



nieuwe Voedsel en Waren Autoriteit
Ministerie van Economische Zaken,
Landbouw en Innovatie

> Retouradres Postbus 19034 3501 DA Utrecht

**Advies van de directeur bureau Risicobeoordeling en
Onderzoeksprogrammering
Aan de inspecteur-generaal van de nieuwe Voedsel en
Waren Autoriteit**

**Bureau Risicobeoordeling &
onderzoeksprogrammering**

Catharijnesingel 59
3511 GG Utrecht
Postbus 19034
3501 DA Utrecht
www.vwa.nl

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/7549

Datum
18 november 2011

Advies maatregelen bij aantreffen van EHEC stammen

In het voorjaar van 2011 werd Europa geconfronteerd met een ziekteuitbraak met circa vierduizend zieken en vijftig doden, veroorzaakt door een zeer virulente variant van de doorgaans onschuldige darmbacterie *Escherichia (E.) coli*. De betrokken bacterie beschikte over een combinatie van virulentiegenen, afkomstig van een stam die zich goed aan de darmwand kan hechten en van een stam die het zogeheten Shiga toxine produceert. Deze uitbraak roept de vraag op hoe deze en andere potentieel ziekteverwekkende *E. coli* stammen snel kunnen worden herkend zodat met passend risicomanagement het aantal zieken zoveel mogelijk kan worden beperkt.

De soort *E. coli* telt zeer veel verschillende serotypen en ieder serotype kent op zijn beurt vaak grote aantallen verschillende stammen. Binnen de enorme diversiteit van coli-stammen moet onderscheid gemaakt worden tussen onschuldige stammen en stammen die ziekte kunnen veroorzaken. De huidige typeringsmethoden zijn daarvoor beperkt geschikt met als gevolg dat er niet snel genoeg kan worden ingegrepen. De directeur van de Divisie HAIR heeft daarom de directeur Bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering gevraagd te adviseren over methoden die snel en accuraat onderscheid kunnen maken tussen ziekteverwekkende en relatief onschuldige coli-bacteriën.

Een aantal serotypen van *E. coli* omvat stammen die ziekteverwekkend zijn, soms zelfs in levensbedreigende mate. De belangrijkste ziekteverwekkende groep is Shiga toxine-producerende *E. coli* (STEC). Afhankelijk van de exacte genetische samenstelling kunnen deze stammen ernstige diarree, hemorragische colitis (HC) en het hemolytisch uremisch syndroom (HUS) veroorzaken. In dat geval worden de stammen

Enterohemorragische *E. coli* genoemd (EHEC). Complicaties van HUS zijn soms fataal. Het serotype dat tot heden de meeste ziektegevallen veroorzaakt is STEC O157. De gemiddelde totale ziektelast hiervan over de afgelopen jaren in Nederland is niet hoog in vergelijking met andere pathogene bacteriën zoals *Salmonella* en *Campylobacter*. De gevolgen in individuele gevallen zijn echter dermate ernstig dat maatregelen geboden zijn.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
18 november 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/7549

Een complicerende factor is dat één serotype zowel ziekteverwekkende als niet ziekteverwekkende stammen kan omvatten en het ziekteverwekkend vermogen van de verschillende stammen sterk uiteenloopt. Stammen die een nauwe verwantschap hebben met ziekteverwekkende stammen, kunnen onschadelijk zijn. Het opsporen van de stam die de potentie heeft om een uitbraak met veel ziektegevallen te veroorzaken, lijkt daarom op het zoeken naar een speld in een hooiberg. Het risicomanagement dient niettemin gericht te zijn op een snelle opsporing van ziekteverwekkende stammen om de risico's voor de volksgezondheid zo goed mogelijk te kunnen beheersen.

Het maatregelbeleid moet proportioneel zijn. Dat wil zeggen dat de positieve effecten van maatregelen de kosten moeten overtreffen. Het is niet nodig bij iedere besmetting van levensmiddelen met een *E. coli* variant maatregelen te nemen. Kosten-effectief management zal dus moeten kunnen differentiëren tussen onschadelijke en ziekteverwekkende stammen. Dit advies richt zich daarom op de vraag hoe bij de huidige stand van de wetenschap kan worden beslist over al of niet ingrijpen.

Omdat er op dit moment veel onderzoek wordt verricht aan de *E. coli* serotypen aangeduid als STEC en EHEC, en de EFSA verwacht binnen afzienbare tijd opinies over dit onderwerp uit te brengen, heeft dit advies een voorlopig karakter. Het verdient aanbeveling steeds wanneer een EFSA opinie of vergelijkbaar document uitkomt na te gaan of dergelijke documenten reden moeten zijn om het maatregelenbeleid bij te stellen.

Advies

Om proportionele maatregelen te kunnen nemen om de risico's van ziekteverwekkende E. coli stammen op voedingsmiddelen te verminderen kan het volgende worden overwogen:

Voor de korte termijn:

De producten die gecontamineerd zijn met STEC serotype O157, O26, O45, O103, O91, O104, O111, O121 of O145 van de markt te weren en/of te verwijderen.

Hiermee is het risico van een uitbraak met een pathogene stam die niet tot deze serotypen behoort niet afgedekt.

of

De shigatoxine genen als criterium gebruiken en producten die besmet zijn met een *E. coli* stam die één of meer van deze genen heeft van de markt te weren en/of te verwijderen.

Bij deze optie kan het voorkomen dat achteraf gezien veilige producten door een maatregel getroffen worden.

Voor de lange termijn:

Het maatregelenbeleid voortdurend waar nodig bij te stellen aan de hand van de te verwachten resultaten van onderzoek naar de diverse genetische of andere factoren die het ziekteverwekkende vermogen bepalen van *E. coli* stammen.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
18 november 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/7549

Onderbouwing

Aanleiding

Varianten van de doorgaans ongevaarlijke darmbacterie *Escherichia (E.) coli*, behorend tot de pathogene groep Shigatoxine-producerende *E. coli* (STEC) en de subklasse daarvan, Enterohaemorrhagische *E. coli* (EHEC), kunnen bijzonder virulent zijn. De uitbraak van STEC/EHEC O104:H4 in mei en juni van 2011 heeft geleid tot een enorme ziektelast en economische schade. Echter, STEC is niet per definitie in staat om ernstige ziekte te veroorzaken en STEC serotypen verschillen in grote mate in hun ziektemakend vermogen.

Aan de ene kant is de nVWA verplicht zich tot het uiterste in te spannen een met de O104:H4 uitbraak vergelijkbaar voorval te voorkomen en, mocht toch een dergelijke gebeurtenis plaatsvinden, deze in de kiem te smoren. Aan de andere kant zou het een disproportionele maatregel zijn als in alle gevallen dat een *E. coli* stam op levensmiddelen wordt aangetroffen deze van de markt gehaald worden. Dit advies is daarom gericht op de vraag bij welke *E. coli* stammen de nVWA maatregelen moet nemen en welke een verwaarloosbaar risico voor de consument vormen.

De kosten van infecties van de meest voorkomende pathogene *E. coli*, STEC O157, in Nederland in de periode 1990 tot en met 2000 waren vrij beperkt, ongeveer € 9 miljoen per jaar (Tariq et al., 2011). De gevolgen voor individuele patiënten kunnen echter enorm zijn vanwege de ernst van de ziekte die STEC O157 en andere STEC varianten kunnen veroorzaken. Het aantal infecties door STEC non-O157 in Nederland is 3,6 keer hoger dan van STEC-O157, maar de gevolgen zijn meestal minder ernstig (Friesema et al., 2011). De STEC en EHEC varianten staan bekend als uitbraak organismen. Het aantal patiënten per uitbraak kan sterk verschillend zijn. Als uitbraken niet in een vroeg stadium opgespoord worden, kunnen de gevolgen groot zijn. Daarom is de tot nu toe beperkte ziektelast geen garantie dat deze bij een grote uitbraak niet substantieel kan zijn.

Adviesvraag

Om ondanks de onzekerheden een richtlijn te hebben voor de noodzaak van het nemen van maatregelen heeft de Divisie HAIR de volgende vragen gesteld:

Datum
18 november 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/7549

- *Op welke wijze kan snel onderscheid gemaakt worden tussen de al dan niet ziekteverwekkende E. coli varianten?*
- *Indien het niet mogelijk is een dergelijk snel onderscheid te maken: Wat te doen bij een aangetroffen besmetting van E. coli in onverhit te consumeren producten? Moet de nVWA dan direct tot actie overgaan of kunnen we het ons permitteren om te wachten, omdat het risico om van onbekende STEC, EHEC en andere potentieel pathogene E. coli varianten ziek te worden, zo klein is, dat het nemen van een maatregel disproportioneel is?*
- *Indien snel onderscheid wel mogelijk is: Geef de onderscheidende criteria aan.*

Aanpak

Het Bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering (BuRO) heeft naar aanleiding van de adviesvraag ad-hoc vragen gesteld aan het RIVM. De hoofdauteur van het antwoord is als onderzoeker betrokken bij een project aangaande een systematische aanpak voor de detectie van diffuse uitbraken dat het RIVM ten behoeve van de nVWA uitvoert. Na ontvangst van het RIVM rapport is een plan van aanpak opgesteld dat voorgelegd is aan de vragensteller en een andere deskundige van BuRO. Naast een interne peer-review heeft Prof. Dr. A.H. Havelaar (RIVM en Universiteit Utrecht, lid EFSA BIOHAZ panel) een eerdere versie van dit advies van commentaar voorzien. Alle leden van het EFSA Microbiological Risk Assessment Network en leden van de EFSA BIOHAZ unit zijn in een E-mail ronde geraadpleegd, waarbij expliciet is gevraagd naar voornemens ten aanzien van STEC en EHEC in hun respectievelijke landen.

Risicobeoordeling

Gevaarinventarisatie en –karakterisatie.

De mogelijke gevolgen van infecties met STEC/EHEC stammen zijn bloedige diarree, haemorrhagische colitis (HC) en een zeer ernstige nieraandoening, het hemolytisch uremisch syndroom (HUS). Deze treden lang niet bij iedere besmetting op. Bovendien varieert de mate waarin de symptomen optreden sterk van stam tot stam en zijn de gevolgen daarnaast afhankelijk van de vatbaarheid van de gastheer. De EHEC/STEC stammen staan bekend als veroorzakers van voedselgebonden uitbraken. Dier-mens en mens-mens overdracht zijn waarschijnlijk minder belangrijke, maar niet te verwaarlozen transmissierouten.

Waar vroeger vlees en vleesproducten de voornaamste dragers van deze pathogenen leken te zijn, worden ze tegenwoordig aangetroffen op een groot aantal verse en onbewerkte levensmiddelen en ook in vruchtensappen. Oorzaken van STEC O157:H7 infecties, het thans meest aangetroffen virulente serotype, zijn gecontamineerde fruitsappen, groenten en vlees, meer dan contact met dieren of mest (Ferens and Hovde, 2011).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum

18 november 2011

Onze referentie

nVWA/BuRO/2011/7549

De mate waarin een stam pathogeen is hangt af van de aanwezigheid van zogeheten virulentiegenen en het niveau van expressie in de bacterie onder de gegeven omstandigheden. Voorbeelden van virulentiefactoren zijn bijvoorbeeld het vermogen van de bacterie een toxine te produceren zoals het Shiga toxine en/of om zich te hechten aan de darmwand. Door recombinatie van genen tussen STEC, EHEC en andere *E. coli* stammen kunnen nieuwe en onverwacht virulente stammen ontstaan. Of een bepaalde *E. coli* stam specifieke virulentiefactoren bezit kan worden vastgesteld met moleculair biologische technieken zoals PCR.

Typering van *E. coli*

De verschillende stammen van *E. coli* kunnen op verschillende manieren worden getypeerd. De meest bekende indeling is de serologische typering op basis van de O- en H- oppervlakteantigenen. Een nadeel van deze systematiek is dat deze geen informatie geeft over de mate waarin de betreffende *E. coli* ziekteverwekkend is. Hooguit is er een epidemiologische relatie op basis van eerdere uitbraken. De *E. coli* stammen die darmklachten veroorzaken worden op grond van de aard van de klinische verschijnselen gegroepeerd in vijf klassen, te weten: enterotoxigenic *E. coli* (ETEC), enteroinvasive *E. coli* (EIEC), enterohemorragic *E. coli* (EHEC), enteropathogenic *E. coli* (EPEC), en enteroaggregative *E. coli* (EAEC). Deze vijf klassen worden aangeduid als 'pathotypen'. Alle stammen die het shigatoxine produceren worden daarnaast ook als "STEC" aangeduid. Alleen de aanwezigheid van shigatoxine genen is niet voldoende om ernstige ziekte te veroorzaken. Hiervoor zijn additionele virulentiegenen, zoals het "intimine" gen, noodzakelijk. De STEC stammen die dit gen of een ander gen met dezelfde functie hebben, zijn het meest virulent en alleen deze kunnen HUS veroorzaken.

Ziekteverwekkende STEC/EHEC serotypen

De STEC stammen worden op grond van de klinische symptomen en de frequentie van uitbraken, met behulp van serologische diagnostiek ingedeeld in vijf klassen van zogeheten seropathotypen. De typen A en B zijn zeer virulent, maar B komt minder vaak voor dan A. Seropathotype C komt weinig voor en wordt slechts sporadisch in verband gebracht met HUS. Alle serotypen die wel diarree kunnen teweegbrengen, maar geen HUS of hemorragische colitis (HC), vormen seropathotype D. De typen die niet gerelateerd zijn aan ziekte bij de mens vormen klasse E. Tot op heden zijn er meer dan 400 Shiga toxine-producerende serotypen uit patiënten geïsoleerd. Uitbraken zijn vermeld voor: O6:H16, O22:H8,

O26:H11, O27:H20, O45, O84, O103(:H2, :H25), O104(:H21, :H4), O111(NM, :H-, :H8, :H2), O117:H4, O118:H2, O119, O121(:H19, :H21), O128:H2, O145(:H28, :H-), O148:H8 en O157(:H7, NM).

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
18 november 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/7549

Van alle serotypen wordt O157:H7 het vaakst aangetroffen en deze variant is doorgaans ook het meest virulent. De verschillen in virulentie voor kinderen tussen de verschillende stammen zijn geringer. De recente variant van STEC O104:H4 die voorjaar 2011 een grote uitbraak heeft veroorzaakt is echter veel virulenter dan de al wat langer voorkomende varianten, inclusief de O157 stammen. In Nederland hebben tot nu toe alleen de O157, de O104:H4, de O26 en de O145 serotypen bij patiënten HUS veroorzaakt. Over de gehele wereld zijn ongeveer 120 serotypen als oorzaak van HUS bekend.

De EFSA beschouwt de serotypen O157, O26, O103, O91, O145 en O111 als meest risicovol. De Amerikaanse USDA heeft in september 2011 het sinds 1994 bestaande verbod op de verkoop van rundergehakt wanneer dit STEC O157 uitgebreid met de zogeheten "Big Six" *E. coli* stammen, gedefinieerd als O26, O45, O103, O111, O121 en O145. De reden dat de EFSA en USDA lijsten niet volledig overlappen is dat de niet in de lijst opgenomen serotypen nooit zijn aangetroffen op het grondgebied dat onder gezag van de respectievelijke organisaties valt. De USDA maatregel geldt ook voor producten die voor consumptie verhit worden. De vleesindustrie was tegen deze maatregel omdat slechts één van deze stammen in het verleden geassocieerd is met gehakt en de kosten naar hun mening niet opwegen tegen de baten.

Virulentie van STEC genotypen

De indeling van *E. coli* stammen als STEC wordt per definitie bepaald door de aanwezigheid van een gen of genen voor productie van het Shiga toxine. Deze genen worden gemakkelijk opgenomen uit de omgeving, maar gaan soms ook weer verloren. Als er geen Shiga toxine wordt geproduceerd, kan de stam nog steeds ernstige diarree veroorzaken, maar geen HC of HUS. Als minder virulente, maar wel diarree veroorzakende, *E. coli* pathotypen zoals EPEC of EAEC een gen voor de productie van het shigatoxine opnemen ontstaan nieuwe seropathotypen. De O104:H4 die een grootschalige uitbraak in Duitsland veroorzaakte is hiervan een goed voorbeeld. De combinatie van het Shiga toxine en een gen dat de vorming van biofilms in de darm mogelijk maakt leidde tot sterk verhoogde virulentie. Sommige serotypen, zoals O26, komen zowel als EPEC en als STEC voor en zijn in het laatste geval beduidend virulenter.

Shiga toxine-genen

De verschillende shigatoxinegenen, stx1, stx1c, stx1d en stx2a, stx2b, stx2c, stx2c2, stx2d_{EH250}, stx2d_{activatable}, stx2e, stx2f, correleren in verschillende mate met HC en HUS. In het bijzonder stx2a, stx2c en stx2d_{activatable} zijn met HUS geassocieerd. Echter, er zijn ook ziektegevallen bekend veroorzaakt door stammen zonder stx2 maar met stx1 (KäPELLI et

al., 2011). Daarnaast is aanwezigheid van het intimine gen (eae) doorgaans noodzakelijk voor het veroorzaken van de ernstige symptomen zoals HC en HUS, maar andere genen met soortgelijke functie kunnen deze rol overnemen. Dat laatste was het geval bij de O104:H4 uitbraak van voorjaar 2011. Naast bovengenoemde genen gaan ook de non-lee-encoded (nle) virulentiefactoren en de *tirT* variant van de intimine receptor gepaard met verhoogde virulentie (Franz *et al.*). Afwezigheid van deze genen is echter geen garantie dat de stam onschadelijk is.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
18 november 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/7549

Voorspelling van de virulentie van *E. coli*

De STEC die bij dieren en de varianten die bij de mens worden aangetroffen hebben vaak andere virulentiefactoren (Lee *et al.*, 2011; Franz *et al.*, *subm.*). De algemeen heersende gedachte is dat slechts een klein deel van de STEC stammen die in het runderreservoir aanwezig is ziekte bij de mens kan veroorzaken. Identificatie van deze stammen op basis van serotypering biedt echter onvoldoende inzicht in de aard en de mate van risico en is daarom geen toereikend instrument voor kosten-effectief risicomanagement. Genotypering biedt hiervoor in principe wel de vereiste mogelijkheden. Op dit moment is de aanwezigheid van Shiga toxine-genen de voornaamste indicator die met enige betrouwbaarheid risico's voor de volksgezondheid voorspelt. De aanwezigheid van andere virulentiegenen correleert weliswaar met het ziekteverwekkend vermogen, maar de afwezigheid garandeert niet dat de bacterie onschadelijk is. De relatie tussen bepaalde genen en de risico's voor de voedselveiligheid moet nader onderzocht worden omdat de huidige kennis van zaken niet voldoende is voor een betrouwbare voorspelling van de risico's.

Minimale infectieuze dosis

De schatting van de minimale infectieuze dosis van STEC/EHEC varianten is in de afgelopen jaren steeds naar beneden bijgesteld. Waar vroeger enige honderden kolonievormende eenheden (kve), een maat voor levende cellen, als minimale infectieuze dosis beschouwd werden, zijn er meer recent rapporten verschenen waarin gesteld wordt dat ingestie van één enkele cel al een gerede kans op ziekte teweeg kan brengen. In Japan is een vergelijkend onderzoek uitgevoerd naar de relatie tussen het aantal kolonie vormende eenheden die door patiënten via voedsel opgenomen waren en de kans op ziekte. Uit deze vergelijking tussen *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp, *Vibrio parahaemolyticus*, enterotoxigenic *E. coli* en STEC, bleek dat STEC en enterotoxigenic *E. coli* de enige waren waarvan ingestie van één enkele kve al gepaard ging met aanmerkelijke kans op ziekte (Hara-Kudo and Takatory, 2011). Deze conclusie is bevestigd door de analyse van een uitbraak in België (Buvens *et al.*, 2011).

Vanwege de bijzonder lage minimale infectieuze dosis is het niet mogelijk eventuele normen voor pathogene *E. coli* varianten te formuleren in andere termen dan bijvoorbeeld "afwezig in 25 gram". Immers, de infectieuze dosis is dermate laag dat aanwezigheid van pathogene *E. coli*

varianten niet getolereerd kan worden. Ter vergelijking: in hetzelfde onderzoek (Hara-Kudo and Takatory, 2011) was de schatting van de minimale dosis waarbij de kans op infectie groter is dan 0,5 voor *Salmonella* spp. meer dan 1000 kve en voor *Campylobacter* circa 500 kve.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
18 november 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/7549

Onderzoek

Het RIVM verricht al onderzoek in opdracht van de nVWA dat relevant is voor de beheersing van de risico's van STEC/EHEC. Eén lijn is gericht op het opzetten van een detectiesysteem voor diffuse uitbraken, te combineren met een genetische analyse van de betrokken stam die gebruikt kan worden voor een risicobeoordeling. Een ander project onderzoekt de overdracht van pathogeniciteitsgenen tussen stammen van bacteriën, in het bijzonder de omstandigheden waaronder uitwisseling plaatsvindt en de frequentie waarmee dat gebeurt. Het is wenselijk dat de resultaten van dit onderzoek en van voor dit onderwerp relevant onderzoek dat elders verricht wordt, gebruikt worden om het maatregelbeleid van de nVWA ten aanzien van STEC en EHEC aan te passen. Daarnaast lijkt het raadzaam wanneer de resultaten van nVWA monitoring beschikbaar komen, in te spelen op deze gegevens bij de programmering van het onderzoek dat door het RIVM ten behoeve van de nVWA wordt uitgevoerd. De opstelling van een meer gedetailleerd risicoprofiel van de meest aangetroffen stammen kan bijdragen aan de grondslag voor nieuwe risicobeoordelingen met als doel een evenwichtig handhavingbeleid.

Uit het rapport van het RIVM en andere geraadpleegde wetenschappelijke literatuur blijkt dat de non-O157 stammen niet de aandacht hebben gekregen die op grond van de risico's gerechtvaardigd zou zijn. Het lijkt daarom gewenst dat de nVWA ook de non-O157 STEC stammen opneemt in het analysepakket van het eigen microbiologisch onderzoek van levensmiddelen. Als dit methodologisch haalbaar is kan overwogen worden daar EPEC en EAEC stammen aan toe te voegen, aangezien deze weliswaar geen HC en HUS kunnen veroorzaken, maar wel ernstige diarree. Dit onderzoek zou idealiter verbonden moeten worden met onderzoek naar de etiologie van HUS. Dergelijk onderzoek valt buiten het mandaat van de nVWA, maar het ligt in de lijn der verwachting dat het door andere partijen uitgevoerd zal worden. Door de gegevens van die twee lijnen van onderzoek te combineren kan bepaald worden welke *E. coli* stammen voor de voedselveiligheid het meest relevant zijn.

Proportionaliteit van maatregelen

Er zijn meerdere beleidsopties denkbaar voor beheersmaatregelen van de risico's van STEC/EHEC in onverhit te consumeren producten.

Gebaseerd op serotypering:

1. Haal alleen die producten waar een bewezen pathogene variant op is aangetroffen, van de markt.

2. Beperk maatregelen tot producten die besmet zijn met één van de STEC serotypen die door EFSA en USDA als gevaarlijk worden beschouwd: O157, O26, O45, O103, O91, O111, O121 of O145.
3. Neem maatregelen wanneer een op basis van serologisch onderzoek als ETEC, EIEC, EHEC, EPEC of EAEC getypeerde stam op producten wordt aangetroffen.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
18 november 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/7549

Gebaseerd op genetische analyse:

4. Haal producten die gecontamineerd zijn met *E. coli* stammen die één of meerdere van de *stx2a*, *stx2c* en *stx2d_{activatable}* genen bevatten van de markt.
5. Verwijder uit de schappen alle producten die besmet zijn met *E. coli* die één of meerdere *stx* genen en één van de genen dragen die hechting aan de darmwand mogelijk maken.
6. Haal van de markt alle producten die besmet zijn met *E. coli* die één of meerdere *stx* genen bevatten.

De eerste en derde opties zijn lastig uit te voeren omdat maatregelen alleen mogelijk zijn als een volledige typering is afgerond. Dat vergt meer tijd dan alleen bepaling van het serotype en omdat onveilige producten dan te lang op de markt blijven, geven deze opties onvoldoende bescherming. Daarnaast kunnen genetische en fenotypische variaties optreden waardoor nieuwe varianten mogelijk pathogeen zijn, terwijl de stammen waaruit zij voortkomen dat niet waren. Tegen een uitbraak van die stammen wordt dan pas actie ondernomen nadat ziektegevallen zijn geconstateerd.

De tweede optie sluit goed aan bij de internationale consensus die zich langzamerhand lijkt te ontwikkelen. Zeker op de korte termijn lijkt dit een goed uitvoerbare optie. De genoemde varianten zijn door EFSA en USDA aangemerkt als serotypen met een sterk verhoogde kans op virulentie. Daarmee is een nagenoeg volledige bescherming gewaarborgd omdat levensmiddelen met de meest risicovolle stammen van de markt verwijderd worden. Deze bescherming is niet volledig omdat eventuele nieuwe pathogene *E. coli* varianten er niet noodzakelijkerwijze onder vallen. De kans op een dergelijke gebeurtenis is klein, maar niet verwaarloosbaar. Een goed systeem voor detectie van diffuse uitbraken kan de eventuele schade beperken en daarmee dit probleem deels ondervangen, maar enige ziektegevallen zijn in zo'n geval onvermijdelijk.

De vierde optie is gebaseerd op het sterke epidemiologische verband tussen de aanwezigheid van *stx2a*, *stx2c* of *stx2d_{activatable}* genen en virulentie, in het bijzonder HUS. Het is echter duidelijk dat stammen met andere *stx* genen in combinatie met genen die coderen voor aanhechting aan de darmwand eveneens virulent kunnen zijn. Dat zou door de vijfde optie worden afgedekt. Op dit moment is er nog geen volledig overzicht van de genen die in combinatie met *stx* genen virulentie veroorzaken. Wanneer beter inzicht ontstaat in de relatie tussen aanwezigheid van de verschillende virulentiegenen en de kans dat de betreffende bacterie

ziekte veroorzaakt, kan de afweging aangaande te nemen maatregelen geoptimaliseerd worden en wordt de vijfde optie wellicht de beste.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Precisie maatregelen alleen tegen virulente stammen volgens optie 5, waarbij onschadelijke met zekerheid als zodanig geïdentificeerd worden, zijn alleen uitvoerbaar als de genetische informatie de kans op virulentie afdoende voorspelt. Dat is op dit moment nog niet het geval, maar de daarvoor benodigde informatie kan wellicht binnen enkel jaren worden vergaard. Bij de huidige de stand van de wetenschap moet geaccepteerd worden dat het wellicht beter is maatregelen te nemen volgens optie 6, die op de aanwezigheid van alle stx genen gebaseerd is. Deze maatregelen zullen soms ook onschadelijke stammen betreffen. Gezien de grote gevolgen van HUS voor de gezondheid lijkt dit een redelijke afweging, mede omdat herhaling van een gebeurtenis zoals de O104:H4 uitbraak van voorjaar 2011 het vertrouwen van de consument in de veiligheid van levensmiddelen sterk zal schaden.

Datum
18 november 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/7549

Antwoord op de vragen van de directeur Divisie HAIR

- *Op welke wijze kan snel onderscheid gemaakt worden tussen de al dan niet ziekteverwekkende E. coli varianten?*

De op dit moment gebruikelijke, maar niet noodzakelijkerwijze snelste methode, is serotypering van de aangetroffen stammen. De STEC varianten O157, O26, O45, O103, O91, O111, O121 of O145 worden door EFSA en USDA als ziekteverwekkend beschouwd. Een multi-PCR methode kan gebruikt worden om snel de verschillende stx genen aan te tonen. Wanneer één of meerdere van deze genen in een stam worden aangetroffen in combinatie met hechtingsgenen kan deze als mogelijk ziekteverwekkend worden beschouwd.

- *Indien het niet mogelijk is een dergelijk snel onderscheid te maken: Wat te doen bij een aangetroffen contaminatie van E. coli van onverhit te consumeren producten? Moet de nVWA dan direct tot actie overgaan of kunnen we het ons permitteren om te wachten omdat het risico om van onbekende STEC, EHEC en andere potentieel pathogene E. coli varianten ziek te worden, zo klein is dat het nemen van een maatregel disproportioneel is?*

Met behulp van een multi-PCR methode kunnen de meeste E. coli varianten die drager zijn van stx genen snel worden aangetoond. Bij de huidige stand van de wetenschap is het aan te raden maatregelen te nemen wanneer een E. coli stam met stx genen wordt aangetroffen. Het is daarbij onvermijdelijk dat soms maatregelen genomen worden vanwege stammen die in feite onschadelijk zijn. Wanneer in de toekomst beter bekend is welke combinaties van virulentiegenen een risico vormen, kunnen dergelijke onnodige maatregelen vermeden worden.

- *Indien snel onderscheid wel mogelijk is: Geef de onderscheidende criteria aan.*

Zoals boven beargumenteerd: zodra er beter inzicht is in het verband tussen de aanwezigheid van specifieke genen en virulentie, kan de aanwezigheid van die genen met vertrouwen worden gebruikt als onderscheidend criterium. Tot die tijd moet in feite gekozen worden tussen twee mogelijkheden:

- het aanhouden van de bovengenoemde EFSA/USDA lijst van pathogene STEC serotypen met als gevolg dat virulente stammen die daarbuiten vallen, niet opgemerkt worden.
- het nemen van maatregelen op basis van de aanwezigheid van stx en andere virulentiegenen, wat tot in feite onnodig ingrijpen kan leiden.

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Datum
18 november 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/7549

Hoogachtend,



Prof. dr. E.G. Schouten
Directeur bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Bijlage: Rapport van het RIVM dd 26-08-2011: Informatie inzake historische uitbraken van EHEC en STEC in Nederland

Literatuurlijst

Bureau Risicobeoordeling & onderzoeksprogrammering

Buvens, G.; Possé, B.; De Schrijver, K.; De Zutter, L.; Lauwers, S. and Piérard, D. 2011 Virulence Profiling and quantification of verocytotoxin producing *Escherichia coli* O145:H28 and o26:H11 isolated during an ice cream related hemolytic uremic syndrome outbreak. *Foodborne Pathogens and Disease* 8: 421-6

Datum
18 november 2011

Onze referentie
nVWA/BuRO/2011/7549

Ferens, W.A. and Hovde, C.J. *Escherichia coli* O157:H7 Animal reservoir and sources of human infection. *Foodborne Pathogens and Disease* 8: 465-87

Franz, E. Informatie inzake historische uitbraken van EHEC en STEC in Nederland. 2011 rapport RIVM-RIKILT Front Office Voedselveiligheid

Friesema, I.H.M.; De Jager, C.M.; Heuvelink, A.E.; Van der Zwaluw, W.K.; Kuiling, S.; Zwartkruis, J.T.M. and van Pelt, W. 2011 Intensieve surveillance van STEC in Nederland, 2009 *Infectieziekten Bulletin* 22: 22-9
http://www.rivm.nl/cib/publicaties/bulletin/jaargang_22/bull_2201/intensieve-surveillance-stec.jsp

Hara-Kudo, Y and Takatori, K. 2011 Contamination level and ingestion dose of foodborne pathogens associated with infections. *Epidemiology and Infections* 139: 1505-10

Käppeli, U.; Hächler, H.; Giezendanner, N. Beutin, L. and Stepahn, R. 2011 Human infections with Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, Switzerland, 2000-2009 *Emerging Infectious Diseases* 17: 180-5

Lee, K.; French, N.P.; Hara-Kudo, Y.; Iyoda, S.; Kobayashi, H. Sugita-Konishi, Y.; Tsubone, H. and Kumagai, S. 2011 *Journal of Clinical Microbiology* 49: 1495-500

Tariq, L.; Haagsma, J.; and Havelaar, A. 2011 Cost of illness and disease burden in the Netherlands due to infections with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157. *Journal of Food Protection* 74: 545-52