

DOI 10.17590/20180419-133502

## **Shigatoxin-bildende *E. coli* in Lebensmitteln: Vorhersage des krankmachenden Potenzials der verschiedenen Stämme noch nicht möglich**

Stellungnahme Nr. 009/2018 des BfR vom 19. April 2018


*Escherichia coli* (*E. coli*) ist ein natürlich vorkommender Keim im Darm von Säugetieren und Vögeln sowie der menschlichen Darmflora. Bestimmte *E. coli*-Typen können jedoch schwerwiegende Durchfallerkrankungen beim Menschen hervorrufen. Zu diesen krankmachenden *E. coli*-Typen zählen Shigatoxin-bildende *E. coli* (STEC), auch Verotoxin-bildende *E. coli* (VTEC) genannt. Ihre schädigende Wirkung beruht darauf, dass die STEC im menschlichen Darm wirksame Toxine bilden, die Shigatoxine (Stx). Als bekanntester STEC-Vertreter hat ein enterohämorrhagischer *E. coli* (EHEC) Stamm des Serotyps O104:H4 im Jahr 2011 in Deutschland zu zahlreichen schweren Erkrankungen mit dem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (HUS) und blutigen Durchfällen geführt, in deren Folge 53 Menschen starben.

Nach Auswertungen des BfR werden STEC vor allem in Fleisch, Fleischprodukten, Rohmilch und Rohmilchprodukten von Wiederkäuern wie Rindern, Schafen und Ziegen gefunden. Auch Erzeugnisse von Wildwiederkäuern, Wildschweinprodukte und pflanzliche Lebensmittel können STEC enthalten. Neben dem gebildeten Shigatoxin gilt ein Protein zur Anheftung der Krankheitskeime im Darm (Intimin) als wichtiger Faktor, um eine schwere Durchfallerkrankung zu entwickeln. Mit modernen molekularen Methoden können STEC-Stämme heute zwar besser klassifiziert werden, eine eindeutige Vorhersage des Potentials von STEC-Stämmen, Erkrankungen beim Menschen auszulösen, ist indes nicht möglich. Daher werden alle Shigatoxin-bildenden *E. coli* als potenziell krankmachend eingeordnet.

Zum Schutz vor Infektionen mit STEC über Lebensmittel empfiehlt das BfR Erhitzungsverfahren wie Kochen, Braten oder Pasteurisieren, wodurch die Krankheitserreger abgetötet werden, etwa in Fleisch und Rohmilch. Voraussetzung ist, dass für mindestens zwei Minuten eine Temperatur von 70 °C oder darüber im Kern des Lebensmittels erreicht wird. Fleisch sollte also gut durchgegart werden. Pflanzliche Lebensmittel, wie frische Kräuter, Salate und Blattgemüse sollten vor allem vor dem Rohverzehr bei maximal 7 °C kühl gelagert, gründlich gewaschen und schnell verbraucht werden. Insbesondere Sprossen sollten zur Verringerung der Keimbelastung gründlich gewaschen und möglichst schnell verbraucht werden, am besten sind sie vor dem Verzehr intensiv und vollständig zu erhitzen. Immungeschwächte Personen sollten auf den Verzehr roher Sprossen verzichten.

### **1 Gegenstand der Bewertung**

Im Hinblick auf die EU-weite Harmonisierung der Bewertung von Shiga- und Verotoxinproduzierenden *E. coli* in Lebensmitteln hat das BfR zu einer Reihe an Fragen bzgl. des Vorkommens und der Bewertung von Befunden der genannten Erreger Stellung genommen.

|  |                                                                                                                                            | <b>BfR-Risikoprofil:<br/>STEC-Risiko durch Lebensmittel<br/>(Stellungnahme Nr. 009/2018)</b>             |                                         |                                                                   |                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A</b>                                                                          | <b>Betroffen sind</b>                                                                                                                      | Allgemeinbevölkerung  |                                         |                                                                   |                                                                       |           |
| <b>B</b>                                                                          | <b>Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch den Verzehr von Lebensmitteln mit krankmachenden <i>E.coli</i> [1]</b> | Praktisch ausgeschlossen                                                                                 | Unwahrscheinlich                        | Möglich                                                           | Wahrscheinlich                                                        | Gesichert |
| <b>C</b>                                                                          | <b>Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung durch den Verzehr von Lebensmitteln mit krankmachenden <i>E.coli</i> [2]</b>              | Keine Beeinträchtigung                                                                                   | Leichte Beeinträchtigung                | Mittelschwere Beeinträchtigung                                    | Schwere Beeinträchtigung                                              |           |
| <b>D</b>                                                                          | <b>Aussagekraft der vorliegenden Daten</b>                                                                                                 | <b>Hoch:<br/>Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei</b>                              |                                         | Mittel:<br>Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich | Gering:<br>Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich |           |
| <b>E</b>                                                                          | <b>Kontrollierbarkeit durch Verbraucher [3]</b>                                                                                            | Kontrolle nicht notwendig                                                                                | Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen | Kontrollierbar durch Verzicht                                     | Nicht kontrollierbar                                                  |           |

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 009/2018 des BfR vom 19. April 2018).

**Erläuterungen:**

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

**Zeile B – Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung durch den Verzehr von krankmachenden *E. coli***

[1] Die Wahrscheinlichkeit eine schwere Durchfallerkrankung zu bekommen ist abhängig davon, ob und in welchen Mengen verzehrte Lebensmittel Shigatoxin-bildende *E. coli* (STEC) enthalten. STEC können in Fleisch, Fleischprodukten, Rohmilch und Rohmilchprodukten von Wiederkäuern wie Rindern, Schafen und Ziegen enthalten sein. Auch Erzeugnisse von Wildwiederkäuern, Wildschweinprodukte und pflanzliche Lebensmittel können STEC enthalten.

**Zeile C – Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung durch den Verzehr von krankmachenden *E. coli***

[2] – Die Schwere der Erkrankung ist abhängig von Art und Menge aufgenommener STEC-Untergruppen. Leichte Krankheitsverläufe mit Magen-Darm Symptomen, blutige Durchfälle sowie das Hämolytisch-Urämische Syndrom mit Nierenversagen bis hin zu Todesfällen sind möglich.

**Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher**

[3] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ haben beschreibenden Charakter. Vom BfR empfohlene Vorsichtsmaßnahmen sind nachzulesen im grauen Kasten auf der ersten Seite dieser Stellungnahme sowie in der Rubrik **Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema** am Ende dieser Stellungnahme.

## 2 Ergebnis

Wesentlich für eine Beurteilung von STEC/VTEC-Befunden in Lebensmitteln ist die Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Nachweis und Vorkommen von Virulenzfaktoren bei *E. coli*. Es ist bis heute jedoch nicht abschließend möglich, Vorhersagen zu treffen, über welche Virulenz- und Adhärenzfaktoren humanpathogene *E. coli* definiert werden. Die Entwicklung moderner molekularer Methoden führt zwar zu verbesserten Möglichkeiten, die STEC-Stämme zu klassifizieren, jedoch ist eine eindeutige Vorhersage des Potenzials von STEC-Stämmen, humane Erkrankungen auszulösen, nicht möglich. Im Gegensatz zu anderen Ländern ist in Deutschland die Bewertung des Risikos von STEC-Stämmen an den Nachweis der Shigatoxine bzw. der sie kodierenden Gene und die Isolierung des entsprechenden STEC-Stammes gekoppelt. Der zusätzliche Nachweis der Adhärenzgene *eae* bzw. *aggR* und *aaIC* ist optional. Der Nachweis spezifischer Serotypen steht nicht im Vordergrund.

### 3 Begründung

Die folgenden Ergebnisse basieren auf Literaturrecherchen und den Typisierungen des am BfR angesiedelten Nationalen Referenzlabors für *Escherichia coli* (NRL *E. coli*).

#### 3.1 Shiga-Toxin-produzierende *E. coli*-Serotypen in Lebensmitteln

Aus Lebensmitteln isolierte STEC (syn. VTEC) zeigen eine starke Heterogenität in ihrer Zuordnung zu verschiedenen Serotypen (Überblick bei Bülte und Goll 2014). Zum Beispiel konnten Arthur et al. (2002) in 361 isolierten STEC aus Rinderschlachttierkörpern 41 verschiedene Serogruppen nachweisen, teilweise auch mehrere serologisch unterschiedliche STEC aus derselben Probe. Das am BfR angesiedelte NRL *E. coli* hat 2016 in über 200 STEC aus Lebensmittelproben mehr als 40 verschiedene Serogruppen typisiert. Beutin et al. (2007) zeigten, dass die 10 häufigsten O-Gruppen (O8, O21, O22, O91, O100, O113, O146, O174, O178 und O179) 43 % der im untersuchten Zeitraum von zwei Jahren nachgewiesenen O-Gruppen ausmachten, während allein vier der gefundenen H-Typen (H8, H9, H19 und H21) 44 % aller gefundenen H-Typen repräsentierten. Auch Bettelheim (2007) gibt einen Überblick zu den im Tier und in tierischen Lebensmitteln nachgewiesenen Serogruppen. Hier werden zum Beispiel in der Kategorie Lebensmittel 25 verschiedene Serogruppen genannt. Viele dieser O-Serogruppen beinhalten nochmals unterschiedliche H-Typen, was zu der hohen Diversität der gefundenen Serotypen beiträgt.

Nach wie vor werden STEC vor allem aus Fleisch, Fleischprodukten, Rohmilch und Rohmilchprodukten von Wiederkäuern, wie Rindern, aber auch kleinen Wiederkäuern, wie Schaf und Ziege, isoliert. Zunehmend rücken auch Produkte von Wildwiederkäuern, wie z.B. Rehfleisch, in den Fokus. Außerdem spielen Wildschweinprodukte und zunehmend pflanzliche Lebensmittel eine Rolle. In der Routine (ohne Zoonose-Monitoring) untersuchte das NRL *E. coli* im Jahr 2016 insgesamt 254 STEC-Isolate, von denen ~ 87 % aus tierischen Lebensmitteln stammten (davon ~ 70 % aus Fleisch und Fleischprodukten, ~ 15 % aus Rohmilch und ~ 13 % aus Käse- und Rohmilchkäse). Dazu kamen ~ 12 % Isolate aus pflanzlichen Lebensmitteln und 1 % Umweltisolate. Im Bereich tierische Lebensmittel entfiel ein Viertel auf Wildwiederkäuerfleisch/-produkte, gefolgt von Rindfleisch/-produkten bzw. eine Mischung aus Rind und Schwein und nachfolgend Wildschweinfleisch/-produkte.

Das Zoonose-Monitoring zeigt die folgenden Prävalenzen von STEC (BVL 2012-2016):

- 2011: frisches Rindfleisch (positive Proben 1,8 %, 17 verschiedenen Serotypen), Hackfleisch vom Rind (3,8 %), Weichkäse und halbfester Schnittkäse aus Rohmilch (0,6 %), Weichkäse und halbfester Schnittkäse aus hitzebehandelter Milch (0 %)
- 2012: Salatproben aus dem Einzelhandel (0 %), frisches Fleisch von Mastkälbern und Jungrindern (5,8 %), frisches Fleisch von Wildwiederkäuern (16,1 %),
- 2013: frisches Rindfleisch (2,0 %), frische Erdbeeren (0 %)
- 2014: Schnittkäse aus Rohmilch (0,6 %),
- 2015: Schafs- und Ziegenkäse aus Rohmilch (0,7 %), frisches Rindfleisch (0,9 %), vorgeschnittene Blattsalate (0 %)

Eine Kategorisierung der Lebensmittel in verzehrfertig (ready-to-eat, RTE) oder nicht verzehrfertig wird in den meisten Fällen nicht direkt angegeben.

### 3.2 Gesundheitliche Risiken in Bezug auf *E. coli* Pathogenitäts- und Virulenzfaktoren sowie Serogruppen

STEC können eine ganze Reihe an Pathogenitäts- bzw. Virulenzfaktoren haben, deren Rolle in der Pathogenese häufig nicht genau geklärt ist. Als wichtigster Faktor wird neben Shigatoxin das Adhesin Intimin genannt, welches auf der Pathogenitätsinsel „Locus of Enterocyte Effacement (LEE)“ kodiert ist (*eae*-Gen). Der LEE ist auch der Hauptpathogenitätsfaktor von enteropathogenen *E. coli* (EPEC).

Das *stx2*- und das *eae*-Gen zusammen werden signifikant häufiger in Isolaten aus Menschen gefunden und deutlich mit (schweren) Erkrankungen assoziiert (Werber 2008). Aber auch LEE-negative STEC Stämme werden regelmäßig bei sporadischen Fällen und kleineren Ausbrüchen gefunden (Paton et al. 1999, Bettelheim 2007). Hingegen wird das *stx1*-Gen seltener mit Humanerkrankungen assoziiert. Auch für die verschiedenen Stx1- und Stx2-Subtypen gibt es diverse Informationen zur Assoziation mit Humanerkrankungen einschließlich dem Hämolytisch Urämischem Syndrom (Übersicht bei Scheutz et al. 2014). Beutin et al. (2007) untersuchten die relative Häufigkeit der verschiedenen Virulenzfaktoren und Serotypen in Lebensmittelisolaten aus den Jahren 2005/2006 und fanden bei 5 % der STEC zusätzlich zum *stx*-Gen das *eae*-Gen, 43 % der Isolate zeigten Gene für die Stx2-Subtypen Stx2a und Stx2d, welche verstärkt mit schweren Erkrankungsverläufen assoziiert sind. Nur 1,8 % der Isolate konnten den klassischen EHEC Serotypen zugeordnet werden. Eine Korrelation verschiedener Virulenzfaktoren bzw. Serotypen mit der Herkunft der Isolate aus Lebensmitteln bzw. aus dem Tier wurde unter anderem von Martin und Beutin 2011 z.B. für die verschiedenen Stx-Subtypen berechnet und mit der Literatur verglichen.

Zur Abschätzung der Pathogenität verschiedener STEC-Stämme werden außerdem häufig die genetischen Merkmale für Nicht-LEE-kodierte Virulenzfaktoren, z. B. das Effektorprotein *nleB*, oder Merkmale für verschiedene Virulenzplasmide abgefragt. Oftmals wird Enterohämolysin, welches durch das Gen *e-hly/ehxA* auf einem Plasmid kodiert wird und auch phänotypisch bestimmt werden kann, zur Abschätzung herangezogen. Bei 45 % der untersuchten Lebensmittelisolate in Deutschland konnte das Enterohämolysin-Gen nachgewiesen werden, die Rolle als Virulenzfaktor wird jedoch unterschiedlich bewertet (Boerlin et al. 1999, Beutin et al. 2007, Schmidt und Karch 1996).

Daten zu den Marker-Genen *aggR* und *aaiC* aus Enteroaggregativen *E. coli* (EAEC) in Lebensmitteln sind nur unzureichend vorhanden, da die Landesüberwachungsbehörden Lebensmittel in ihren Routineuntersuchungen nur in Ausnahmefällen nach EAEC untersuchen; EAEC gehören, soweit bekannt, nicht zu den zoonotischen Erregern. Ihr Reservoir ist der Mensch, und sie wurden bisher bei Tier und Lebensmitteln selten nachgewiesen. Lebensmittelassoziierte EAEC-Ausbrüche wurden bisher auf Kontaminationen entsprechender Lebensmittel durch den Menschen zurückgeführt (EFSA 2015).

Es gibt diverse Studien, die versucht haben, die Anwesenheit bestimmter Virulenzfaktoren mit Erkrankung oder der Schwere der Erkrankung zu korrelieren. Allerdings sind weitere Faktoren, wie z. B. die Toxinexpression, die Matrixeffekte des Lebensmittels und der Immunstatus des Empfängers, zusätzliche Einflussfaktoren (Messens et al. 2015, Boerlin et al. 1999).

Ein Vergleich zwischen den häufigsten Serogruppen bei Lebensmitteln (Top 5: O8, O91, O113, O22, O115) und im Humanbereich (Top 5: O157, O103, O26, O91, O145) zeigte, dass etwa zwei Drittel der in Lebensmitteln gefundenen Serogruppen in Deutschland auch bei Patienten nachgewiesen werden konnten und eine Assoziation zu Humanerkrankungen in der Literatur für mindestens 41 der Serogruppen (zwei Drittel) aus Lebensmitteln belegt werden kann (Werber et al. 2008). In Bergey's Manual of Systematic Bacteriology werden mehr als 400 Serotypen genannt, die von Patienten isoliert wurden. Weltweit am häufigsten

wurden die Serogruppen O157, O26, O103, O111 und O145 aus erkrankten Menschen isoliert; in Europa zählen außerdem O117, O91, O63, O128 und O146 zu den häufigsten Serogruppen im Humanbereich (Scheutz und Strockbine 2005, EFSA 2013).

Karmali et al. stellten 2003 basierend auf vorhandenen Pathogenitäts- bzw. Virulenzfaktoren vor allem mit dem Fokus auf die genomische Insel OI-122 (Marker-Gen u.a. *nleB*) und unter Berücksichtigung des Serotyps eine STEC-Kategorisierung in fünf Seropathotypen A-E vor (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1. Klassifikation von VTEC-Serotypen in Seropathotypen (übernommen und übersetzt von Karmali et al. 2003)**

| Seropathotyp | Relative Inzidenz | Häufigkeit der Beteiligung an Ausbrüchen | Assoziation mit schweren Erkrankungen <sup>a</sup> | Serotypen                                                |
|--------------|-------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| A            | Hoch              | üblich                                   | Ja                                                 | O157:H7,<br>O157:NM                                      |
| B            | Moderat           | unüblich                                 | Ja                                                 | O26:H11,<br>O103:H2,<br>O111:NM,<br>O121:H19,<br>O145:NM |
| C            | Gering            | selten                                   | Ja                                                 | O91:H21,<br>O104:H21,<br>O113:H21;<br>andere             |
| D            | Gering            | selten                                   | Nein                                               | Verschiedene                                             |
| E            | Nur nicht-human   | NA <sup>b</sup>                          | NA                                                 | Verschiedene                                             |

<sup>a</sup> HUS oder hämorrhagische Kolitis

<sup>b</sup> NA, nicht zutreffend

Da viele Isolate aus STEC-Infektionen nicht vollständig serotypisiert und die Virulenzfaktoren oftmals nicht bestimmt werden, sind diese Gruppen jedoch unvollständig. Deshalb wurden z. B. 2012 weitere Serotypen kategorisiert (Buvens und Pierard 2012). Das Konzept der Seropathotypen wurde unter den Expertinnen und Experten des BIOHAZ Panels der europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde EFSA diskutiert und als „unzureichend für die Bewertung pathogener STEC und bietet keine vollständige Liste pathogener Subtypen“ bewertet (EFSA 2013). In einer Umfrage im Rahmen der Bearbeitung des „Commission draft guidance document on the application of Article 14 of Regulation No. 178/2002 as regards food contaminated with STEC“ wurde auch von der Mehrheit der befragten EU-Mitgliedsstaaten das Seropathotypen-Modell als nicht geeignet eingestuft, STEC in Bezug auf ihr Potenzial, ernsthafte Humanerkrankungen zu verursachen, zu kategorisieren, da es immer wieder Ausnahmen gibt (EU Commission 2015, Scheutz et al. 2014).

Der Ausbruchsstamm des seltenen Serotyps O104:H4 im Jahr 2011 in Deutschland beispielsweise besaß neben dem *stx*-Gen kein *eae*-Gen, sondern die Pathogenitätsfaktoren *aggR* und *aaiC*, die charakteristisch für enteroaggregative *E. coli* (EAEC) sind. Diese Gene werden seither, ähnlich wie das *eae*-Gen, in Kombination mit *stx2* mit einem höheren Risiko für schwere Erkrankungen assoziiert (Messens et al. 2015).

### 3.3 Gesundheitliche Risiken durch weitere relevante *E. coli*-Stämme

Enteropathogene *E. coli* (EPEC) können charakteristische „attaching and effacing“-Läsionen ausbilden (kodiert auf der Pathogenitätsinsel LEE über das *eae*-Gen), produzieren aber keine Shigatoxine. Typische, klassische EPEC bilden außerdem BFP-Proteine (bundle forming pili), die auf dem EAF-Plasmid kodiert sind, während atypische EPEC (aEPEC) dies nicht können. Atypische EPEC zeigen die bei STEC gängigen Serotypen sowie Virulenz- und Pa-

thogenitätsfaktoren; sie stellen wahrscheinlich häufig EHEC dar, die die *stx*-Gene bzw. den jeweiligen *Stx*-Prophagen verloren haben (Bugarel et al. 2011a).

Die häufigsten Serotypen, die für EPEC beschrieben werden, sind O26:H11, O55:H6, O86:H34, O111:[H2], O114:H2, O125:H19, O127:H6 und O142:H6 einschließlich der klassischen EPEC-O-Gruppen O26, O111, O114, O125 sowie O126 und O128 (Scheutz et al. 2014, Bugarel et al. 2011a). Bugarel et al. (2011b) analysierten und verglichen die Virulenzprofile und Serotypen von humanen EHEC und EPEC und listen eine Vielzahl von Serotypen auf, die sowohl bei EHEC als auch bei EPEC nachgewiesen werden konnten, u.a. die Serogruppen O157, O26, O111, O103 und O145.

### 3.4 Bedeutung von *stx*-Gen-positiven *Hafnia*-Stämmen als Starterkulturen für Milchprodukte

Für *stx*-positive *Hafnia alvei* (*H. alvei*) gibt es nur sehr wenige Quellen. Eine Einschätzung der Bedeutung als Starterkultur ist deshalb nicht möglich. Vivegnis et al. (1999) wiesen *H. alvei* in 4 Rohmilchkäseproben aus Wallonien nach, jedoch mit einer *stx1*-Genvariante, deren pathogenes Potential nicht bekannt ist. Crandall et al. (2006) beschrieben einen *H.-alvei*-Stamm aus einer Patientin mit untypischem HUS, dessen zytopathischer Effekt im Verozellassay nachgewiesen, aber nicht mit Antiseren gegen *Stx1* und *Stx2* neutralisiert werden konnte. Ein molekularbiologischer Nachweis der *stx*-Gene wurde nicht beschrieben. Eine weitere Studie fand ein aktives zytolytisches Toxin in 70 % der 68 getesteten klinischen *Hafnia*-Stämme (*Hafnia alvei* und *Hafnia paralvei*), auch hier ohne molekularbiologischen Nachweis von *stx*-Genen (Abbot et al. 2011). Callon et al. (2016) zeigten einen inhibitorischen Effekt von *H. alvei* auf STEC in Milch und reifendem Käse.

#### Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema *Escherichia coli*

[http://www.bfr.bund.de/de/a-z\\_index/escherichia\\_coli-4586.html](http://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/escherichia_coli-4586.html)

<http://www.bfr.bund.de/cm/350/verbrauchertipps-schutz-vor-infektionen-mit-enterohaemorrhagischen-e-coli-ehec.pdf>

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zum-schutz-vor-lebensmittelinfektionen-im-privathaushalt.pdf>



„Stellungnahmen-App“ des BfR

## 4 Referenzen

Abbott, S.L., Moler, S., Green, N., Tran, R.K., Wainwright, K. and Janda, J.M. (2011) Clinical and laboratory diagnostic characteristics and cytotoxic potential of *Hafnia alvei* and *Hafnia paralvei* strains. *J Clin Microbiol* **49**, 3122-3126.

- Arthur, T.M., Barkocy-Gallagher, G.A., Rivera-Betancourt, M. and Koohmaraie, M. (2002) Prevalence and characterization of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* on carcasses in commercial beef cattle processing plants. *Appl Environ Microbiol* **68**, 4847-4852.
- Bettelheim, K.A. (2007) The non-O157 shiga-toxigenic (verocytotoxigenic) *Escherichia coli*; under-rated pathogens. *Crit Rev Microbiol* **33**, 67-87.
- Beutin, L., Miko, A., Krause, G., Pries, K., Haby, S., Steege, K. and Albrecht, N. (2007) Identification of human-pathogenic strains of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* from food by a combination of serotyping and molecular typing of Shiga toxin genes. *Appl Environ Microbiol* **73**, 4769-4775.
- Boerlin, P., McEwen, S.A., Boerlin-Petzold, F., Wilson, J.B., Johnson, R.P. and Gyles, C.L. (1999) Associations between virulence factors of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and disease in humans. *J Clin Microbiol* **37**, 497-503.
- Bugarel, M., Martin, A., Fach, P. and Beutin, L. (2011a) Virulence gene profiling of enterohemorrhagic (EHEC) and enteropathogenic (EPEC) *Escherichia coli* strains: a basis for molecular risk assessment of typical and atypical EPEC strains. *BMC Microbiol* **11**, 142.
- Bugarel, M., Beutin, L., Scheutz, F., Loukiadis, E. and Fach, P. (2011b) Identification of genetic markers for differentiation of Shiga toxin-producing, enteropathogenic, and avirulent strains of *Escherichia coli* O26. *Appl Environ Microbiol* **77**, 2275-2281.
- Bülte, M.G., Goll, M. (2014) *Escherichia coli* - Eigenschaften, Vorkommen und Präventionsmaßnahmen. Hamburg: Behr's Verlag.
- Buvsens, G. and Pierard, D. (2012) Virulence profiling and disease association of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 and non-O157 isolates in Belgium. *Foodborne Pathog Dis* **9**, 530-535.
- BVL (2013) *Zoonosen-Monitoring 2011*: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).
- BVL (2014) *Zoonosen-Monitoring 2012*: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).
- BVL (2015) *Zoonosen-Monitoring 2013*: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).
- BVL (2016) *Zoonosen-Monitoring 2014*: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).
- BVL (2016) *Zoonosen-Monitoring 2015*: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).
- Callon, C., Arliguie, C. and Montel, M.C. (2016) Control of Shigatoxin-producing *Escherichia coli* in cheese by dairy bacterial strains. *Food Microbiol* **53**, 63-70.
- Crandall, C., Abbott, S.L., Zhao, Y.Q., Probert, W. and Janda, J.M. (2006) Isolation of toxigenic *Hafnia alvei* from a probable case of hemolytic uremic syndrome. *Infection* **34**, 227-229.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) (2013). Scientific opinion on VTEC-seropathotype and scientific criteria regarding pathogenicity assessment. *EFSA Journal* **11**(4):3138.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) (2015). Scientific opinion on public health risks associated with Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC) as a food-borne pathogen. *EFSA Journal* **13**(12):4330.
- EU commission (2015), [http://ec.europa.eu/dgs/health\\_food-safety/dgs\\_consultations/docs/dgs-consultations\\_working-groups\\_20150528\\_summary\\_pres7\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/dgs/health_food-safety/dgs_consultations/docs/dgs-consultations_working-groups_20150528_summary_pres7_en.pdf), abgerufen 11.09.2017

Karmali, M.A., Mascarenhas, M., Shen, S., Ziebell, K., Johnson, S., Reid-Smith, R., Isaac-Renton, J., Clark, C., Rahn, K. and Kaper, J.B. (2003) Association of genomic O island 122 of *Escherichia coli* EDL 933 with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* seropathotypes that are linked to epidemic and/or serious disease. *J Clin Microbiol* **41**, 4930-4940.

Martin, A. and Beutin, L. (2011) Characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* from meat and milk products of different origins and association with food producing animals as main contamination sources. *Int J Food Microbiol* **146**, 99-104.

Messens, W., Bolton, D., Frankel, G., Liebana, E., Mc, L.J., Morabito, S., Oswald, E. and Threlfall, E.J. (2015) Defining pathogenic verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) from cases of human infection in the European Union, 2007-2010. *Epidemiol Infect* **143**, 1652-1661.

Paton, A.W., Woodrow, M.C., Doyle, R.M., Lanser, J.A. and Paton, J.C. (1999) Molecular characterization of a Shiga toxigenic *Escherichia coli* O113:H21 strain lacking *eae* responsible for a cluster of cases of hemolytic-uremic syndrome. *J Clin Microbiol* **37**, 3357-3361.

Scheutz, F. (2014) Taxonomy Meets Public Health: The Case of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr* **2**.

Scheutz, F., Strockbine, N.A. (2005) *Escherichia. The gammaproteobacteria*. New York: Springer, New York, NY.

Schmidt, H. and Karch, H. (1996) Enterohemolytic phenotypes and genotypes of shiga toxin-producing *Escherichia coli* O111 strains from patients with diarrhea and hemolytic-uremic syndrome. *J Clin Microbiol* **34**, 2364-2367.

Vivegnis, J.E.L., M.; Leclercq, A.; Lambert, B.; Decallonne, J. (1999) Detection of Shiga-like toxin producing *Escherichia coli* from raw milk cheeses produced in Wallonia. *Biotechnol Agron Soc Environ* **3**, 159-164.

Werber, D., Beutin, L., Pichner, R., Stark, K. and Fruth, A. (2008) Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serogroups in food and patients, Germany. *Emerg Infect Dis* **14**, 1803-

## Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.