Mai stieg die Zahl auf 16,5 Millionen, im Juni auf 17,9 Millionen, im Juli waren es 10,4 Millionen Seitenzugriffe (Abbildung 14).

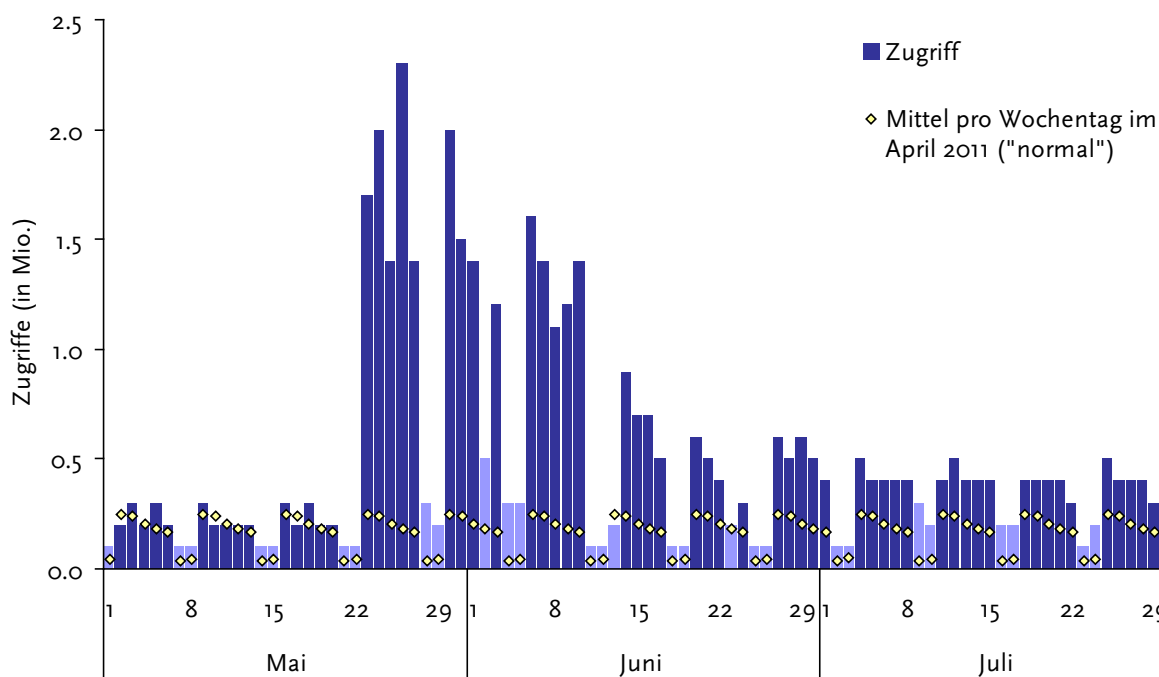


Abbildung 14: Anzahl der Zugriffe auf die Homepage des RKI (www.rki.de) zwischen dem 1.5. und dem 30.7.2011 nach Datum und mittlere Anzahl Zugriffe im April 2011 nach Wochentag. Hellblaue Säulen kennzeichnen Wochenenden und Feiertage.

Veröffentlicht wurden auf den RKI-Internetseiten insbesondere Arbeitsdokumente (Ausbruchsfallddefinition, Muster-Meldebogen, Diagnose-Protokolle, Hygiene-Informationen, Fragebögen etc.), eine täglich aktualisierte Situationseinschätzung einschließlich Fallzahlen (23.5.-26.7.), Sondertexte (z. B. Studien-Erläuterungen, Sachstandsbericht, Hotline-Übersicht) und Links zu RKI-Veröffentlichungen in Fachzeitschriften sowie zu externen Stellen (Therapie-Informationen der Fachgesellschaft, ECDC etc.). Die Internet-Informationen waren über die gesamte Ausbruchszeit auf der Startseite zu finden. Eine Übersicht über die auf den Seiten des RKI verfügbaren Dokumente befindet sich im Anhang.

Erste Hinweise zu möglichen Ursachen wurden am Sonntag dem 22.5. in einem dpa-Interview in der Öffentlichkeit bekannt gegeben. Unmittelbar nach Identifizierung der Risikofaktoren wurden diese im Rahmen einer Pressekonferenz am 25.5. erläutert. Alle Pressemitteilungen und Pressekonferenzen waren gemeinsame Aktivitäten des RKI und des für Verzehrsempfehlungen zuständigen BfR, bei Bedarf war auch das BVL beteiligt. Gemeinsame Pressekonferenzen oder Pressemitteilungen gab es am 25.5., 3.6., 10.6., 5.7., 21.7. und 26.7.2011.

Insgesamt gingen bis zur Pressemitteilung am 26.7.2011, in der das RKI den Ausbruch für beendet erklärt hat 1.825 Medienanfragen telefonisch oder per E-Mail ein. Im Durchschnitt wurden in diesem Zeitraum jeden Tag 27 Presseanfragen beantwortet. Die ge-

sonderte Auswertung der Presseanfragen bis zum 10.6.2011 (Identifikation von Sprossen als Infektionsquelle) ergab eine Zahl von 1.321 Presseanfragen und einem Durchschnitt von 63 pro Tag.

Bürgerinformation und –beratung sind nicht Aufgabe des RKI. Es gehört aber zum Selbstverständnis des Instituts, über relevante Gesundheitsrisiken auch die allgemeine Öffentlichkeit zu informieren oder auf Informationsmöglichkeiten hinzuweisen. Dazu dienten die täglich aktualisierte Situationseinschätzung und eine vom RKI erstellte Übersicht der Hotlines und Bürger-/Verbraucher-Informationen. Beides war auf den Internetseiten abrufbar. Beim RKI gingen rund 4.600 E-Mails und rund 160 Briefe von Bürgern ein, die unter anderem mit Hilfe von Honorarkräften beantwortet wurden.

6 Anhang

6.1 Aufstellung der im Ausbruch über das Early Warning and Response System bereit gestellten Dokumente

| Datum | Dokumente |
|--------------|--|
| 26.5. | HUS-Ausbruchs-Falldefinition, 26.5. |
| 27.5. | Fragebogen-Fälle_24.5. |
| 27.5. | Fragebogen-Kontrollen_24.5. |
| 29.5. | RKI-Mustervorschlag_Meldebogen_HUS |
| 30.5. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 31.5. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 1.6. | HUS-Ausbruchs-Falldefinition, 1.6. |
| 1.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 2.6. | Überblick der HUS-Fragebögen |
| 2.6. | Explorationsfragebogen, 1.6. |
| 3.6. | Gemeinsame Pressemitteilung RKI-BfR, 3.6., Englisch |
| 3.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 4.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 5.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 6.6. | DGI-Positionspapier_Antibiotika, Englisch |
| 6.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 6.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 7.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 8.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 8.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 9.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 10.6. | Gemeinsame Pressemitteilung RKI-BfR-BVL, 10.6., Englisch |
| 11.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 12.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 13.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 14.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 15.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 16.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 17.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 20.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 21.6. | Wöchentlicher RKI-Lagebericht, Englisch |
| 22.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 23.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 24.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 27.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 28.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 28.6. | Wöchentlicher RKI-Lagebericht, Englisch |
| 29.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 30.6. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 1.7. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 4.7. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 5.7. | Wöchentlicher RKI-Lagebericht, Englisch |
| 5.7. | aufgeschlüsselte Fallzahltable, Englisch |
| 6.7. | aufgeschlüsselte Fallzahltable, Englisch |
| 6.7. | RKI-Lagebericht, Englisch |
| 7.7. – 27.7. | jeweils werktags: aufgeschlüsselte Fallzahltable, Englisch |

6.2 Aufstellung der im Ausbruch auf den RKI-Internetseiten eingestellten Dokumente (neu oder aktualisiert, Stand 25.8.2011)

| Datum | Dokument | Art |
|-----------|--|-----------|
| 23.5. | Teaser (bis Mitte Juli fast werktäglich aktualisiert) | Text |
| 23.5. | Informationen zum EHEC/HUS-Ausbruchsgeschehen (bis Mitte Juli werktäglich aktualisiert) | Text |
| 23.5. | EHEC/HUS-Seiten des Robert Koch-Instituts | Link |
| 24.5. | EHEC/HUS-Seiten des BfR, u.a. mit Verbrauchertipps zum Schutz vor EHEC | Link |
| 24.5. | BZgA: Informationen zu EHEC für die Allgemeinbevölkerung | Link |
| 25.5. | Meldebogen für Hämolytisch Urämisches Syndrom (HUS) Krankheitsverdacht, Erkrankung, Todesfall | Pdf |
| 25.5. | EHEC-Welle: Nationale Forschungsplattform für Zoonosen stellt Hintergrundinformationen bereit | Link |
| 26.5. | BfR-RKI-Stellungnahme "Vorläufige Ergebnisse der EHEC/HUS-Studie" (25.5.2011) | Text |
| 26.5. | „Information in English“ (Teaser der englischen Seiten) | Link |
| 26.5. | EHEC-Diagnostik: Aktuelle Hinweise und Hilfestellungen des RKI | |
| 26.5. | Hygienemaßnahmen bei stationären Patienten mit hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) | Pdf |
| 26.5. | Eurosurveillance: Large and ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany | Text/Link |
| Mai 2011 | Konsiliarlaboratorium für Hämolytisch-Urämisches Syndrom: Am Institut für Hygiene der Universität Münster | Link |
| Mai 2011 | Nationales Referenzzentrum für Salmonellen und andere bakterielle Enteritiserreger | Link |
| Mai 2011 | Nationales veterinärmedizinisches Referenzlabor für E. coli | Link |
| 27.5. | Pressemitteilung (PM) Hamburg: EHEC-Erregernachweis auf Gurken (Hamburger Instituts für Hygiene und Umwelt, 26.05.2011) | Link |
| 27.5. | Falldefinition für HUS-Fälle im Rahmen des Ausbruchs | Pdf |
| 27.5. | Therapieempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie | Link |
| 30.5. | BfR-Stellungnahme Nr. 015/2011 vom 26.5.2011 | Link |
| 30.5. | Aufruf zur Teilnahme an der Surveillance blutiger Durchfälle in Notaufnahmen | Text |
| 30.5. | Erhebungsbogen "Surveillance blutiger Durchfälle" | Pdf |
| 30.5. | Teilnahmebogen "Surveillance blutiger Durchfälle" | Pdf |
| 1.6. | BfR-Stellungnahme Nr. 016/2011 vom 31.5.2011 | Link |
| 2.6. | Eurosurveillance: Update on the ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany, May 2011 (02 June 2011) | Text/Link |
| 3.06. | PM BfR / RKI: Neue epidemiologische Daten untermauern bisherige Verzehrsempfehlung des BfR | Text |
| 3.6. | Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie zu EHEC und Antibiotikabehandlung | Link |
| 4.6. | RKI-Stellungnahme (zu Medienberichten und RKI-Aktivitäten) | Text |
| 6.6. | Epidemiologisches Bulletin: Zur Entwicklung der Erkrankungszahlen im aktuellen EHEC/HUS-Ausbruch in Deutschland | Pdf |
| 8.6. | Zu den epidemiologischen EHEC/HUS-Studien des RKI | Text |
| 8.6. | Epidemiologische Studien und Fragebogen | Pdf |
| 10.6. | PM BfR, BVL, RKI: Neue Erkenntnisse zum EHEC-Ausbruch (Aufhebung der Verzehrswarnung zu rohen Gurken, Tomaten und Blattsalaten, Verzehrswarnung zu rohen Sprossen) | Text |
| Juni 2011 | RKI-Ratgeber für Ärzte (aktualisiert) | Text |
| 14.6. | Epidemiologisches Bulletin: Zur Entwicklung der Erkrankungszahlen im aktuellen EHEC/HUS-Ausbruch in Deutschland - Update | Pdf |
| 20.6. | Epidemiologisches Bulletin: Zur Entwicklung der Erkrankungszahlen im aktuellen EHEC/HUS-Ausbruch in Deutschland - Update II | Pdf |
| 16.6. | Informationen zu EHEC im Internet und Hotlines | Pdf |
| 22.6. | FAQ des Umweltbundesamtes zu EHEC und Wasser | Link |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 27.6. | Epidemiologisches Bulletin: Intensivierte Surveillance während eines großen EHEC-/HUS-Ausbruchs in Deutschland | Pdf |
| Juni 2011 | Netzwerk für Bakterielle Enteritiden Enter-net am ECDC | Link |
| Juni 2011 | Informationen des Friedrich-Loeffler-Instituts zu EHEC und STEC | Link |
| Juni 2011 | ECDC-Seiten zu EHEC | Link |
| Juni 2011 | EFSA-Seiten zu EHEC | Link |
| Juni 2011 | WHO-Regionalbüro Europa zu EHEC | Link |
| 23.6. | New England Journal of Medicine: Epidemic Profile of Shiga-Toxin–Producing Escherichia coli O104:H4 Outbreak in Germany - Preliminary Report, 22.6.2011 (10.1056/NEJMoa1106483) | Pdf/Link |
| 23.6. | The Lancet Infectious Diseases: Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study, Early Online Publication, 23.6.2011 | Pdf/Link |
| 23.6. | Eurosurveillance: 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 (16.6.2011) | Text/Link |
| 27.6. | Epidemiologisches Bulletin: Intensivierte Surveillance während des Ausbruchs in Deutschland im Mai/Juni 2011, Epid. Bull. 25/11 | Pdf |
| 1.7. | Sachstandsbericht zum EHEC/HUS-Ausbruch (30.6.2011) | Pdf |
| 1.7. | Ausbruchs-Falldefinition für EHEC- und HUS-Fälle im Rahmen des Ausbruchs im Frühjahr 2011 in Deutschland | Pdf |
| 5.7. | Elektronenmikroskopische Aufnahme von EHEC O104:H4 | Foto, Text |
| 5.7. | PM BfR, BVL, RKI: EHEC O104:H4-Ausbruchsgeschehen in Deutschland aufgeklärt: Auslöser waren Sprossen von aus Ägypten importierten Bockshornkleesamen | |
| 13.7. | Erkrankungsfälle HUS/EHEC nach Bundesländern | Text |
| 21.7. | PM BfR, BVL und RKI: BfR, BVL und RKI konkretisieren Verzehrsempfehlung zu rohen Sprossen und Keimlingen | |
| 26.7. | PM RKI: EHEC/HUS O104:H4 – Der Ausbruch wird als beendet betrachtet | |

Englische Seiten

| | | |
|-------|--|--|
| 26.5. | Teaser (bis Mitte Juli regelmäßig aktualisiert) | |
| 26.5. | Preliminary results of the STEC/HUS Case Control Study | |
| 27.5. | Case definition for HUS-cases associated with the outbreak in the spring 2011 in Germany (PDF, 78 KB) | |
| 27.5. | Characterization of EHEC O104:H4 (PDF, 99 KB) | |
| 27.5. | Eurosurveillance: Large and ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany, May 2011 | |
| 23.6. | New England Journal of Medicine: Epidemic Profile of Shiga-Toxin–Producing Escherichia coli O104:H4 Outbreak in Germany - Preliminary Report, June 22, 2011 (10.1056/NEJMoa1106483) | |
| 23.6. | The Lancet Infectious Diseases: Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study, Early Online Publication, 23 June 2011 | |
| 23.6. | Eurosurveillance: 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 (16 June 2011) | |
| 4.7. | Technical Report - EHEC/HUS O104:H4 Outbreak | |
| 7.6. | Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (dgi): EHEC infection and antibiotic therapy | |
| 8.7. | Electron microscopy: EHEC bacteria, O104:H4 outbreak strain | |
| 21.7. | Press Release: BfR, BVL and RKI issue specified consumption recommendations for uncooked sprouts and shoots (germ buds) | |
| 26.7. | Press Release RKI: EHEC/HUS O104:H4 – The outbreak is considered to be over | |

Anlagen

Ausbruchs-Falldefinition für EHEC- und HUS-Fälle im Rahmen des Ausbruchs im Frühjahr 2011 in Deutschland (letzte Version vom 1.7.2011)

http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/E/EHEC/EHEC_O104/Falldefinition_EHEC_O104.html

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_O104/EHEC_O104_Diagnostik.html

Veröffentlichungen mit RKI-Beteiligung

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://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=1331>

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://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=1336>

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://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=1349>

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;365(19):1771-80

<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://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=2597>

Mellmann A, Harmsen D, Cummings CA, Zentz EB, Leopold SR, et al. 2011 Prospective Genomic Characterization of the German Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak by Rapid Next Generation Sequencing Technology. PLoS ONE 6(7): e22751. doi:10.1371/journal.pone.0022751

<http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=1389>

Altmann M, Wadl M, Altmann D, Benzler J, Eckmanns T, Krause G, et al. Timeliness of surveillance during outbreak of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, Germany, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2011 Oct; [Epub ahead of print]

<http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=1459>

Krause G, Frank C, Gilsdorf A, Mielke M, Schaade L, Stark K, et al. [The 2011 HUS epidemic in Germany : Challenges for disease control: what should be improved?]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(1):56-66.

http://download.springer.com/static/pdf/421/art%253A10.1007%252Fs00103-012-1585-1.pdf?auth66=1402236507_85e977e9575d4429of3dod5e3b71of24&ext=.pdf

Wilking H, Gotsch U, Meier H, Thiele D, Askar M, Dehnert M, et al. Identifying risk factors for shiga toxin-producing *Escherichia coli* by payment information. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(1):169-70.

<http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=1605>

Werber D, Krause G, Frank C, Fruth A, Flieger A, Mielke M, et al. Outbreaks of virulent diarrheagenic *Escherichia coli*--are we in control? *BMC medicine*. 2012;10:11.

<http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=2353>

Buchholz U, Bernard H, Werber D, Bohmer MM, Remschmidt C, Wilking H, et al. German Outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 Associated with Sprouts. *N Engl J Med*. 2011.

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1106482>

Frank C, Milde-Busch A, Werber D. Results of surveillance for infections with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) of serotype O104:H4 after the large outbreak in Germany, July to December 2011. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2014;19(14).

<http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=3537>

Bernard H, Werber D, Hohle M. Estimating the under-reporting of norovirus illness in Germany utilizing enhanced awareness of diarrhoea during a large outbreak of Shiga toxin-producing *E. coli* O104:H4 in 2011--a time series analysis. *BMC infectious diseases*. 2014;14:116.

<http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=3472>

Balabanova Y, Klar S, Delere Y, Wilking H, Faber MS, Lassen SG, et al. Serological evidence of asymptomatic infections during *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany in 2011. *PloS one*. 2013;8(9):e73052.

<http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=3195>

Werber D, King LA, Muller L, Follin P, Buchholz U, Bernard H, et al. Associations of age and sex with the clinical outcome and incubation period of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 infections, 2011. *American journal of epidemiology*. 2013;178(6):984-92.

<http://aje.oxfordjournals.org/content/178/6/984.full.pdf+html>

Sin MA, Takla A, Flieger A, Prager R, Fruth A, Tietze E, et al. Carrier prevalence, secondary household transmission, and long-term shedding in 2 districts during the *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany, 2011. *The Journal of infectious diseases*. 2013;207(3):432-8.

<http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=3297>

Altmann M, Spode A, Altmann D, Wadl M, Benzler J, Eckmanns T, et al. Timeliness of surveillance during outbreak of Shiga Toxin-producing Escherichia coli infection, Germany, 2011. Emerging infectious diseases. 2011;17(10):1906-9.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310688/pdf/11-1027_finalD.pdf

Aurass P, Prager R, Flieger A. EHEC/EAEC O104:H4 strain linked with the 2011 German outbreak of haemolytic uremic syndrome enters into the viable but non-culturable state in response to various stresses and resuscitates upon stress relief. Environmental microbiology. 2011;13(12):3139-48.

<http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=1461>

Prager R, Lang C, Aurass P, Fruth A, Tietze E, Flieger A. Two Novel EHEC/EAEC Hybrid Strains Isolated from Human Infections. PloS one. 2014;9(4):e95379.

<http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?lang=ger&id=3545>

Artikel im Epidemiologischen Bulletin

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/Ausgaben/21_11_Supplement.pdf?__blob=publicationFile

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/Ausgaben/22_11.pdf?__blob=publicationFile

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/Ausgaben/23_11.pdf?__blob=publicationFile

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/Ausgaben/24_11.pdf?__blob=publicationFile

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/Ausgaben/25_11.pdf?__blob=publicationFile

RKI: EHEC/HUS: Zum Ausbruchsgeschehen im Mai/Juni 2011 in Deutschland – Ende des Ausbruchs. Epid Bull 2011; 31:295-296

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/31_11.pdf?__blob=publicationFile

RKI: EHEC/HUS: Bakteriologische Untersuchungen im Rahmen des Ausbruchs mit E. coli O104 : H4. Epid Bull 2011; 35:325-329

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/35_11.pdf?__blob=publicationFile