

Antwort
der Bundesregierung

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Dr. Manuel Kiper, Ulrike Höfken,
Marina Steindor und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN
– Drucksache 13/9683 –**

Ursprung und Epidemiologie der humanpathogenen EHEC-Bakterien

In den vergangenen Jahren ist neben den Infektionen mit Salmonellen noch ein weiteres Bakterium vermehrt als Ursache schwerer Durchfallerkrankungen ins öffentliche Interesse gerückt. Bei diesen sog. EHEC-Bakterien handelt es sich um eine pathogene, „enterohämorrhagische“ Form des ansonsten harmlosen Darmbakteriums *Escherichia coli* (EHEC: „Enterohämorrhagische-Escherichia-Coli“). Für eine Infektion beim Menschen können bereits 100 Keime ausreichen – die Folge sind schwere, wäßrige, oftmals blutige Durchfälle, wobei allerdings auch Infektionen ohne Krankheitssymptome bekannt geworden sind. Nach Abklingen der Erkrankung kann es noch mehrere Wochen zum Ausscheiden der Erreger kommen. Aus diesem Grund hat auch die Infektion von Mensch zu Mensch eine gewisse Bedeutung. Dies gilt um so mehr, als auf diese Weise auch Menschen Nahrungsmittel kontaminieren und damit zur Verbreitung der Infektion beitragen können. Während gesunde Erwachsene in der Regel eine EHEC-Infektion gut überstehen, stellt sie für Kinder, alte und/oder geschwächte Menschen eine ernste Gefahr dar. Etwa 5 bis 10 % der Kinder unter 10 Jahren mit einer EHEC-Infektion entwickeln ein „hämolytisch-urämisches Syndrom“ (HUS), wobei bis zu 10 % tödlich verlaufen. Weitere 10 bis 30 % der HUS-Erkrankungen enden mit einem vollständigen Nierenversagen. Bedeutsam ist dabei, daß neben dem hochvirulenten Serotyp O157:H7 vermehrt auch andere Serotypen als Ursache für das HUS identifiziert werden konnten [J. Bockemühl, H. Karch und H. Tschäpe 1997; Bundesgesundheitsblatt (6) 194–197]. In der Zwischenzeit sind über 100 verschiedene Serotypen mit unterschiedlicher Virulenz nachgewiesen worden.

Eine erstmalige Beschreibung von EHEC als Erreger von hämorrhagischer Colitis erfolgte Anfang der 80er Jahre [L. W. Riley et al. 1983; N. Engl. J. Med. (308) 681–685]. Die Entstehung der EHEC scheint erst vor relativ kurzer Zeit stattgefunden zu haben. Der bislang älteste bekannte EHEC-Stamm – entspricht dem Serotyp O26 – scheint aus dem Jahr 1965 zu stammen [S. M. Scotland et al. 1990; J. Infect. Dis. (162) 1069–1074]. Vermutlich wurde das Toxin-codierende Gensegment von *Shigella dysenteriae* Typ 1 auf *E. coli* übertragen. EHEC-Bakterien scheinen demzufolge eine durch horizontalen Gentransfer entstandene, humanpathogene Keimgruppe zu sein (Drucksache 13/5328 vom 23. Juli 1996; Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage des Abgeordneten Horst Sielaff, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der SPD in Drucksache 13/5219, hier Antwort auf Frage 8).

Die Antwort wurde namens der Bundesregierung mit Schreiben des Bundesministeriums für Gesundheit vom 13. Februar 1998 übermittelt.

Die Drucksache enthält zusätzlich – in kleinerer Schrifttype – den Fragetext.

Ihre Pathogenität wird in erster Linie durch die sog. Shiga-Toxine, STx (auch als Verotoxine, VT bezeichnet) verursacht, die einen hohen Verwandtschaftsgrad zu dem Shiga-Toxin Typ 1 von *Shigella dysenteriae* aufweisen. Bei den STx handelt es sich um eine genetisch und funktionell verwandte Familie von Exotoxinen. Ihre Wirkung beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese in menschlichen Zellen. Daneben besitzen EHEC/VTEC (Verotoxin *E. coli*) noch einige andere nachgewiesene bzw. vermutete Virulenzfaktoren. Alle humanpathogenen EHEC- und VTEC-Serotypen tragen die genetische Information für das Shiga-Toxin in Form von in das Bakteriengenom integrierten Bakteriophagen [M. P. Jackson 1990; *Microb. Pathogenesis* (8) 235–242].

Das natürliche Reservoir für die EHEC-Infektion des Menschen sind Rinder und andere Wiederkäuer. EHEC-O157-Keime konnten bei 1 bis 2 % der untersuchten Rinder im Kot nachgewiesen werden. Die übrigen VTEC kommen bei bis zu 80 % der Bestände von Rindern, Schafen und Ziegen im Kot vor. Aus noch ungeklärtem Grund entwickeln die Tiere keine Krankheitssymptome. Die orale Infektion mit EHEC erfolgt u. a. vom Tier auf den Menschen über Kontamination von Fleisch und Milch. Während in Kanada und den USA Lebensmittelinfektionen besonders auf das ungenügende Garen von Rinderhackfleisch zurückzuführen sind [P. M. Griffin and R. V. Tauxe 1991; *Epidemiol. Rev.* (13) 60–98], kommt hierzulande der Milch eine erhöhte Bedeutung zu. Allgemein gilt, daß bereits eine Temperatur von 70°C die Erreger und ihre Toxine inaktiviert. Dies gilt für Gemüse ebenso wie für Fisch, Geflügel, Fleisch und Milchprodukte. Bei Rohmilchkäse scheint nur der Frisch- und Weichkäse bedenklich zu sein; Hartkäse gilt als ungefährlich. Pasteurisierte Milch und deren Produkte werden als sicher eingestuft. Gleiches gilt für Wurstwaren: Nur Rohwurst wie Salami oder Mettwurst ist mit Vorsicht zu genießen. Wo immer fäkale Verunreinigungen vom Erzeugertier auftreten können (also auch bei Obst und Gemüse aufgrund einer Düngung mit Kuhmist), besteht potentiell die Gefahr einer Infektion. Als wesentliche persönliche Vorsichtsmaßnahmen sind die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgestellten „Zehn goldenen Regeln für eine hygienische Lebensmittelzubereitung“ anzusehen (Drucksache 13/5328 vom 23. Juli 1996; Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage in Drucksache 13/5219, hier Antwort auf Frage 4).

EHEC-Fälle sind fast weltweit bekannt, wobei der Keim kein typischer Erreger der warmen Klimazonen ist. Allerdings treten die Infektionen – wie bei vielen Durchfallerregern – in unseren Breiten gehäuft in den Sommermonaten auf. Daneben gibt es deutliche regionale Unterschiede in der Häufigkeit von EHEC-Infektionen. Über einen besonderen Anstieg in Gebieten mit mangelnden Hygienestandards wurde bisher nichts bekannt. In diesem Zusammenhang wird allerdings darauf verwiesen, daß bisher nur wenige Länder ein Instrumentarium geschaffen haben, mit dem sich die Verbreitung von EHEC-Infektionen verfolgen läßt. Hinweise auf mögliche Häufigkeiten ergeben sich aus einzelnen Studien an Durchfallpatienten in Belgien, Kanada, Deutschland, Thailand und Chile [vgl. L. Beutin und U. Niemer 1995; *Bundesgesundheitsblatt* (5) 422–427].

Vorbemerkung

Darminfektionen durch sogenannte EHEC-Bakterien, die zum Teil lebensbedrohliche postinfektiöse Folgesyndrome (Hämolytisch-urämisches Syndrom, HUS) verursachen, sind in den letzten Jahren zunehmend in der Öffentlichkeit bekanntgeworden. Das ist einerseits durch eine verbesserte Methodik ihrer Identifizierung, aber auch epidemiologisch durch ein wachsendes Infektionsrisiko bedingt. Weltweit ist ein Anstieg zu beobachten.

Seit Bekanntwerden hat die Bundesregierung eine Reihe von Maßnahmen eingeleitet. Dabei sind insbesondere die Förderung der Nationalen Referenzzentren im RKI und im Hygienischen Institut Hamburg (NRZ für Salmonellen und andere Enteritiserreger) und im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin das Nationale Veterinärmedizinische Referenzlabor *E. coli* hervorzuheben sowie die Vergabe weiterer Forschungsmittel an Bundesforschungsanstalten und Bundesinstitute, die Information und Fortbildung der Ärzteschaft, die

Weiterentwicklung der Diagnostik von EHEC-Bakterien im human- und veterinärmedizinischen Bereich, die Information der Öffentlichkeit u. a. m.

1. Ist der Bundesregierung bekannt, ob die Serogruppe O111 oder der in Bayern endemische, Sorbit-positive Klon von EHEC O157:H- auch bei Tieren nachgewiesen werden konnte?

Wenn nein, wie beurteilt die Bundesregierung diesen Umstand, obwohl O157:H- bereits 1988 nachweislich einen Ausbruch mit HUS-Fällen bei Kindern verursacht hat?

In Deutschland konnten bisher in erwachsenen Lebensmittel liefernden Tieren sowie in naturbelassenen Lebensmitteln weder Sorbit-positive VTEC O157:H- noch VTEC O111 nachgewiesen werden. Allerdings ist VTEC O111 als pathogener Durchfallerreger bei Kälbern bekannt und außer in Deutschland, in Österreich, Spanien und Kanada beschrieben. Diese „Kälber-EHEC“ sind nach bisheriger Kenntnis nicht humanpathogen.

International dagegen konnten bisher bei zwei EHEC-Infektionen durch EHEC O111 die Infektionsquellen aufgeklärt werden, in Australien als Mettwurst und in Frankreich als Rohmilch.

Der von KARCH 1988 veröffentlichte Bericht über sechs durch Sorbit-positive EHEC O157:H- infizierte Kinder ist der Bundesregierung bekannt. Damals konnte die Infektionsquelle – wie bisher in der Mehrzahl der EHEC-Infektionen in Deutschland – nicht aufgeklärt werden. Daraus wie auch aus den EHEC O111-Infektionen mit Lebensmitteln als Vektor ist als Ergebnis abzuleiten,

- daß mit weiteren, noch unbekanntem Reservoiren zu rechnen ist,
- daß der Verbraucheraufklärung eine entscheidende Bedeutung bei der Risikominimierung zukommt,
- daß die Rolle des Menschen als Infektionsquelle in die epidemiologischen Recherchen einzubeziehen ist.

2. Was tut die Bundesregierung, um die Reservoire und Übertragungswege dieser EHEC-Typen aufzuklären?

Die Aufklärung von Infektionsquellen und Infektionsketten der EHEC/STEC(VTEC)-Infektionen bedarf einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit human- und veterinärmedizinischer Bereiche. Sie ist auch eine Aufgabe der im Rahmen der „Europäischen Zoonosen-Richtlinie (92/117/EWG des Rates)“ notifizierten „Nationalen Veterinärmedizinischen Referenzlaboratoriums für E. coli (NRL-EC)“ sowie des im RKI und im Hygienischen Institut Hamburg etablierten „Nationalen Referenzentrums (NRZ) für Salmonellen und andere Enteritiserreger“ in Kooperation mit der Projektgruppe „Aufsuchende Epidemiologie“ am RKI und anderen wissenschaftlichen Einrichtungen und Fachverbänden. Bei Erkrankungsfällen oder in gezielten Studien können mit Methoden der deskriptiven und analytischen Epidemio-

logie mögliche Infektionsquellen und -wege von Erregern, so auch von EHEC-Bakterien, ermittelt werden. Mit Hilfe laborgestützter infektionsepidemiologischer Methoden (Feintypisierung) besteht die Möglichkeit, im Sinne einer Indizienbeweissführung diese Infektionsquellen und -wege zu sichern.

Der über die Routinediagnostik und die institutionelle Forschung hinausgehende Forschungsbedarf muß entsprechend den finanziellen Möglichkeiten eingeordnet werden. Nachstehende diesbezügliche diagnostische und epidemiologische Forschungsarbeiten laufen derzeit:

- Anfang 1998 wird über ein durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gefördertes zweieinhalbjähriges Vorhaben zur Aufklärung der Infektionsketten von VTEC und EHEC im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) Bericht erstattet;
- zur Zeit wird ein durch das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten (BML) gefördertes Forschungsprojekt „Monitoring zum Vorkommen von Shiga-Toxin bildenden Escherichia coli (STEC) in deutschen Mastrinderbeständen“ am Institut für epidemiologische Diagnostik der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Anstaltsteil Wusterhausen, bearbeitet. Ziel der Studie ist es, das Auftreten pathogener E. coli in Rinderbeständen epidemiologisch zu untersuchen. Im Vordergrund der Untersuchungen stehen dabei insbesondere Shiga-Toxin (Verotoxin) produzierende E. coli (STEC oder VTEC). Mit dem Monitoringprogramm wird das Vorkommen dieser Erreger in den Rinderbeständen von der Geburt (bzw. dem geburtsnahen Zeitraum) über die Aufzuchtphase, die Mastphase bis hin zum Schlachtkörper untersucht. Versucht wird, mögliche Zusammenhänge zwischen Störungen der Tiergesundheit und dem Auftreten des Erregers zu klären sowie Fragen zu Kontaminationen der Umwelt (Weiden, Anreicherungen in den Ställen) bis hin zur Gefährdung des Betreuungspersonals zu beantworten. Durch Bestimmung weiterer Virulenzfaktoren ist die Aufklärung von Einschleppungs-, Übertragungs- und Ausbreitungsmechanismen der Erreger im Bestand sowie deren Reservoir auf der Basis molekularepidemiologischer Methoden möglich;
- zur weiteren Aufklärung von Parametern für die Identifizierung und Differenzierung von enterohämorrhagischen Escherichia coli-Bakterien (EHEC) in Lebensmitteln und Lebensmittel liefernden Tieren ist ein weiteres vom BMG gefördertes Vorhaben für universitäre Forschungsgruppen unter Einbeziehung des NRL-EC des BgVV vorgesehen;
- Durchführung einer Sentinel-Studie zur Evaluierung von Methoden zur Identifizierung von EHEC-Bakterien in niedergelassenen Laborarztpraxen. Diese Studie wird unter Federführung des RKI 1998 mit ca. 20 Praxen verteilt im gesamten Bundesgebiet durchgeführt.

3. Wie beurteilt die Bundesregierung die Resistenz der Bakteriophagen, die die Shiga-Toxine der EHEC codieren?

Der Begriff „Resistenz“ wird für Mikroorganismen verwendet, die „eine natürliche oder erworbene Widerstandsfähigkeit gegen antibiotische Maßnahmen“ entwickelt haben. Bakteriophagen sind als mit nur einer Nukleinsäure ausgerüstete Mikroorganismen für ihre Proteinsynthese und Replikation auf Wirtszellen angewiesen. Da antibiotische Maßnahmen nicht eingesetzt werden, gibt es folglich auch keine „Resistenz“ bildungen.

Hinsichtlich der hier wohl gemeinten Widerstandsfähigkeit in Umwelthabitaten ist für verschiedene Bakteriophagentypen bekannt, daß sie in Wasser, Abwasser u. a. sehr lange Zeiten persistieren können, so daß dies auch für die Shigatoxin-codierenden Bakteriophagen geschlußfolgert werden könnte.

Aus In-vitro-Untersuchungen im NRZ für Salmonellen u. a. Enteritiserreger geht allerdings hervor, daß entsprechende Shiga-Toxin-Phagen gegen Umwelttoxene sehr empfindlich sind und in vitro schnell absterben.

4. Liegen in diesem Rahmen Erkenntnisse vor, ob eine EHEC-Infektion bei Mensch oder Tier durch EHEC-Bakteriophagen erfolgen kann, die nach Aufnahme in den Darm der Wirte die individuelle E.-coli-Flora infizieren und zur Bildung von Shiga-Toxinen stimulieren?

Es ist unwahrscheinlich, daß bei Mensch oder Tier aus E. coli-Kommensalen in vivo EHEC-Bakterien durch „freie“ (nicht in Wirtszellen integrierte) EHEC-Bakteriophagen entstehen können. Konkrete Forschungsergebnisse zu dieser Frage sind nicht bekannt.

1. Bei Rindern (außer Kälbern, siehe oben) und anderen Lebensmittel liefernden Tieren gibt es bisher keine EHEC-Infektion, sondern nur eine VTEC-Besiedlung, die als „potentielle EHEC“ eingestuft werden müssen. VTEC werden zu EHEC durch weitere Pathogenitätsmerkmale, die noch nicht alle bekannt sind.

Jedenfalls codieren die angesprochenen Bakteriophagen in E. coli-Bakterien ausschließlich die Shiga-(Vero)-Toxinbildung zu VTEC, die ohne weitere Pathogenitätsausrüstung die EHEC-Infektion nicht auslösen können.

2. Eine „horizontale Transduktion“ der Lambda-Phagen ist sowohl innerhalb einer Spezies als auch zwischen verschiedenen Spezies möglich, wenn diese Spezies den (die) dafür erforderlichen Rezeptor(en) besitzen.
3. Es gibt bei Bakterien keine Superinfektion mit Bakteriophagenspezialitäten für die gleichen Rezeptoren. Lambda-Phagen sind bei Bakterien weit verbreitet, auch ohne Shigatoxin codierende Gene.

5. Liegen der Bundesregierung Informationen vor, ob die genannten Bakteriophagen bei der gängigen Trinkwasseraufbereitung inaktiviert werden?

Über das Vorkommen freier Phagen im Grundwasser oder in freien Gewässern liegen der Bundesregierung keine Informationen vor. Zwar ist bekannt, daß Rohabwasser Phagen, die sich in *E. coli* vermehren, enthält. Wie viele von diesen Phagen lambdaoide Phagen sind und wie viele unter diesen in ihrem Genom die oben erwähnte Toxindeterminante tragen, ist nicht bekannt.

In der Bundesrepublik Deutschland wird das Trinkwasser zum großen Teil aus Grundwasser gewonnen. Die kompakten Bodenschichten, die das Grundwasser schützen, stellen eine sehr gute Barriere für pathogene Mikroorganismen dar. Auch virale Krankheitserreger und Bakteriophagen werden so sehr gut zurückgehalten. Dort, wo das Grundwasser in Karstgebieten liegt und die Filtereigenschaften des Bodens schlecht sind, sorgt die Einrichtung von Trinkwasserschutz-zonen für einen Schutz des Grundwassers.

Der Schutz des Trinkwassers in den Teilen der Bundesrepublik Deutschland, die aus oberirdischen Wasserressourcen versorgt werden, beruht auf zwei Grundprinzipien. Erstens hat die Abschirmung der oberirdischen Gewässer vor fäkalen Verunreinigungen einen hohen Stellenwert. Die Abschirmung erstreckt sich auf die Vermeidung von Kontaminationen aus Einleitungen von kommunalen Kläranlagen und diffusen Einleitungen, aber auch – in diesem Zusammenhang besonders wichtig – auf die Vermeidung von Verunreinigungen mit Mist und Gülle aus der gewässerangrenzenden Viehwirtschaft.

Zweitens wird das in dieser Weise geschützte Rohwasser mittels Trinkwasseraufbereitungstechniken behandelt. Es ist davon auszugehen, daß lambdaoide Bakteriophagen, sofern sie im Rohwasser vorhanden sind, durch die übliche Flockungsfiltration und Desinfektion ausreichend eliminiert werden.

Dies konnte durch ein kürzlich abgeschlossenes Forschungsprojekt des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie bestätigt werden: selbst bei mikrobiell hochbelasteten Fließgewässern waren nach Bodenpassage, Filtration und Desinfektion keine *E. coli*-Phagen mehr nachweisbar.

6. Welche Maßnahmen und Empfehlungen zur Verhinderung einer möglichen Infektion durch Trinkwasser hält die Bundesregierung generell für angemessen?

Wichtigstes Element zur Sicherung einer einwandfreien Trinkwasserqualität bleibt das Prinzip der Wasserschutz-zonen. Die Programme zur Verbesserung der mikrobiologischen Qualität der freien Gewässer müssen weitergeführt werden. Der vorbeugende Gesundheitsschutz erfordert darüber hinaus die Betreuung und Beratung von Betreibern kleinerer Trinkwasseraufbereitungsanlagen durch die zuständigen Behörden.

7. Hat die Bundesregierung Kenntnis über neuere Forschungsergebnisse, nach denen der Einsatz antibiotischer Leistungsförderer in der Viehwirtschaft zu einer vermehrten Freisetzung der Bakteriophagen im Darm von Nutztieren führt, und hält sie vor diesem Hintergrund an ihrer Antwort auf die Frage 9 in Drucksache 13/5328 fest?

Die Bundesregierung hält an ihrer Antwort zu Frage 9 in Drucksache 13/5328 fest. Bei einer natürlichen Transduktion von Lambda-Bakteriophagen kommt es zu einem horizontalen Gentransfer und Modulaustausch ohne Integration in Chromosomen. Das heißt, diese Gene werden nicht mitrepliziert, es kommt zu keiner Mutation.

Bei bestimmungsgemäßer und sachgerechter Anwendung antibiotischer „Leistungsförderer“ ist die Zerstörung von VTEC und damit die Freisetzung von Lambda-Phagen auszuschließen. Neuere Forschungsergebnisse liegen dazu nach Kenntnis der Bundesregierung nicht vor.

8. Welche medizinisch-biologischen Gründe macht die Bundesregierung in diesem Zusammenhang dafür verantwortlich, daß eine Behandlung mit Antibiotika beim Menschen zu einer Verschlechterung des klinischen Verlaufs und schließlich zum HUS führen kann?

Der Einsatz von Antibiotika zur Behandlung bei Durchfällen ist prinzipiell kontraindiziert. Das trifft insbesondere auch beim Vorliegen von EHEC-bedingten Durchfällen zu. Aus experimentellen und epidemiologischen Beobachtungen geht hervor, daß verschiedene Antibiotikaklassen eine Induktion toxinbildender Bakteriophagen und damit eine Induktion der Toxinbildung bzw. die Freisetzung des periplasmatisch präformierten Toxins hervorrufen. Beobachtungen aus dem NRZ für Salmonellen und andere Enteritiserreger belegen, daß im Verlauf einer Durchfallerkrankung bei zwei sechs- und siebenjährigen Kindern, bei denen vor der Therapie mit der Trimethoprim/Sulfonamid-Kombination *E. coli* O157:H7 nachgewiesen wurde (gemeinsamer Aufenthalt in einem Ferienlager), unmittelbar nach der Gabe der Antibiotika eine extreme Verschlechterung des Gesundheitszustandes eintrat und innerhalb von fünf Stunden die Patienten mit Nierenversagen und schließlich mit HUS lebensbedrohlich erkrankten.

9. Mit welchen Mitteln fördert die Bundesregierung angesichts der zunehmenden Zahl von HUS-Fällen die Entwicklung und Erprobung spezifischer Therapiekonzepte?

Angesichts der großen epidemiologischen und diagnostischen Unsicherheiten auf dem Gebiet der EHEC-Bakterien sind bisher spezifizierte Therapiekonzepte nicht entwickelt worden. Im Rahmen einer Sentinel-Studie, die das NRZ für Salmonellen und andere Enteritiserreger im Jahr 1998 gemeinsam mit 20 niedergelassenen Laborärzten fortsetzen will, soll der Einsatz von biologischen Präparaten zur Verdrängung von EHEC-Bakterien aus der Darmflora erprobt werden. Liegt jedoch das postinfektiöse

hämolytisch-urämische Syndrom vor, sind nur noch symptomatische Behandlungsmethoden möglich.

Aus einer Studie von H. Karch und Mitarbeitern zum Einsatz von Kälber-Kolostrum sind ebenfalls positive Therapieansätze zur Verdrängung von EHEC-Bakterien und zur Prävention der Entwicklung der postinfektiösen Syndrome zu erkennen.

10. Sind hier in näherer Zukunft wirksame Behandlungsansätze zu erwarten?

Es muß auf die Ergebnisse des Einsatzes von biologischen Präparaten hingewiesen werden. Man muß davon ausgehen, daß auch in Zukunft wirksame antimikrobielle Strategien speziell für EHEC-Bakterien nicht vorliegen werden. Es müssen die Ergebnisse der in der Antwort zu Frage 9 erwähnten Studien abgewartet werden, ob man eine wirksame Verdrängung von EHEC-Bakterien aus dem Darm bzw. eine Prävention der Entstehung postinfektiöser Syndrome erreichen kann.

11. Wie beurteilt die Bundesregierung die Notwendigkeit einer grenzüberschreitenden Erfassung und Koordinierung von EHEC-Infektionen vor dem Hintergrund eines europaweiten Handels mit lebenden Tieren, Fleisch, Milch und Milchprodukten?
12. Welche verbindlichen, über das EnterNet-Forschungsprogramm hinausgehenden Maßnahmen bestehen bereits EU-weit, und was tut die Bundesregierung, um die auf EHEC bezogene Infektions-epidemiologie hier weiter zu stärken?

Die Bundesregierung hält die grenzüberschreitende Erfassung und Koordinierung von EHEC-Infektionen sowie EU-weite und über die EU-Außengrenzen hinausgehende Maßnahmen für außerordentlich wichtig und beantwortet deshalb die Fragen 11 und 12 im Kontext: Die Bundesregierung ist an den EU-weiten Maßnahmen neben dem EnterNet-Projekt wesentlich beteiligt.

Deutschland hat bereits 1996 als erster EU-Mitgliedstaat ein Nationales Veterinärmedizinisches Referenzlabor für die Zoonose VTEC/EHEC in Brüssel notifiziert. In Vorbereitung der vorgesehenen Aktualisierung der Zoonosen-Richtlinie war das NRL-EC in der EU-Scientific Veterinary Committee Working Group in die Erarbeitung der entsprechenden Anträge einbezogen. Für die Richtlinienerweiterung wird empfohlen, in jedem EU-Mitgliedstaat ein Nationales Referenzlabor E. coli zu etablieren, in jedem Mitgliedstaat die Möglichkeit einer VTEC/EHEC-Diagnostik einschließlich der Stamm-Charakterisierung (Serovar, Virulenzfaktoren usw.) zu schaffen und ein interdisziplinäres Meldesystem zu etablieren. Zudem hat das Community Reference Centre für die Epidemiologie der Zoonosen (CRL-E), das im BgVV etabliert ist, im jährlichen Arbeitstreffen neben den Aspekten der Berichterstattung 1997 die diagnostischen Möglichkeiten und die epidemiologische Bewertung der Infektionen durch enterohämorrhagische E. coli- und durch Campylobacter-Stämme in den ein-

zelen EU-Mitgliedstaaten erfaßt und analysiert und deren Harmonisierung empfohlen.

Für die Länder östlich des EU-Bereiches ist in Kooperation mit dem Nationalen Veterinärmedizinischen Forschungsinstitut der Republik Polen (PIWET) in Pulawy, mit dem seit drei Jahren gemeinsame Symposien über Zoonose-Erreger (Diagnostik mit Demonstrationen, Epidemiologie, EU-Recht) durchgeführt werden, 1997 vom NRL-EC ein Symposium zur Diagnostik und zur Epidemiologie humanpathogener E. coli-Stämme durchgeführt worden. Der Kursus beinhaltete die Einarbeitung E. coli-spezifischer bakteriologischer, serologischer und molekularbiologischer Untersuchungsmethoden. Die insgesamt 19 Teilnehmer kamen aus Forschungsinstituten der Länder Estland, Lettland, Litauen, Rußland, Weißrußland, Ukraine, Slowenien und Polen. Labordiagnostiker aus Polen, Weißrußland und der Türkei haben bereits im NRL-EC zur VTEC-Diagnostik hospitiert, Estland und Griechenland haben für 1998 Hospitanten im NRL-EC angemeldet.

Über das EnterNet-Projekt hinaus werden sich die VTEC/EHEC-Gruppen der Ressortforschung des BMG (RKI und BgVV, siehe oben) gemeinsam um BMBF-geförderte Schwerpunkte zur Etablierung von infektions-epidemiologischen Forschungsnetzwerken bewerben. Darüber hinaus sieht der Entwurf des Infektionsschutzgesetzes eine differenzierte Meldepflicht bei EHEC-Erkrankungen und EHEC-Infektionen vor. Die Analyse der erhobenen Daten wird die Infektionsepidemiologie auf dem genannten Gebiet weiter stärken.

13. Wie beurteilt die Bundesregierung den Umstand, daß durch das novellierte Bundes-Seuchengesetz, zukünftig Infektionsschutzgesetz, von den bakteriologischen Labors die Meldung eines breiten und sehr detaillierten Spektrums von Krankheitserregern gefordert wird, die in der niedergelassenen Laborpraxis oder in Krankenhauslaboratorien wohl in den wenigsten Fällen erbracht werden kann und dort zudem auch nicht notwendig ist, da sich die von den Kassen oder Krankenhausträgern finanzierte Diagnostik ausschließlich an den Bedürfnissen der Patienten, nicht aber an epidemiologischen Fragestellungen orientiert?

Die Erhebung der „ausschließlich an den Bedürfnissen der Patienten“ orientierten Labordaten und die Zusammenführung mit den klinischen Informationen der behandelnden Ärzte sowie ggf. gezielte epidemiologische Ermittlungen zur Infektionsquelle des Patienten durch die Gesundheitsämter stellen in anderen Ländern, z. B. in der Schweiz, ein erprobtes Verfahren und seuchenhygienisches Instrumentarium in der Krankheitsverhütung und Bekämpfung dar. Es ist eine wesentliche Möglichkeit für epidemiologische Analysen und Schlußfolgerungen, die ergänzt durch weitere epidemiologische Methoden wie z. B. Sentinel-Studien und durch gezielte Forschungsprojekte zum Erkenntnisgewinn auch in Deutschland beitragen wird.

14. Wie stellt die Bundesregierung vor diesem Hintergrund sicher, daß die Erfassung von Infektionen und ihre epidemiologischen Konsequenzen gemäß dem gesetzlichen Auftrag erfüllt werden können,

obwohl bei den Medizinaluntersuchungsämtern, die die fachliche Unterstützung der zuständigen lokalen Gesundheitsämter gewährleisten, in hohem Maße Stellen abgebaut und Mittel gekürzt werden?

Die Erhebung infektionsepidemiologischer Daten gemäß Bundes-Seuchengesetz oder künftig Infektionsschutzgesetz durch die Gesundheitsämter setzt eine enge regionale Zusammenarbeit nicht nur mit den Medizinaluntersuchungsämtern, sondern der Ärzteschaft insgesamt voraus. Die Organisation liegt in der Hoheit der Länder, Landkreise und Städte. Dies trifft auch auf die Anforderungen an eine engere Vernetzung der Aktivitäten der kommunalen Gesundheits-, Veterinär- und Lebensmittelüberwachungs-Ämter für effiziente epidemiologische Umfelduntersuchungen zu.

Nach einem Fachgespräch im NRL-EC zwischen human- und veterinärmedizinischen Experten über diagnostische Strategien des VTEC/EHEC-Nachweises wurde im Januar 1997 der Gemeinsame Arbeitskreis VTEC/EHEC zwischen BgVV und RKI gegründet, der mit Unterstützung von Mitgliedern der Fachgruppe „Gastrointestinale Infektionen“ der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie „Empfehlungen zur Verbesserung der diagnostischen Erfassung und zum standardisierten Vorgehen bei der mikrobiologischen Diagnostik von EHEC-Infektionen beim Menschen“ ausgearbeitet und publiziert hat (siehe Epidem Bull. H. 39/97). Im NRL-EC liegen bereits seit zwei Jahren empfohlene einheitliche Nachweisverfahren von VTEC in Lebensmitteln und Lebensmittel liefernden Tieren vor, die über mehr als 30 Labordemonstrationen im NRL-EC inzwischen nahezu flächendeckend in die Veterinär- und Lebensmitteluntersuchungsämter der Bundesländer, für die in Amtshilfe Bestätigungs- und Ergänzungsuntersuchungen durchgeführt werden, verbreitet wurden. Insofern unterstützt die Bundesregierung die für das Gesundheitswesen zuständigen Länder in hohem Maße.

15. Ist mit Bezug auf die Antwort auf die schriftlichen Fragen 55 und 56 des Abgeordneten Horst Schmidbauer (Nürnberg) in Drucksache 13/9353 auf dem Gebiet der Erforschung von EHEC-Infektionen eine Erhöhung der Mittel vorgesehen?

Wenn ja, welche Pläne verfolgt die Bundesregierung; wenn nein, wieso ist dies nicht nötig?

Die bekannten laufenden und geplanten Projekte sind in den Antworten zu den Fragen 2 und 12 zitiert.

16. Ist der Bundesregierung bekannt, daß das US-amerikanische Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) den Pentagon-Antrag vom Februar 1983 genehmigte, das Shiga-Toxin in E. coli zu klonieren, um im Rahmen des B-Waffen-Schutzprogramms Impfstoffe gegen Shigellen zu entwickeln?

Der Bundesregierung ist nicht bekannt, daß (bzw. ob) das Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) den Pentagon-An-

trag vom Februar 1983 zur Klonierung des Shiga-Toxins in *E. coli* genehmigt hat.

17. Hält die Bundesregierung einen Zusammenhang zwischen den in Frage 16 genannten gezielten experimentellen Übertragungen der Shiga-Toxin codierenden DNA auf *E. coli*, wogegen seinerzeit bereits enorme ökologische und Sicherheitsbedenken geäußert wurden, und den in den folgenden Jahren (nach 1983) aufgetretenen neuen pathogenen *E.-coli*-Stämmen mit Shiga-Toxinen für möglich?

Ein Zusammenhang zwischen der in Frage 16 genannten Klonierung der Shigatoxin-Determinante von Shigellen auf *E. coli* hängt nach Auffassung der Bundesregierung aus einer Reihe von Gründen nicht mit den nachfolgend bekanntgewordenen pathogenen *E. coli*-Stämmen (EHEC) zusammen:

1. Verotoxine Bakterien sind schon aus den 60er Jahren bekannt (Stammsammlung: O26-Stämme aus England). 1977 wurden experimentelle Laboruntersuchungen mit STEC-Feldstämmen durchgeführt. Bereits im August 1982 wurden pathogene *E. coli* O157; H7 Stämme aus Stühlen isoliert (Zitat aus: MMWR 46 (30) v. August 1997).
2. Die Shigatoxin-DNA von Shigellen ist in ihrer Umgebung Lambda-ähnlich, was dafür spricht, daß diese Determinante in Shigellen auch von Lambda-ähnlichen Phagen kodiert wird. Deshalb besteht evolutionär die Möglichkeit, daß beide vom gleichen Ursprung stammen, jedoch nicht nach der erwähnten Klonierung übertragen wurden.
3. Es sind weitere Virulenzfaktoren notwendig, damit ein *E. coli* der Darmflora zu einem EHEC-Erreger (Virulenzmuster, Pathogenitätsinsel LEE) konvertieren kann, d. h. es handelt sich um ein multifunktionelles Geschehen.

18. Hat die Bundesregierung Forschungsarbeiten gefördert, bei denen unter Verwendung molekularbiologischer Methoden an Shigellen (in erster Linie an *Shigella dysenteriae*) gearbeitet wurde?
Wenn ja, welche?

In den 90er Jahren lief ein Projekt in der Gesellschaft für biotechnologische Forschung (GBF) in Braunschweig, das zu 90 % vom Bundesministerium für Forschung und Technologie (BMFT) und zu 10 % vom Land Niedersachsen gefördert wurde. Es wurden gentechnische Arbeiten mit *Shigella* Virulenz-Determinanten mit dem Ziel der Entwicklung von Impfstoffen durchgeführt. Dabei wurde mit *Shigella* Lipopolysaccharid (LPS) und der nicht humanpathogenen, zellbindenden Untereinheit B (Stx2e) des Shiga-Toxins (Stx) gearbeitet. Die Bundesregierung hat keine Arbeiten gefördert, die die Klonierung der Gene für das komplette Toxin umfassen.

19. Sind der Bundesregierung aus der Vergangenheit weitere Forschungsprojekte bekannt, die die gezielte Klonierung und Manipulation derjenigen Genfragmente von Shigellen (besonders von *Shigella dysenteriae*) zum Inhalt hatten, die für die Toxine codieren?
Wenn ja, welche?

Der Bundesregierung sind keine Forschungsprojekte bekannt, die gentechnische Arbeiten mit Genen von Shigellen zum Inhalt haben, die für das gesamte Shiga-Toxin kodieren.

20. Kann die Bundesregierung nach ihrem Erkenntnisstand ausschließen, daß bei den in den Fragen 18 und 19 beschriebenen Arbeiten das Toxin-codierende Genfragment/der Bakteriophage versehentlich oder gezielt auf E.-coli-Bakterien übertragen worden ist und dieser Keim anschließend in die Umwelt gelangt ist?

Der Bundesregierung sind keine gentechnischen Arbeiten zur Übertragung der Stx-Gene von *Shigella dysenteriae* auf *E. coli* als Empfängerorganismus bekannt.