

Bedömning av analysresultat vid fynd av shigatoxin-producerande *E. coli* (stec) i livsmedel

Riskklassificering av varianter av stec



Denna titel kan laddas ner från: [Livsmedelsverkets publikationer](#)

Citera gärna Livsmedelsverkets texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Livsmedelsverket, 2022.

Författare:

Roland Lindqvist, Catarina Flink, Mats Lindblad.

Rekommenderad citering:

Livsmedelsverket. Lindqvist, R, Flink, C, Lindblad, M. 2022. L 2022 nr 07: Bedömning av analysresultat vid fynd av shigatoxin-producerande E. coli (stec) i livsmedel.

Riskklassificering av varianter av stec. Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.

L 2022 nr 07

ISSN 1104-7089

Omslag: Livsmedelsverket

Förord

Denna rapport utgör ett vetenskapligt underlag för att ta ställning till om Livsmedelsverkets riktlinjer för bedömning av analysresultat vid fynd av stec i livsmedel behöver uppdateras med anledning av kunskapssammanställningar från Jemra och Efsa. Rapporten har tagits fram som ett internt samarbete efter en beställning av Avdelning Säkra Livsmedel och besvarar frågor om hur riskbaserade Livsmedelsverkets riktlinjer respektive Jemras förslag för riskklassning av stec är, och tar även fram en alternativ riskklassificeringsmetod som utvärderas.

Författare av rapporten är Roland Lindqvist, Risk- och nyttovärderingsavdelningen, Catarina Flink, Biologiska avdelningen, och Mats Lindblad, Avdelningen Säkra Livsmedel.

Rapporten har granskats av Maria Egervärn, riskvärderare på Risk- och nyttovärderingsavdelningen och Jonas Toljander, riskvärderare på Risk- och nyttovärderingsavdelningen.

Livsmedelsverket

Per Bergman

Avdelningschef, Risk- och nyttovärderingsavdelningen

April 2022

Innehåll

Förord.....	3
Ordlista.....	7
Sammanfattning.....	8
Summary	11
Assessment of analytical results from findings of STEC (shiga toxin- producing E. coli) in food – risk classification of STEC genotypes	11
Bakgrund	14
Definition	14
Frågeställning.....	14
Specifika frågor som ska besvaras	14
Metod.....	16
Isolat från humanfall.....	16
Isolat från livsmedel.....	16
Faroidentifiering	17
Farokaraktärisering.....	18
Klassificering av stec enligt Jemras underlag.....	18
Klassificering av stec enligt Efsas underlag.....	19
Exponering/smittkällor	21
Riskkategorisering.....	22
1 Jämförelse mellan Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer och Jemras förslag.....	22
Ätferdiga livsmedel	22
Livsmedel som inte är ätferdiga.....	23
2 Jämförelse av potentiell risk för allvarliga symtom med Jemras förslag respektive Livsmedelsverkets riktlinjer utifrån data i Efsas underlag.....	23
a) Jemras förslag	24
b) Livsmedelsverkets riktlinjer	25
c) Livsmedelsverkets riktlinjer utvidgade till fyra klasser	25
3 Utveckling av en metod för folkhälsobaserad klassificering av stec	26
Rangordning av olika varianter av stec baserad på deras potentiella folkhälsobörda ...	27
Risk-klassificering av varianter av stec baserad på deras potentiella folkhälsobörda	28

4 Klassificering av Livsmedelsverkets isolat av stec från livsmedel samt isolat av stec från humanfall med HUS	29
Livsmedelsverkets stammar klassificerade enligt Livsmedelsverkets nuvarande och utvidgade riktlinjer.....	30
Livsmedelsverkets stammar klassificerade enligt Jemras förslag	31
Livsmedelsverkets stec isolat klassificerade enligt ny metod	32
Diskussion	33
5 Analysstrategier (flödesscheman för vilka analyser som görs och hur dessa kan bedömas) baserade på resultaten ovan	34
Svar på frågorna.....	37
Fråga 1 Hur överensstämmer Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer med Jemras förslag?	37
2. Vad innebär a) Jemras förslag om fem olika klasser av potentiell risk för allvarliga symtom respektive b) Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer för ej ätfärdiga livsmedel i termer av sannolikheter att en smittad person får blodiga diarréer, läggs in på sjukhus eller drabbas av HUS utifrån Efsas sammanställning av kliniska data?	37
3. Hur skulle en metod för riskklassificering av varianter av stec se ut givet några olika förutsättningslösa antaganden om acceptabla nivåer av potentiell risk för allvarliga symtom?	38
4. Pröva riskklassificering av Livsmedelsverkets stec-isolat från livsmedel (från nötkött, fårkött, opastöriserad mjölk) samt Folkhälsomyndighetens rapporterade HUS-fall enligt förslagen i punkt 2 och 3 ovan.....	38
5. Om det efter genomgång av fråga 1-4 bedöms relevant; Hur skulle ett optimalt flödesschema för vilka analyser som görs och hur dessa kan bedömas (analysstrategi) se ut baserat på resultaten ovan?	39
Osäkerheter	40
Kunskapsluckor	40
Referenser.....	41
Appendix	43

Ordlista

Bakteriofag. Virus som bara infekterar bakterier.

DALY. Funktionsjusterade levnadsår (eng. disability adjusted life years, DALY) är ett mått utvecklat av WHO. Måttet används för att beräkna folkhälsobördan och speglar förlorad tid i populationen med hänsyn tagen till för tidig död (YLL) och tid med någon grad av funktionsnedsättning (YLD).

Efsa. Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (European food safety authority).

Ehec. Enterohemorragisk Escherichia coli är en grupp av E. coli bakterier som bildar shigatoxiner och kan ge upphov till allt från milda symptom till blodig diarré samt leda till njursvikt, hemolytiskt uremiskt syndrom, HUS.

Jemra. The joint FAO/WHO expert Meetings on microbiological risk assessment. En vetenskaplig kommitté som administreras av WHO och FAO.

HUS. En sjukdom som bland annat kännetecknas av njursvikt. Den kan orsakas av ehec/stec som utsöndrar ett shigatoxin som är toxiskt för celler i njurarna och orsakar njursvikten.

Klass. I rapporten en grupp av varianter av stec med liknande potential att orsaka allvarlig sjukdom. Den högsta riskklassen är klass 1, följt av klass 2 och så vidare.

Patogenicitet. Förmågan hos en patogen, sjukdomsframkallande, organism att orsaka sjukdom. Förmågan är knuten till olika gener som kodar för **virulensfaktorer** vilka kan sägas vara **virulensmarkörer**. Exempel på virulensfaktorer är varianter av **shigatoxiner** och **eae-genen** som kodar för ett ämne, **intimin**, vilket hjälper stec-bakterier att fästa till tunntarmens slemhinna.

Isolat. En population av bakterier som kommer från en enskild renkultur isolerad på en agarplatta. Isolatet har artbestämts.

Stam. Ett isolat eller en grupp av isolat som har samma egenskaper och vilka skiljer sig från andra isolat av samma art. Stammarna kan karaktäriseras och identifieras med många olika metoder, som till exempel närvaron av olika virulensmarkörer/virulensfaktorer

Stec. Grupp av E. coli bakterier som bildar shigatoxiner och kan ge upphov till sjukdom hos människor (se Ehec).

Zoonotiska bakterier. Bakterier som ger upphov till **zoonoser**, sjukdomar som kan spridas mellan djur och människor. Ehec infektion är en zoonos.

Sammanfattning

Vid fynd av shigatoxinproducerande *Escherichia coli* (stec) i livsmedel har det varit svårt att bedöma resultaten av analyser på grund av kunskapsluckor. Vi har inte vetat vilka egenskaper som bestämmer i vilken grad olika isolat (varianter) av stec kan ge upphov till allvarlig sjukdom. Sedan några år tillbaka har Livsmedelsverket riktlinjer, baserade på den kunskap vi har, för hur man ska bedöma fynd av olika stec-varianter i livsmedelsprover tagna i gränskontrollen och vid andra tillfällen. JEMRA (en vetenskaplig kommitté som administreras av WHO och FAO) tog 2019 fram en karaktärisering av olika stec-varianter. År 2020 publicerade Efsa (den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet) en sammanställning av vad som är känt om olika stec-varianter förmåga att orsaka sjukdom och vilka gener som påverkar den förmågan. Mot bakgrund av dessa två kunskapsöversikter har vi tagit fram denna rapport som ett underlag för att ta ställning till om Livsmedelsverket behöver uppdatera sina riktlinjer för bedömning av analysresultat vid fynd av stec i livsmedel.

Följande specifika frågeställningar tas upp:

1. Hur överensstämmer Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer med Jemras förslag?
2. Baserat på Efsas sammanställning av kliniska data - vad innebär
 - a. Jemras förslag om fem olika klasser av potentiell risk för allvarliga symtom, respektive
 - b. Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer för ej ätfärdiga livsmedel

för sannolikheten att en infekterad person får blodiga diarréer, läggs in på sjukhus eller drabbas av hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)?

3. Hur skulle en metod för riskklassificering av stec-varianter kunna se ut? Den ska innehålla olika förutsättningslösa antaganden om acceptabla nivåer av potentiell risk för allvarliga symtom.
4. Pröva att riskklassificera Livsmedelsverkets tidigare fynd av stec från livsmedel, samt Folkhälsomyndighetens rapporterade HUS-fall enligt förslagen i punkt 2 och 3 ovan.
5. Hur skulle ett optimalt flödesschema för val och bedömning av analyser (analysstrategi) se ut, baserat på resultaten ovan?

Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer för bedömning av analysresultat överensstämmer inte konsekvent med Jemras klassificering av olika stec-varianter förmåga att orsaka allvarlig

sjukdom. Livsmedelsverkets riktlinjer ger bedömningen ”otillfredsställande” åt stec-varianter som Jemra placerar i både högre och lägre riskklasser. Samtidigt kan Livsmedelsverket ge bedömningen ”tillfredsställande” åt varianter i mellanliggande klasser. Orsaken till detta är bland annat att Livsmedelsverkets riktlinjer endast baseras på fynd av toxingenerna *stx1* eller *stx2* samt virulensgenen *eae*, men inte på undergrupper av *stx1* och *stx2*.

Även för stec-varianter från Jemras övriga sjunkande riskklasser (2–5) finns det ingen konsekvent överensstämmelse med minskande sannolikhet att orsaka allvarliga symtom enligt Efsas data. I stället överlappar sannolikheten för de olika symtomen för stec-varianter i riskklass 2–5. Också med Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer överlappar sannolikheten för allvarliga symtom för olika stec-varianter som klassas ”otillfredsställande” eller ”tillfredsställande”. Även när riktlinjerna utvidgas till fyra klasser blir det överlapp av sannolikheter för allvarliga symtom mellan stec-varianter inom de olika riskklasserna.

En metod att klassificera stec-varianter efter deras effekt på folkhälsan utvecklades. Klassificeringen baseras på andelen av rapporterade fall av en viss stec-variant som enligt data från Efsa drabbas av allvarliga kliniska utfall som HUS, blodiga diarréer, eller sjukhusvistelse. Metoden beräknar den potentiella folkhälsobördan för varje kliniskt utfall och stec-variant genom att multiplicera andelen drabbade med den uppskattade folkhälsobördan förknippad med var och en av de tre typerna av utfall och uttryckt som DALY (funktionsjusterade levnadsår). Därefter rangordnades stec-varianterna efter utfallet med den största potentiella folkhälsobördan, vilket för de flesta stec-varianterna var HUS. Därefter kan de rangordnade stec-varianterna delas in i riskklasser utifrån olika riskhanteringsöverväganden. För att illustrera metoden i rapporten valdes gränser som resulterade i fyra riskklasser.

En klassificering av stec-isolat insamlade från nötkött, opastöriserad mjölk och lammkött visar att med Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer endast få partier av livsmedel klassas som otillfredsställande. En klassificering av isolat från HUS-fall visade att isolat som klassats i den högre riskklassen stod för 85 procent av de fullständigt typade HUS-fallen 2016–2021. Detta innebär alltså att 15 procent av HUS-fallen orsakades av stec-isolat som klassats som tillfredsställande, den lägsta riskklassen.

Med de alternativa metoderna med fler riskklasser (Jemras förslag, en utvidgad version av Livsmedelsverkets riktlinjer, eller den nya metoden) kan upp till 90 procent eller mer av stec-isolat från HUS-fall klassas i den högsta riskklassen. Den exakta andelen beror på hur många riskklasser som ges bedömningen otillfredsställande. Samtidigt skulle det innebära att väsentligt fler analysresultat från livsmedel klassas som otillfredsställande. Ett undantag är lammkött vid klassning med Jemras förslag eller med den nya metoden med fyra klasser. Detta har naturligtvis följer ur hanteringssynpunkt.

Den nya metoden har fördelen att vara baserad på risk och folkhälsobörda, och att vara transparent beträffande grunden för beslut. Den kan också uppdateras när nya data finns och vara flexibel i fråga om riskhanteringsbeslut rörande de avväganden som görs för gränserna för riskklasserna. Men ytterst beror valet av klassificeringsmetod på syftet med klassificeringen och en avvägning av hur finmaskig den behöver vara.

Ur ett riskhanteringsperspektiv är erfarenheterna goda av Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer med två klasser, tillfredsställande eller otillfredsställande, för ätfärdiga livsmedel respektive inte ätfärdiga livsmedel. Med tanke på de analysmetoder och den kompetens som finns tillgängliga är systemet ändamålsenligt. Ett grafiskt flödesschema som speglar riktlinjerna bedömdes som användbart och presenteras i rapporten.

Utvärderingen av befintliga metoder visar dock att de inte ger någon entydig gradering av olika stec-varianter efter deras förmåga att ge upphov till allvarlig sjukdom. Det finns därför utrymme för förbättring. Den nya metod som presenteras i rapporten bedöms ha flera goda egenskaper och är redan nu användbar för Livsmedelsverket i specifika studier, trots att data saknas för vissa stec-varianter. För närvarande är det svårt att använda den nya metoden i rutinverksamheten på grund av brister i den allmänna kunskaps- och kompetensnivån. Ett förslag till flödesschema över de analyser som behövs för att passa den nya metoden, samt information om vilken typ av utveckling som behövs för att på sikt kunna använda en sådan metod, presenteras också i rapporten.

Summary

Assessment of analytical results from findings of STEC (shiga toxin- producing E. coli) in food – risk classification of STEC genotypes

An assessment of the analytical results from the findings of STEC (shiga toxin-producing E. coli) in food has been hampered by gaps in knowledge about the properties that determine the degree to which different isolates of STEC may cause serious symptoms such as haemolytic uremic syndrome (HUS). Based on the available knowledge, the Swedish Food Agency issued guidelines on how findings of different STEC variants in food samples taken at border controls and in other situations should be assessed. In 2019, JEMRA (a scientific committee administered by the WHO and FAO) developed and published a hazard characterisation of different STEC variants and, in 2020, the European Food Safety Authority (EFSA) published a summary of the state of knowledge on pathogenicity and virulence factors in various types of STEC. In light of those publications, this report has been prepared as a basis for assessing whether the Swedish Food Agency's guidelines for the assessment of analytical results regarding STEC findings in food need to be updated. Specific issues raised are:

- 1) What is the correspondence between the SFA's current guidelines and JEMRA's proposal for the classification of STEC variants?
- 2) Based on the EFSA's compilation of clinical data, what are the probabilities of STEC variants in the five classes in JEMRA's proposal or the current SFA guidelines for non-ready-to-eat food causing bloody diarrhoea, hospitalisation or HUS?
- 3) How could a method of risk classification of STEC variants be devised based on assumptions about acceptable probabilities of potential risk for severe symptoms?
- 4) How would STEC variants previously recovered by the SFA from food and the Swedish Public Health Agency's reported human HUS cases classify based on the approaches in items 2 and 3 above.
- 5) What would be the most optimal analytical strategy (flowchart showing which analyses to carry out and how the findings are assessed) based on the results?

The SFA's current guidelines for the classification of analytical results as satisfactory or unsatisfactory are not consistent with JEMRA's classification of STEC variants potential to cause serious disease. According to JEMRA's classification, STEC variants in both higher and lower risk classes are considered unsatisfactory, whereas STEC variants in intermediate classes are considered satisfactory. This is due, for example, to the fact that the SFA

guidelines are only based on the findings of the toxin genes *stx1* or *stx2* and the virulence gene *eae*, but not subtypes of these genes.

Apart from STEC variants in the highest risk class (potential to cause serious disease) in JEMRA's proposal, variants in other decreasing risk classes (2–5) are not consistently matched by a decreasing probability of causing the different symptoms according to EFSA data. Instead, the probabilities to cause the various severe symptoms overlap between STEC variants in risk classes 2 to 5. Similarly, according to the current SFA guidelines, there are overlaps of probabilities of severe symptoms for different STEC variants in the unacceptable and acceptable class. Even with SFA guidelines being extended to four classes, there is an overlap between STEC variants in the higher and lower classes.

A data and public health-based approach was developed that classifies STEC variants based on the proportion of reported cases with the STEC variant which, according to EFSA data, experience severe clinical outcomes such as HUS, bloody diarrhoea or hospitalisation. The potential public health burden per clinical outcome and STEC variant were calculated by multiplying the proportion of infected cases displaying each outcome by the estimated public health burden associated with the three types of outcomes expressed as DALY (Disability Adjusted Life Years). The STEC variants were then ranked according to the outcome with the highest potential public health burden. For most STEC variants, the outcome was HUS. The ranked STEC variants could then be divided into risk classes based on different risk management considerations. To illustrate the method, limits were chosen that resulted in four risk classes in the report.

The classification of STEC isolates collected from beef, unpasteurised milk, lamb meat and human HUS cases shows that the SFA's current guidelines result in few batches of food being classified as unsatisfactory. Isolates of STEC from human HUS cases that are similarly classified in the higher risk class constitute 85% of the genotyped HUS cases from 2016–2021, whereas consequently, 15% of HUS cases were caused by STEC isolates classified in the lowest acceptable risk class. With the alternative methods involving additional risk classes (JEMRA's proposal, extended version of the SFA guidelines, new method), up to 90% or more of STEC isolates from HUS cases can be classified in the highest risk class, depending on how many risk classes are deemed as providing unsatisfactory results. At the same time, from a management perspective, it would mean that significantly more analytical results from food would be classified as unsatisfactory (with the exception of lamb when classifying according to JEMRA's proposal or with the new four-class method). The new method has the advantage of being based on risk and health burden, is transparent about the basis of decision-making in terms of the potential public health burden, can be updated when new data are available, and is flexible based on risk management decisions on the balancing of the limits

for risk classes. However, ultimately, the choice of classification method is a decision that depends on the purpose of the classification and a balance as to how sensitive the method needs to be.

Experience of the SFA's current guidelines, with separate criteria for food that is ready to eat and non-ready-to-eat food, and with two classes, is good from a risk management perspective. The guidelines are fit for purpose with regard to the current system that is based on the analytical methods and skills available. A flowchart reflecting the guidelines was deemed useful and was included in the report.

However, the evaluation of existing methods shows that they do not unequivocally classify different STEC variants according to their ability to cause serious disease and there is therefore room for improvement. The new method developed in the report is deemed to have several good properties and can be useful for the SFA in specific studies, despite a lack of data for certain STEC variants. At present, the current general state of knowledge regarding analytical methods and expertise hampers the use of the method in routine operations. The report also presents a proposal for a flowchart of the analyses needed to fit the new method, as well as information on the type of development that is necessary in the long term in order to use such a new method.

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.

Bakgrund

Bedömning av analysresultat vid fynd av stec (shigatoxinproducerande *E. coli*) i livsmedel har försvårats av kunskapsluckor om vilka egenskaper (serotyper, toxingener, m.m.) som bestämmer i vilken grad olika isolat av stec är patogena och hur stor risken är att de ger upphov till allvarliga symtom som hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS). Livsmedelsverket har sedan några år tillbaka riktlinjer, baserade på den tillgängliga kunskapen, för hur fynd av olika varianter av stec i livsmedelsprover tagna i gränskontrollen och vid andra tillfällen hanteras. I 2019 framtog WHO en farokarakterisering av olika varianter av stec (WHO, 2019), och Efsa publicerade 2020 sammanställning av kunskapsläget över patogenicitet och virulensfaktorer hos olika stec (EFSA, 2020). Målgruppen för detta underlag är Livsmedelsverkets riskhanterare och ska användas för att ta ställning till om nuvarande riktlinjer gällande bedömning av analysresultat vid fynd av stec i livsmedelsprov behöver uppdateras och om analysstrategin behöver utvecklas. Underlaget kan också komma att användas i diskussioner om riskklassning av olika typer av stec på EU-nivå.

Definition

Med klassificering menas att ordna varianter av stec efter deras potential att orsaka allvarlig sjukdom. Lite olika begrepp har använts i underlagen (level, category) men här används genomgående termen klass. Klass 1 innebär en hög riskklass, klass 2 en lägre riskklass och så vidare.

Frågeställning

Avdelningen för säkra livsmedel behöver ett vetenskapligt underlag för att ta ställning till om Livsmedelsverkets riktlinjer för bedömning av analysresultat vid fynd av stec i livsmedel behöver uppdateras med anledning av kunskapssammanställningarna från Jemra och Efsa.

Specifika frågor som ska besvaras

1. Hur överensstämmer Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer med Jemras förslag?
2. Vad innebär a) Jemras förslag om fem olika klasser av potentiell risk för allvarliga symtom respektive b) Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer för ej ätfärdiga livsmedel i termer av sannolikheter att en smittad person får blodiga diarréer, läggs in på sjukhus eller drabbas av HUS utifrån Efsas sammanställning av kliniska data?

3. Hur skulle en metod för riskklassificering av varianter av stec se ut givet några olika förutsättningslösa antaganden om acceptabla nivåer av potentiell risk för allvarliga symtom?
4. Pröva riskklassificering av Livsmedelsverkets tidigare fynd av stec från livsmedel (från nötkött, fårkött och opastöriserad mjölk) samt Folkhälsomyndighetens rapporterade HUS-fall enligt förslagen i punkt 2 och 3 ovan.
5. Om det efter genomgång av fråga 1-4 bedöms relevant: Hur skulle ett optimalt flödesschema för vilka analyser som görs och hur dessa kan bedömas (analysstrategi) se ut baserat på resultaten ovan?

Metod

Underlaget har tagits fram genom att de specifika frågorna besvarats med utgångspunkt från Livsmedelsverkets riktlinjer om bedömning av analysvar vid fynd av stec i livsmedel (Kontrollwiki, 2020) och den information som finns i de båda vetenskapliga underlagen från Efsa (EFSA, 2020) och WHO/FAO (WHO, 2019). Dessutom har en ny klassificeringsmetod utvecklats baserad på hälsobördan av olika stammar beräknade utifrån data i Efsa 2020 och från litteraturen. De olika klassificeringsmetoderna har utvärderats genom jämförelse med svenska humandata (Tabell A1) och stammar isolerade från livsmedel (Tabell A2).

Isolat från humanfall

Folkhälsomyndighetens rapporterar resultat från mikrobiell övervakning av Ehec (enterohemorragisk *E. coli*) på myndighetens webbplats (Folkhälsomyndigheten, 2022b). I kvartalsrapporterna från och med 2016 till och med tredje kvartalet 2021 finns fullständiga typningsresultat (subtyp *stx* samt *eae*) från 68 isolat från humanfall med HUS tillgängliga (Appendix, Tabell A1)

Isolat från livsmedel

Livsmedelsverket har samlat in isolat av stec vid fyra kartläggningsprojekt: importerat och infört nötkött (Livsmedelsverket, 2014), opastöriserad mjölk från svenska gårdar (Livsmedelsverket, 2016a), svenskt nötkött (Livsmedelsverket, 2016b), och importerat och infört lammkött (Livsmedelsverket, 2019). Vid kartläggningarna har totalt 183 isolat av stec med fullständiga typningsresultat (subtyp av *stx* samt *eae*) samlats in, varav 30 isolat från nötkött, 30 från opastöriserad mjölk och 123 från lammkött. Även ett nötköttsisolat från ett utbrott inkluderades, vilket ger totalt 184 isolat av stec (Appendix, Tabell A2).

Faroidentifiering

Escherichia coli utgör en naturlig del av bakteriefloran i tarmen hos djur och människor. De flesta är ofarliga men det finns sjukdomsframkallande varianter som delas in i olika ”patotyper” beroende på virulensfaktorer och symtom. Eftersom en del virulensfaktorer sitter på genetiska element som är rörliga, ofta bakteriofager, uppstår ibland mellantyper vilket försvårar grupperingen, till exempel utbrottsstammen som orsakade groddutbrottet 2011 (Beutin et al., 2014). Ett annat exempel är att Folkhälsomyndigheten påvisade fem så kallade hybridisolat (etec/ehec), hos patienter under 2019 (Folkhälsomyndigheten, 2022a).

En av patotyperna är shigatoxinproducerande *E. coli* (stec), vilka är zoonotiska bakterier som kan spridas till människan via kontaminerade livsmedel, vatten, miljösmitta och direktkontakt med djur. Idisslare, särskilt nötkreatur men även får och getter, har identifierats som en viktig reservoar för stec och livsmedel som orsakat utbrott är ofta animala livsmedel (kött, mjölk, mjölkprodukter). Även dricksvatten, och i ökande omfattning vegetabiliska livsmedel (groddar, sallad) har också orsakat utbrott. Alla stec anses ha potentialen att kunna orsaka sjukdom och utgöra en hälsorisk (WHO, 2019).

Livsmedelsburna fall drabbas i varierande omfattning av allt från milda diarréer, blodiga diarréer, hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) med medföljande komplikationer, till mortalitet.

Farokarakterisering

Typisk för stec är produktionen av shigatoxiner (Stx), och det finns två huvudtyper av dessa, Stx1 och Stx2, och ett växande antal subtyper (Stx1: a, c, d, e; Stx2: a-i). Utöver dessa virulensfaktorer finns ytterligare ett stort antal med mer eller mindre klar roll och betydelse. En viktig faktor är *eae*-genen som kodar för intimin vilket har en roll vid fastsättningen av bakterien till tarmslemhinnan (EFSA, 2020). Ursprungligen var det stort fokus på serotypen *E. coli* O157:H7 (klassificerad utifrån O- och H-antigen i bakteriens yttre membran respektive flagell) som orsak till utbrott. Med förbättrade diagnostiska metoder och större uppmärksamhet har många fler serotyper påvisats som orsaker till utbrott, och serotyp anses inte längre vara en bra markör för patogenicitet.

Konsekvensen av en infektion påverkas även av den mänskliga värdens egenskaper. Särskilt ålder är en riskfaktor för allvarliga symtom som HUS som framförallt drabbar barn i förskoleåldern. Det förekommer även symptomfria bärare.

Den dos av bakterier som resulterar i att 50 procent av exponerade människor infekteras (ID50) är generellt låg för flera typer av stec och därför antas det att förökning i livsmedlet inte är nödvändigt för att sjukdom ska uppstå. Hur dos-responssambandet varierar för olika typer av stec är dåligt känt.

Klassificering av stec enligt Jemras underlag

I tabell 1 visas de fem klasserna som Jemra föreslog för potentialen att orsaka allvarlig sjukdom utifrån den kombination av gener som stec bär.

Tabell 1. Kombinationer av virulensgener hos stec och uppskattad potential att orsaka diarré (D), blodig diarré (BD) och hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS)¹ enligt förslag från Jemra (WHO, 2019).

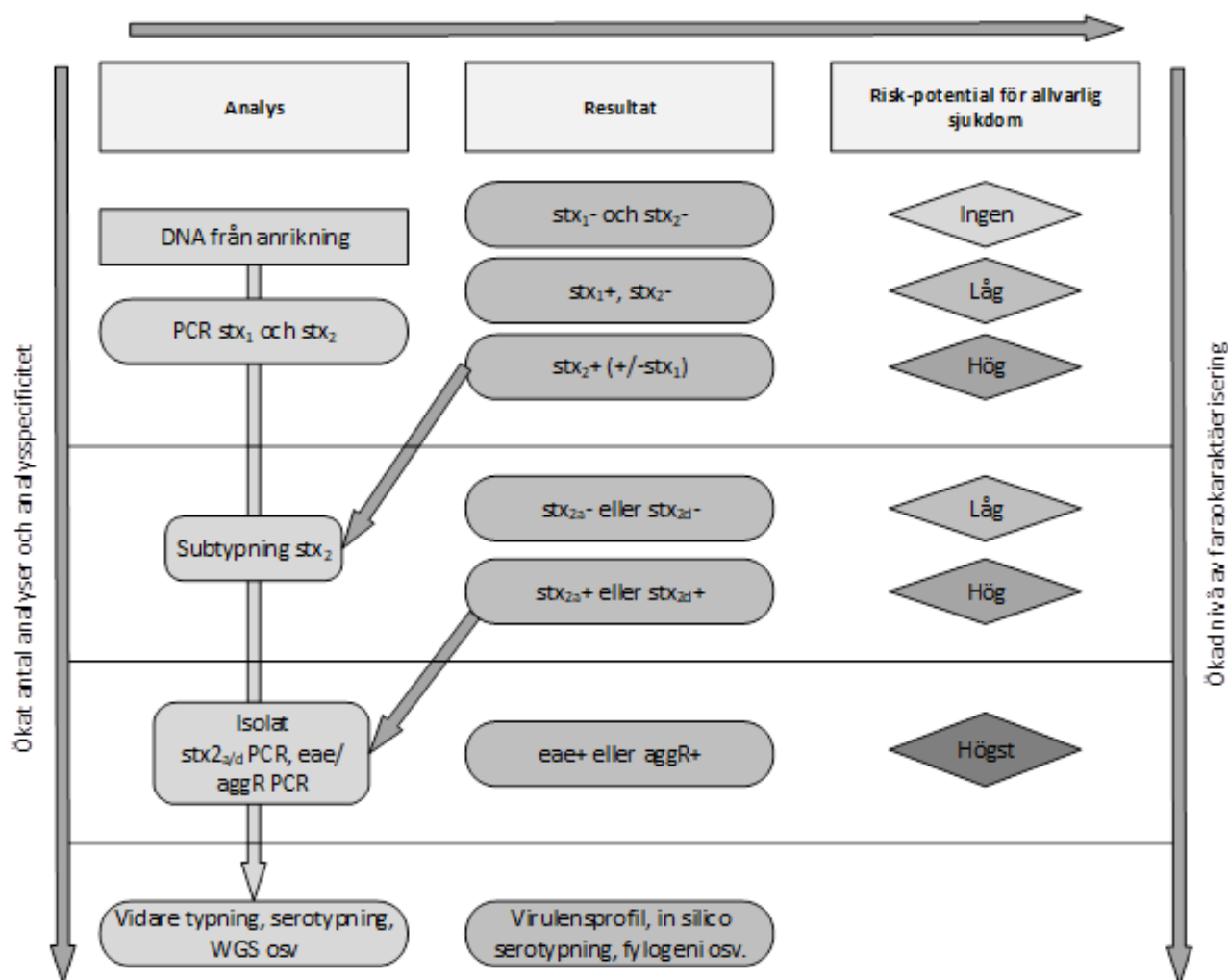
Klass	Virulensgener	Potential att orsaka
1	<i>stx2a</i> + <i>eae</i> eller <i>aggR</i>	D/BD/HUS
2	<i>stx2d</i>	D/BD/HUS ²
3	<i>stx2c</i> + <i>eae</i>	D/BD ³
4	<i>stx1a</i> + <i>eae</i>	D/BD ³
5	Andra <i>stx</i> subtyper	D

¹Beroende på värdens mottaglighet och andra faktorer; t ex. antibiotikabehandling

²Associerad med HUS beroende på *stx2d* variant och stammens egenskaper.

³Några subtyper har rapporterats orsaka BD, och vid några sällsynta tillfällen HUS

För jämförelsen skall visas också en figur över en analysstrategi som presenterades av Jemra (WHO, 2019). Enligt Jemras analysstrategi utförs isolering av stec kolonier endast efter att genen för varianterna stx2a och stx2d påvisats. Noterbart är också att tabell 1 inte är fullständig eller helt överensstämmande med analysstrategin i figur 1. Till exempel, det är olika antal klasser (potential för allvarlig sjukdom) och det är oklart hur klassen för en stec stx2a utan eae-genen bedöms.



Figur 1. Av Jemra föreslagen analysstrategi för att påvisa stec utifrån hälsorisk baserad på förekomsten av virulensgener (WHO, 2019).

Klassificering av stec enligt Efsas underlag

Efsas underlag innehåller kliniska och genetiska data sammanfattade i figurer och tabeller över samband mellan stec med olika genkombinationer, typ av toxingen, med eller utan eae-gen, och olika kliniska utfall såsom diarré, blodig diarré, sjukhusvistelse, och HUS (EFSA, 2020). Det enklaste sättet att sammanfatta informationen är nedanstående tabell som visar relativa andelen av olika kliniska utfall hos människor som har exponerats för olika varianter

av stec (genkombinationer) och antalet drabbade humanfall som dessa uppgifter baseras på. Källdata baseras på olika tabeller och det är därför inte möjligt att addera uppgifterna för en stec variant. Om det fanns data för färre än totalt 20 drabbade personer så presenterades inget resultat. I underlaget står det att informationen bakom dessa resultat har begränsningar och kanske inte helt speglar sannolikheten för allvarlig sjukdom efter exponering för en viss variant av stec, men att det är den bästa uppskattning som kan göras för närvarande.

Tabell 2. Sammanfattning av värderingen av patogeniciteten hos olika varianter av stec med olika stx subtyp med eller utan eae. Värderingen baseras på observerade relativa frekvenser (%) i vilka de har orsakat allvarlig sjukdom, definierad som HUS, sjukhusvistelse eller blodig diarré (BD) (EFSA, 2020), baserat på TESSy data, 2012–2017).

Stec variant	HUS				Sjukhusvistelse				BD			
	med eae (%)	n	utan eae (%)	n	med eae (%)	n	utan eae (%)	N	med eae (%)	n	utan eae (%)	n
stx1 (alla)	1,2	517	0,3	316	27,4	318	20,3	207	27,3	436	14,1	255
stx1a	1,2	512	0,0	139	27,6	312	20,7	82	27,3	432	8,0	112
stx1c	-	5	0,6	159	-	6	18,9	122	-	4	19,5	128
stx2 (alla)	17,7	904	2,7	365	42,0	748	24,3	173	40,2	910	14,8	325
stx2a	27,4	446	10,4	48	56,4	404	32,0	25	58,4	476	26,3	38
stx2b	-	5	0,5	206	-	1	21,3	94	-	5	10,5	190
stx2c	4,3	161	5,0	20	19,8	172	-	8	23,9	188	-	18
stx2d	-	11	10,3	29	-	9	33,3	21	-	9	16,0	25
stx2e	-	0	0,0	29	-	0	-	16	-	0	31,8	22
stx2f	3,8	208	-	10	21,0	119	-	1	8,7	196	-	10
stx2g	-	1	0,0	21	-	0	-	6	-	1	10,0	20
stx2a+stx2c	29,0	62	-	0	57,1	42	-	0	65,5	29	-	0
stx1;stx2 (alla)	5,9	679	1,4	357	35,7	569	15,3	248	64,8	676	19,4	283
stx1a+stx2a	20,8	159	4,5	22	59,3	81	-	15	56,6	136	-	18
stx1a+stx2b	-	2	0,0	108	-	2	6,4	78	-	2	16,7	90
stx1a+stx2c	0,8	485	-	2	31,9	470	-	0	67,5	510	-	2
stx1c+stx2b	-	4	1,0	202	-	5	14,6	144	-	4	18,1	160

Exponering/smittkällor

Idisslare, särskilt nötboskap men även får och getter, är viktiga reservoarer för stec, och livsmedel framställda av kött eller mjölk från dessa kan vara exponeringsvägar för spridning till människor. Det finns ganska få källattributionstudier av stec, det vill säga fördelning av humanfallen till olika livsmedel som smittkällor eller till andra smittvägar än konsumtion av livsmedel. I en WHO-studie baserad på expertbedömningar drogs slutsatsen att i Västeuropa är omkring 60 procent av fallen livsmedelsburna och 7 procent knutna till dricksvatten (Hald et al., 2016). Nötkött är den viktigaste smittkällan, följt av får/lammkött, fläskkött, grönsaker, frukt och nötter. Det finns stora osäkerheter förknippade med denna bedömning och det är stort överlapp mellan de uppskattade osäkerhetsintervallen för de olika livsmedelsgrupperna. Efsa har bedömt att nötkött och nötköttsprodukter, mjölk och mjölkprodukter, kranvatten inklusive brunnsvatten, samt grönsaker, frukt och produkter av dessa, alla är viktiga smittkällor och att det inte är möjligt att rangordna mellan dessa (EFSA, 2020).

Riskkategorisering

I detta avsnitt redovisas underlag för att besvara frågorna och pröva möjligheterna av nya metoder för klassificering av stec-stammars potential att orsaka sjukdom. Dessutom undersöks behovet av en uppdaterad analysstrategi. Avsnittet beskriver jämförelser av klassificering av stec enligt Jemras förslag med Livsmedelsverkets riktlinjer för bedömning av analysresultat, samt utveckling av nya klassificeringsmetoder som baseras på kliniska data från Efsas underlag respektive en utvidgning av Livsmedelsverkets riktlinjer.

1 Jämförelse mellan Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer och Jemras förslag

Som ett underlag för att besvara frågorna jämförs först Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer med riskklassificeringen enligt Jemras förslag för att se hur väl dessa överensstämmer. Nedan återges Livsmedelsverkets riktlinjer i enlighet med beskrivningen på Livsmedelsverkets webbplats (Kontrollwiki, 2020):

”Det finns ett livsmedelssäkerhetskriterium för stec i groddar, men inte för något annat livsmedel.

Med undantag av *E. coli* O157 baseras analyser av sjukdomsframkallande *E. coli* på PCR-metodik. Om sjukdomsframkallande *E. coli* påvisas i livsmedel, bör också kolonier isoleras med hjälp av odling för att provet med säkerhet ska kunna bedömas som en hälsorisk. Ätfärdiga livsmedel bör bedömas som otillfredsställande vid fynd av kolonier av stec med gener för produktion av antingen shigatoxin 1 eller shigatoxin 2. Livsmedel som inte är ätfärdiga, till exempel rått kött, bör bedömas som otillfredsställande vid fynd av kolonier av stec med gener för produktion av shigatoxin 2 och vidhäftningsproteinet intimin (*eae*).

Vid utbrottsutredningar är det särskilt viktigt att isolera bakterien för att kunna jämföra isolatet med det från patienten för att knyta smittan i ett livsmedel till aktuellt sjukdomsfall.”

Ätfärdiga livsmedel

Om en koloni av stec har odlats fram så bedöms analysresultatet som otillfredsställande enligt Livsmedelsverkets riktlinjer oberoende av om isolatet har generna *stx1* eller *stx2* eller någon variant av dessa. Det motsvaras av att även den lägsta klassen i Jemras förslag (klass 5) bedöms som otillfredsställande (Tabell 1).

Livsmedel som inte är ätfärdiga

Påvisande av isolat av stec med *stx2* och *eae* bedöms enligt Livsmedelsverkets riktlinjer som otillfredsställande. Denna kombination framgår inte klart av Jemras klassificering (Tabell 1), men bedöms efter tolkning av tabellen och tillhörande analysstrategi (Figur 1) motsvara klass 1, 3, samt delvis 2 (*stx2d* med eller utan *eae*) och 5 (alla övriga *stx2* varianter med eller utan *eae*).

Slutsats

Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer för bedömning av analysresultat från livsmedel som inte är ätfärdiga överensstämmer inte konsekvent med klassificering av stec varianter potential att orsaka allvarlig sjukdom enligt Jemras förslag. Påvisande av varianter av stec från både högre och lägre klasser enligt Jemras förslag kan enligt Livsmedelsverkets riktlinjer bedömas som otillfredsställande, samtidigt som påvisande av varianter från mellanliggande klasser ändå kan bedömas som tillfredsställande. Detta är bland annat en följd av att Livsmedelsverkets riktlinjer endast utgår från påvisande av *stx1* eller *stx2* samt närvaro eller frånvaro av *eae*, men inte vidare subtypning av *stx*-gener. Livsmedelsverkets riktlinjer för ätfärdiga livsmedel motsvaras av att även varianter av stec från den lägsta klassen i Jemras förslag (klass 5) bedöms som otillfredsställande.

2 Jämförelse av potentiell risk för allvarliga symtom med Jemras förslag respektive Livsmedelsverkets riktlinjer utifrån data i Efsas underlag

För att undersöka hur väl klassificering av stec enligt Jemras förslag respektive Livsmedelsverkets riktlinjer är kopplad till risk för allvarlig sjukdom översattes de olika klasserna till sannolikhet för olika allvarliga hälsoutfall baserat på kliniska data från Efsas rapport (EFSA, 2020). Detta gjordes också för en metod där Livsmedelsverkets två klasser utökades till fyra. De allvarliga kliniska utfallen är HUS, sjukhusvistelse, och blodiga diarréer. Om varianter av stec med hög potential att orsaka allvarlig sjukdom enligt Jemras förslag respektive Livsmedelsverkets riktlinjer också motsvaras av hög sannolikhet för allvarliga sjukdomstillstånd enligt Efsas underlag talar detta för att klassificeringen är riskbaserad.

Varianter av stec med flera toxingener har klassificerats efter den gen som ger den högsta riskklassen. En stec med generna *stx2a*, *stx2c* och *eae* bedöms till exempel efter närvaro av *stx2a* och inte *stx2c*, och hamnar då i klass 1 och inte 3 enligt Jemras förslag. Samma princip används för andra kombinationer av toxingener och även vid klassificering av stec enligt Efsas underlag. Detta innebär en viss osäkerhet då uttrycket av gener, och därmed förmågan

att orsaka sjukdom, kan bero på vilka andra gener som finns närvarande (se diskussion under Riskkategorisering, avsnitt 4).

a) Jemras förslag

Varianter av stec i klass 1 enligt Jemras förslag, stämmer ganska bra med Efsas underlag men för de följande klasserna sjunker inte andelen drabbade som uppvisar ett visst utfall helt konsekvent med minskande potential att orsaka allvarlig sjukdom enligt Efsas underlag. Exempelvis är andelen fall med sjukhusvistelse ungefär lika stor för stx2d (klass 2) som för stx1a+eae (klass 4), och andelen med blodig diarré är lägre för stx2d än för stx1a+eae. Det är också noterbart att andelen fall med HUS, sjukhusvistelse och blodig diarré för stx2a utan eae-genen som ingår i klass 5 är ungefär lika hög som för stx2d i klass 2 (Tabell 2 och 3).

Tabell 3. Jämförelse mellan Jemras klasser av stec (WHO, 2019) och sannolikheten för olika allvarliga utfall (hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), sjukhusvistelse och blodig diarré) baserat på Efsas underlag (EFSA, 2020)¹. Eftersom flera varianter av stec kan ingå inom varje klass (isolatet har fler toxingener än den som klassificeringen baseras på) anges sannolikheten för olika utfall som ett intervall från lägsta till högsta andelen drabbade som uppvisat utfallet.

Klass	Virulensgener	Sannolikhet för utfall enligt Efsas underlag		
		HUS	Sjukhusvistelse	Blodig diarré
1	<i>stx2a + eae</i> eller <i>aggR</i>	0,208–0,290	0,564–0,593	0,566–0,655
2	<i>stx2d</i>	0,103 ²	0,333 ²	0,160 ²
3	<i>stx2c + eae</i>	0,008–0,043	0,198–0,319	0,239–0,675
4	<i>stx1a + eae</i>	0,012	0,276	0,273
5	Andra subtyper av <i>stx</i>	0,000 ³ –0,104 ⁴	0,064 ⁵ –0,320 ⁴	0,080 ⁶ –0,318 ⁷

¹ Färre än 20 observationer (rapporterade fall) är inte inkluderade i underlaget.

² Utan *eae*, färre än 20 observationer med *eae*

³ *stx1a*, *stx2e* och *stx2g* utan *eae*

⁴ *stx2a* utan *eae*

⁵ *stx1a + stx2b* utan *eae*

⁶ *stx1a* utan *eae*

⁷ *stx2e* utan *eae*

Slutsats

Förutom för den högsta klassen (1) i Jemras förslag motsvaras inte lägre klasser (2-5) konsekvent av varianter av stec med en minskande andel av drabbade som uppvisar ett visst utfall enligt Efsas underlag.

b) Livsmedelsverkets riktlinjer

Enligt Livsmedelsverkets riktlinjer för ätfärdiga livsmedel bedöms påvisande av varianter av stec alltid som otillfredsställande, oavsett vilken toxin-gen de bär på. Intervallet mellan den lägsta och den högsta andelen drabbade med ett visst utfall är därför stort (Tabell 4).

Livsmedelsverkets riktlinjer för livsmedel som inte är ätfärdiga innehåller två klasser (otillfredsställande och tillfredsställande) och inom varje klass är intervallet mellan den lägsta och den högsta andelen drabbade med olika utfall också relativt stort. Andelarna drabbade med HUS, sjukhusvistelse, respektive blodig diarré överlappar för varianter av stec från de två klasserna (Tabell 4).

Tabell 4. Jämförelse mellan Livsmedelsverkets riktlinjer för bedömning av stec och sannolikheten för olika allvarliga utfall (hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), sjukhusvistelse och blodig diarré) baserat på Efsas underlag (EFSA, 2020)¹. Eftersom flera olika varianter av stec kan ingå inom varje klass så anges sannolikheten för olika utfall som ett intervall från lägsta till högsta andelen drabbade som uppvisat utfallet.

Klass	Virulensgener	Sannolikhet för utfall enligt Efsas underlag		
		HUS	Sjukhusvistelse	Blodig diarré
<i>Ätfärdiga livsmedel</i>				
Otillfredsställande	<i>stx1 eller stx2</i>	0,000–0,290	0,064–0,593	0,080–0,675
<i>Livsmedel som inte är ätfärdiga</i>				
Otillfredsställande	<i>stx2 + eae</i>	0,008–0,290	0,198–0,593	0,087–0,675
Tillfredsställande	Övriga	0,000–0,104	0,064–0,333	0,080–0,318

¹ Färre än 20 observationer (rapporterade fall) är inte inkluderade i underlaget.

c) Livsmedelsverkets riktlinjer utvidgade till fyra klasser

De nuvarande riktlinjerna för bedömning av stec från livsmedel som inte är ätfärdiga har utvidgats genom att lägga till underklasser med eller utan *eae*-genen (Tabell 5). Det innebär att metoden får fyra klasser istället för två men att det fortfarande baseras på data som ofta är tillgängliga. Även med de utvidgade riktlinjerna överlappar andelen drabbade med HUS,

sjukhusvistelse respektive blodig diarré för varianter av stec från högre och lägre klasser (Tabell 5).

Tabell 5. Jämförelse mellan en utvidgning av Livsmedelsverkets riktlinjer för bedömning av stec från livsmedel som inte är ätfärdiga och sannolikheten för olika allvarliga utfall (hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), sjukhusvistelse och blodig diarré) baserat på Efsas underlag (EFSA, 2020)¹. Eftersom flera olika varianter av stec kan ingå inom varje klass så anges sannolikheten för olika utfall som ett intervall från lägsta till högsta andelen drabbade som uppvisat utfallet.

Klass	Virulensgener	Sannolikhet för utfall enligt Efsas underlag		
		HUS	Sjukhusvistelse	Blodig diarré
1	<i>stx2 + eae</i>	0,008–0,290	0,198–0,593	0,087–0,675
2	<i>stx2</i>	0,000–0,104	0,064–0,333	0,100–0,318
3	<i>stx1 + eae</i>	0,012	0,276	0,273
4	<i>stx1</i>	0,000–0,006	0,189–0,207	0,080–0,195

¹ Färre än 20 observationer (rapporterade fall) är inte inkluderade i underlaget.

Slutsats

Vid bedömning av analysresultat enligt Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer för bedömning av stec från livsmedel som inte är ätfärdiga överlappar andelen drabbade med HUS, sjukhusvistelse, respektive blodig diarré för varianter av stec i de två klasserna (otillfredsställande och tillfredsställande). Även om riktlinjerna utvidgas till fyra klasser finns det överlapp mellan högre och lägre klasser.

3 Utveckling av en metod för folkhälsobaserad klassificering av stec

Här beskrivs utvecklingen av en metod för att klassificera olika varianter av stec baserat på deras potentiella förmåga att orsaka allvarlig sjukdom och den därmed uppskattade folkhälsobördan. Underlaget utgörs av Efsas data över potentialen hos olika varianter av stec att orsaka allvarlig sjukdom uttryckt som andelen av rapporterade och konfirmerade fall som drabbas av HUS, sjukhusvistelse eller blodig diarré (EFSA, 2020). De olika kliniska utfallen är olika allvarliga och förknippade med olika folkhälsobörda uttryckt som funktionsjusterade levnadsår, DALY (Devleeschauwer et al., 2014). Därför beräknas den potentiella folkhälsobördan per kliniskt utfall för varje variant av stec genom att multiplicera andelen av fallen som drabbas av utfallet med utfallets folkhälsobörda. För att rangordna olika varianter av stec jämfördes den beräknade potentiella folkhälsobördan för de olika symtomen/utfallen.

Varianterna av stec rangordnas efter det utfall som ger upphov till den största potentiella folkhälsobördan per fall. Detta förfarande valdes istället för att summera folkhälsobördan för alla symtom/utfall eftersom fullständiga data ibland saknades och det då saknades uppgifter om andelen drabbade av ett visst utfall. De rangordnade varianterna av stec kan sedan delas in i riskklasser utifrån flexibla gränser vilka kan baseras på riskhanteringsbeslut om acceptabla nivåer av potentiell folkhälsobörda. I detta avsnitt prövas godtyckliga gränser för att demonstrera metoden.

Rangordning av olika varianter av stec baserad på deras potentiella folkhälsobörda

Rangordningen bygger på att gradera och vikta de olika varianterna av stec utifrån andelen humanfall som drabbas av de olika kliniska utfallen och vilken folkhälsobörda som är förknippad med dessa utfall. Folkhälsobördan uttrycks i DALY per humanfall drabbad av symtomet/utfallet. Den beräknas genom att multiplicera varaktigheten av utfallet (år) och graden av funktionsnedsättning (allvarlighetsgrad mellan 0 och 1) som förknippas med utfallet. En beräkning av folkhälsobördan av en sjukdom eller ett utfall är inte trivial och innebär ett stort arbete beroende på ambitionsnivå. Här är fokus på att illustrera en metod och därför används DALY-uppskattningar från litteraturen. Eftersom rangordningen bygger på jämförelser mellan varianter av stec är inte de absoluta DALY-värdena viktiga utan relationen mellan symtomen/utfallens värden. Det kan därför vara en fördel att använda data från samma studier där antaganden och dataunderlag är likartade. Data för varaktighet samt funktionsnedsättning baseras på två rapporter från Nederländerna (Havelaar et al., 2004); (Mangen et al., 2017). Beräknad DALY per fall som drabbas av utfallet visas i tabell 6. Av tabellen framgår att utfallet HUS viktas en faktor 200 gånger den för blodig diarré (2,7/0,013) och 560 gånger sjukhusvistelse (2,7/0,0048) (Tabell 6). Det finns visst överlapp mellan utfallet sjukhusvistelse och de övriga utfallen i tabellen men detta var nödvändigt för att kunna uppskatta DALY utifrån tillgängliga data i Efsas underlag.

Tabell 6. Folkhälsobörda för olika kliniska utfall uttryckt som DALY per fall som drabbas.

Symtom/utfall	DALY per fall	Källa
Oblodig diarré	0,0006	(Havelaar et al., 2004) ¹
Blodig diarré	0,013	(Havelaar et al., 2004) ¹
Sjukhusvistelse	0,0048	(Mangen et al., 2017) ²
HUS	2,7	(Havelaar et al., 2004) ¹

¹ Beräknad från tabell 6 i studien genom att dividera beräknat medeltal av DALY med antalet drabbade

² Beräknad genom att multiplicera allvarlighetsfaktor 0,238 med durationen 0,02 år

De olika varianterna av stec rangordnades sedan i ordning efter den största potentiella folkhälsobördan för något av utfallen HUS, sjukhusvistelse eller blodig diarré. Varianter av stec för vilka information saknas i Efsas underlag har inte inkluderats. Den resulterande rangordningen visas i Appendix, tabell A3.

Risk-klassificering av varianter av stec baserad på deras potentiella folkhälsobörda

För att illustrera möjligheterna med den nya metoden riskklassificerades de rangordnade varianterna av stec (Appendix, Tabell A3) i fyra klasser av potentiell folkhälsobörda. De i den här rapporten valda gränserna mellan riskklasserna och den resulterande indelningen av olika varianter av stec visas i Tabell 7.

Folkhälsobördan förknippad med HUS var det som bestämde rangordningen och risk-klassificeringen för varianterna av stec i riskklass 1 till 3. Blodiga diarréer och sjukhusvistelse är också allvarliga konsekvenser men dessa utfall bestämde rangordningen och risk-klassificeringen endast för några varianter av stec i riskklass 4 där uppgifter om andel drabbade av HUS saknades (Tabell 7, Tabell A3).

Tabell 7. Indelning i riskklasser av olika varianter av stec från Efsas underlag, baserad på rangordnad beräknad potentiell folkhälsobörda (Appendix, Tabell A3).

Riskklass	Potentiell folkhälsobörda (mDALY per humanfall) ¹	Virulensgener
1	≥ 400	<i>stx1a + stx2a + eae;</i> <i>stx2a+stx2c+eae;</i> <i>stx2a+eae;</i>
2	≥ 200, < 400	<i>stx2a;</i> <i>stx2d;</i>
3	≥ 20, < 200	<i>stx2c±eae;</i> <i>stx1a+stx2a;</i> <i>stx2f+eae;</i> <i>stx1a+eae;</i> <i>stx1c + stx2b;</i> <i>stx1a+stx2c+eae;</i>
4	< 20	<i>stx1c;</i> <i>stx2b;</i> <i>stx2e;</i> <i>stx1a + stx2b;</i> <i>stx2g;</i> <i>stx1a;</i>

¹ mDALY (milliDALY) = 10⁻³ DALY, funktionsjusterade levnadsår

4 Klassificering av Livsmedelsverkets isolat av stec från livsmedel samt isolat av stec från humanfall med HUS

I detta avsnitt klassificeras Livsmedelsverkets isolat av stec från olika livsmedel (nötkött, lammkött, och opastöriserad mjölk, Appendix Tabell A2) samt isolat av stec från humanfall med HUS (Appendix Tabell A1) med fyra olika metoder: Livsmedelsverkets nuvarande respektive utvidgade riktlinjer för livsmedel som inte är ätfärdiga, Jemras förslag, samt den nyutvecklade metoden baserad på potentiell folkhälsobörda.

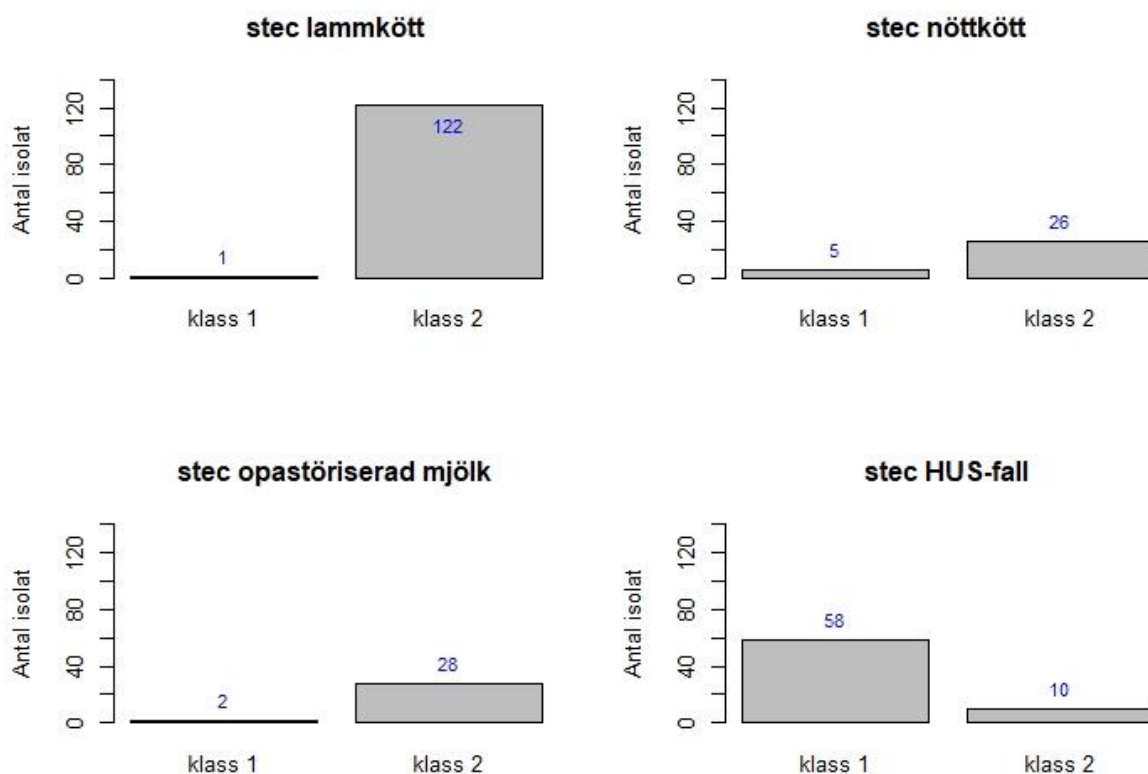
Det kan noteras att det bland Livsmedelsverkets stec-bakterier inte fanns varianter med enbart *stx2a + eae*, vilken var den högsta klassen enligt Jemras förslag, utan alla stammar med *stx2a + eae* hade dessutom andra varianter av *stx* (framförallt *stx2c* men även *stx1a* eller *stx2e*). Om dessa ska anses ingå i Jemras högsta klass är en tolkningsfråga. I Jemras rapport antyds att närvaro av *stx2a*, utan hänsyn tagen till andra toxingener, anses vara en god prediktor för allvarlig sjukdom. Underlaget från Efsa bygger på kliniska data och motsäger inte den slutsatsen (EFSA, 2020). I Sverige är också stec med *stx2a + stx2c + eae* eller *stx1a + stx2a +*

eae vanliga hos humanfall med HUS (Appendix Tabell A1). Det finns dock studier som rapporterat att närvaron av andra *stx*-gener kan reducera andelen humanfall med HUS orsakad av *stx2* (vid närvaro av *stx1*) (Ardissino et al., 2020), respektive patogeniciteten av *stx2a* (vid närvaro av *stx1a*) hos möss (Petro et al., 2019).

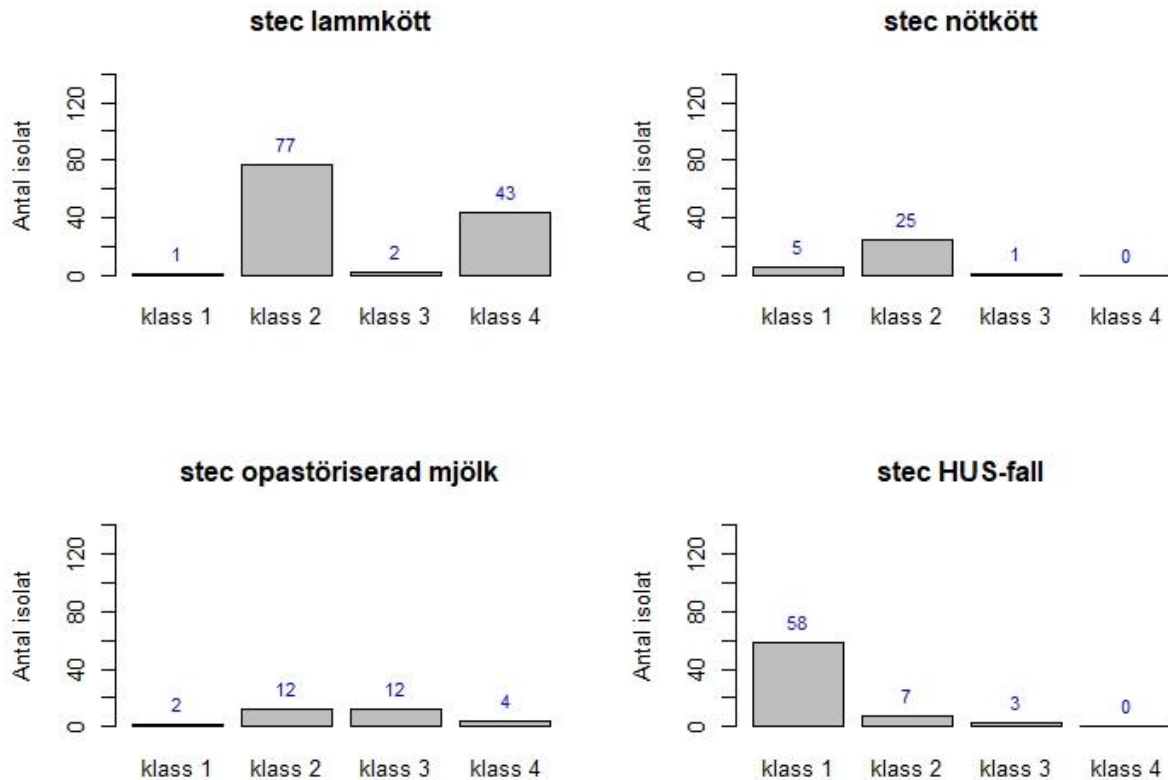
Livsmedelsverkets stammar klassificerade enligt Livsmedelsverkets nuvarande och utvidgade riktlinjer

Enligt nuvarande riktlinjer bedöms de flesta fynd av *stec* isolat från lammkött, nötkött och opastöriserad mjölk som tillfredsställande (klass 2) men med högre andel otillfredsställande (klass 1) isolat av *stec* från nötkött och opastöriserad mjölk jämfört med lammkött (Figur 2a). Enligt de utvidgade riktlinjerna framgår det också att andelen *stec* isolat av högsta riskklassen från lammkött är lägre än för opastöriserad mjölk och nötkött men domineras av *stec* isolat i den näst högsta klassen. Enligt de utvidgade riktlinjerna domineras *stec* isolat från nötkött av klass 1 och 2 varianter och inga varianter från den lägsta klassen förekommer, till skillnad från *stec* från opastöriserad mjölk (Figur 2b). För en jämförelse inkluderas också *stec* varianter från HUS-fall i Sverige mellan 2016 och 2021 (Figur 2a, b). Tio isolat av totalt 68 från HUS-fall klassas som tillfredsställande enligt nuvarande riktlinjer och med de utvidgade riktlinjerna hamnar dessa tio i klass 2 och 3, inga i den lägsta klassen (klass 4).

a) Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer



b) Livsmedelsverket utvidgade riktlinjer

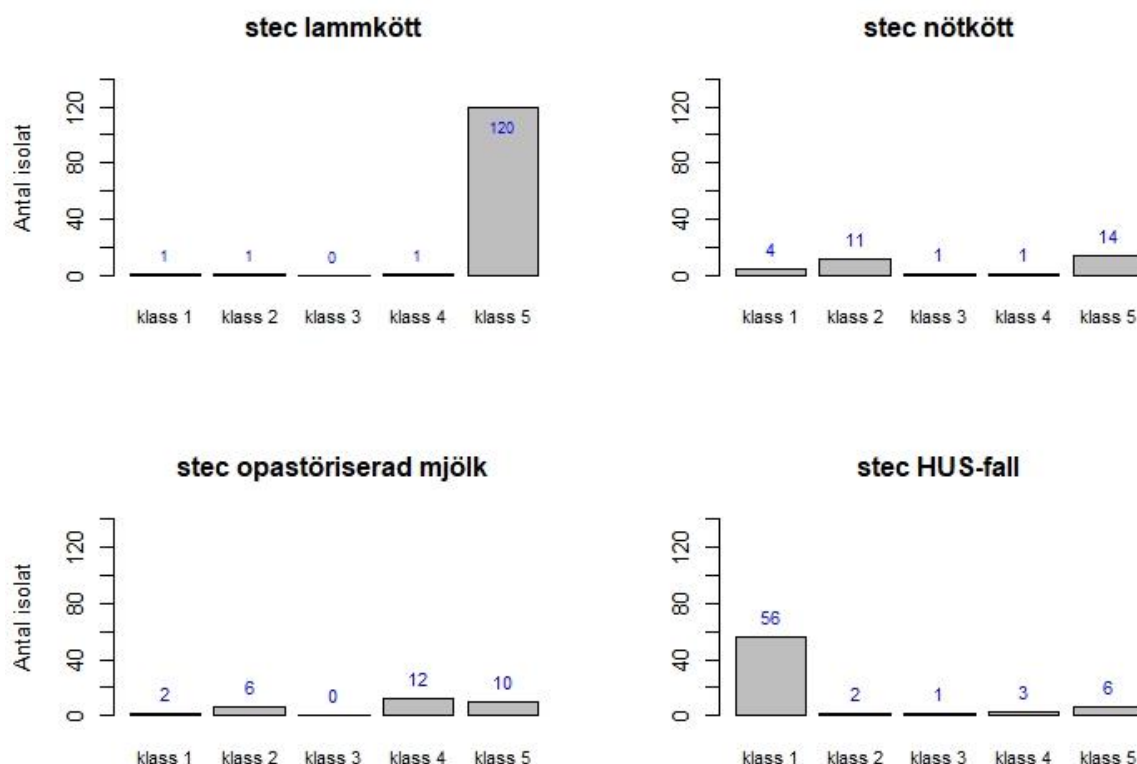


Figur 2. Klassificering av stec isolat från lammkött, nötkött, opastöriserad mjölk, och från HUS-fall, enligt Livsmedelsverkets nuvarande (a) och utvidgade (b) riktlinjer.

Livsmedelsverkets stammar klassificerade enligt Jemras förslag

Klassificering enligt Jemras förslag resulterar också i att isolaten från lammkött domineras av varianter av stec som bedöms ha mindre potential att orsaka allvarlig sjukdom (lägre klass) än de varianter som isolerats från nötkött. Fördelningen av stec isolat från opastöriserad mjölk liknar inte oväntat den av isolat från nötkött. För en jämförelse inkluderas också stec isolat från HUS-fall i Sverige mellan 2016 och 2021 (Figur 3). Av de 68 isolaten från HUS-fallen klassas 56 i högsta klassen (klass 1), och 6 isolat i lägsta klassen (klass 5).

Jemra

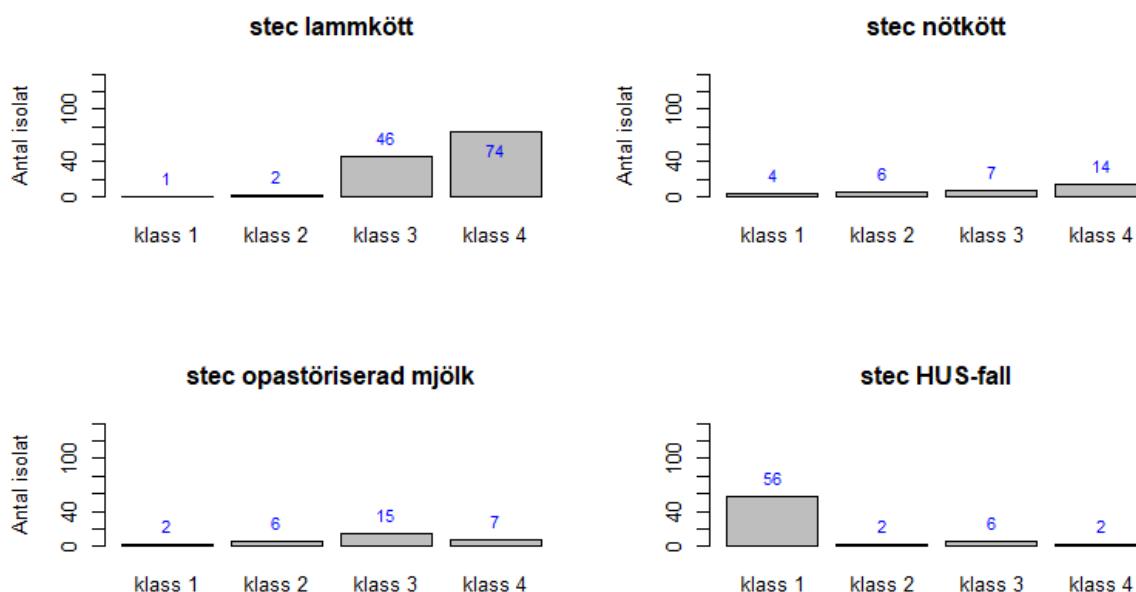


Figur 3. Klassificering av stec isolat från lammkött, nötkött, opastöriserad mjölk, och från HUS-fall, enligt Jemra (WHO, 2019).

Livsmedelsverkets stec isolat klassificerade enligt ny metod

Resultaten från klassificering av Livsmedelsverkets stec isolat enligt den nya folkhälsobaserade metoden och med de valda klassgränserna gav liknande resultat som de andra metoderna. Lägst andel varianter av stec med större potential att orsaka allvarlig sjukdom isolerades från lammkött och högst andel från nötkött och opastöriserad mjölk. I den lägsta klassen 4 ingick varianter av stec som inte gick att klassificera då tillräckliga data om dessa saknades i Efsas underlag (lammkött tre stammar, nötkött tolv stammar, och opastöriserad mjölk fem stammar; Appendix, Tabell A2). För en jämförelse inkluderas också stec isolat från HUS-fall (två stammar gick ej att klassificera) i Sverige mellan 2016 och 2021 (Figur 4). Av de 68 isolaten hamnade 56 i högsta klassen och fyra i lägsta klassen (klass 4) men av dessa var två varianter placerade i den klassen på grund av att data saknades.

Ny metod



Figur 4. Klassificering av stec isolat från lammkött, nötkött, opastöriserad mjölk, och från HUS-fall, enligt den nya metoden baserad på folkhälsobörda.

Diskussion

Riskklassificeringen av isolat av patogena mikroorganismer kan ha olika syften. Ett är att ur ett hanteringsperspektiv avgöra om ett analysresultat från ett visst parti av livsmedel ska bedömas som tillfredsställande eller otillfredsställande, där bedömningen otillfredsställande leder till att partiet måste dras tillbaka från marknaden. Om den ursprungliga klassificeringen består av mer än två riskklasser måste man i det fallet avgöra var gränsen mellan tillfredsställande och otillfredsställande ska dras. Ett annat syfte kan vara att ur ett riskvärderingsperspektiv beskriva fördelningen av isolat i olika riskklasser för ett visst livsmedel. I det fallet kan det vara önskvärt att använda en klassificering med mer än två riskklasser.

Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer resulterade i att analysresultat från få partier av livsmedel klassas som otillfredsställande, samtidigt som cirka 85 procent av isolat från fullständigt typade HUS-fall 2016 – 2021 på motsvarande sätt klassas i den högsta riskklassen.

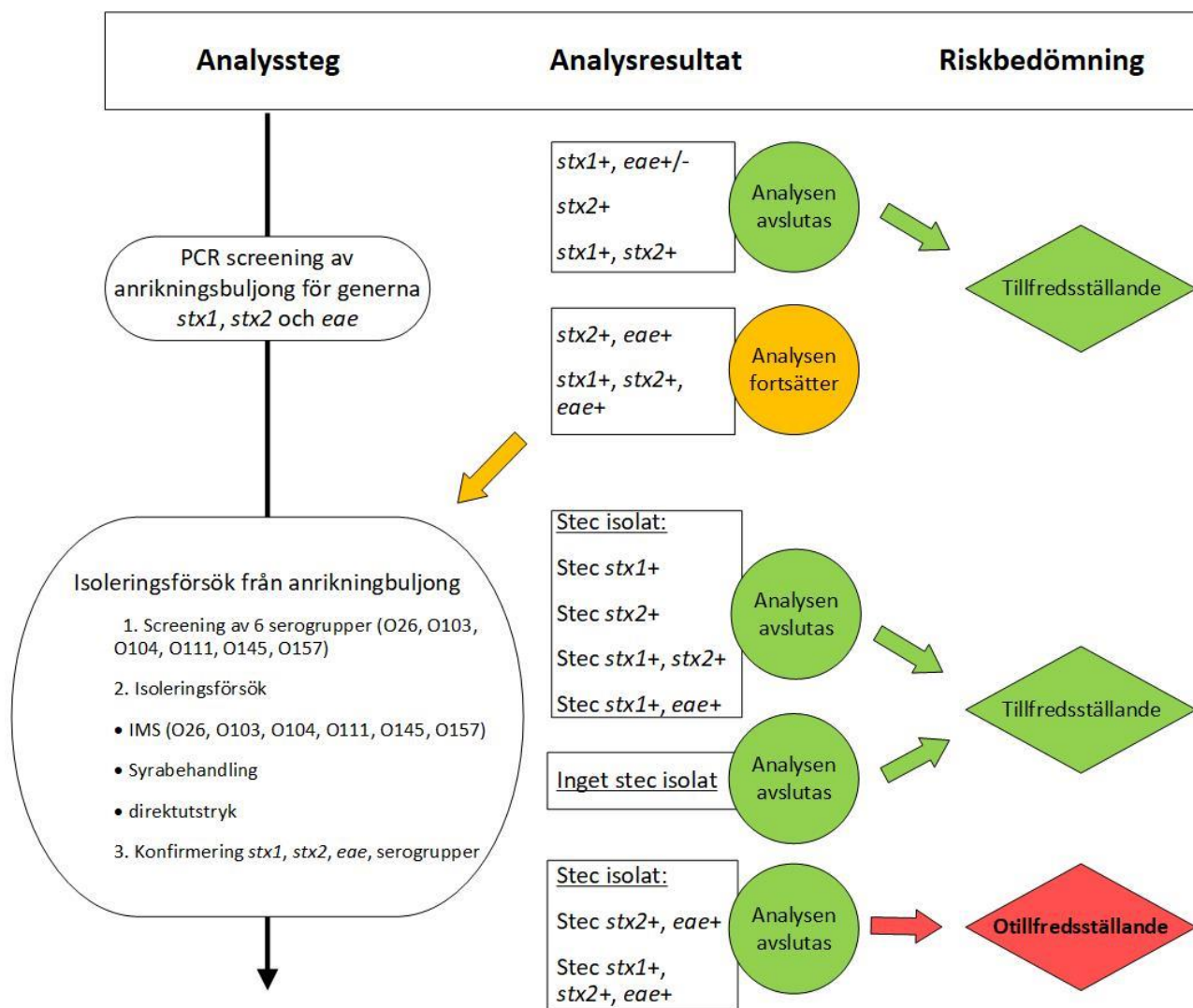
Med de alternativa metoderna med fler riskklasser kan upp till 90 procent eller mer av isolat från humana HUS-fall klassas som otillfredsställande, beroende på hur många riskklasser som bedöms ge otillfredsställande resultat. Samtidigt skulle det ur ett hanteringsperspektiv innebära att väsentligt fler analysresultat från livsmedel klassas som otillfredsställande (med

undantag för lammkött vid klassning med Jemras förslag eller med den nya metoden med fyra klasser där skillnaden är liten eller måttlig).

Den nya metoden har fördelen att vara baserad på kliniska data och hälsobörda, är transparent vad grunden för beslutet vilar på i termer av potentiell sjukdomsbörda, kan uppdateras när nya data finns och är flexibelt utifrån riskhanteringsbeslut om vilka avvägande som görs för gränserna för riskklasserna. Gränserna kan justeras för att få en bra balans mellan antalet analysprov som bedöms ge otillfredsställande resultat och potentiell folkhälsobörda, eller för olika typer av livsmedel. Nackdelen är det saknas data för flera varianter av stec och att analyserna måste anpassas till att detektera varianter av *stx*. Detta ingår inte i nuvarande ISO-metod men utförs oftast vid kartläggningar och utbrottsanalyser av Livsmedelsverket. Men ytterst är valet av klassificeringsmetod ett beslut beroende på syftet med klassificeringen och en avvägning om hur finmaskigt metoden behöver vara.

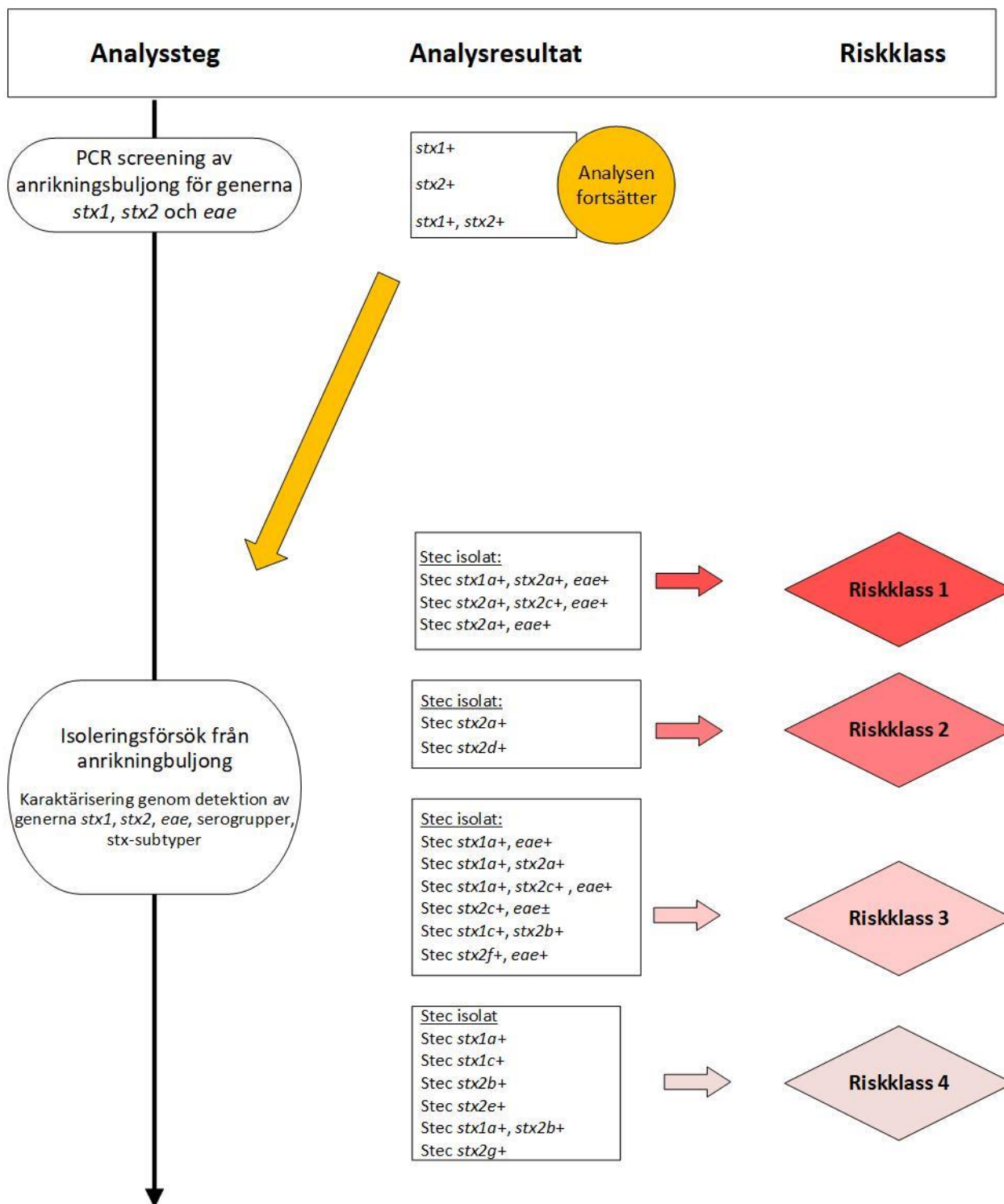
5 Analysstrategier (flödesscheman för vilka analyser som görs och hur dessa kan bedömas) baserade på resultaten ovan

Erfarenheterna från Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer med en uppdelning på livsmedel som är ätfärdiga eller inte, och med två klasser, är goda utifrån ett hanteringsperspektiv, till exempel vid fynd i offentlig provtagning. Det är ändamålsenligt med avseende på nuvarande system utifrån de analysmetoder och kompetens som finns tillgängligt. Fynd av de varianter av stec som orsakar de flesta humana HUS-fallen i Sverige fångas upp samtidigt som en begränsad andel livsmedelspartier klassas som otillfredsställande. Ett flödesschema som beskriver riktlinjerna skulle vara användbart av flera skäl och togs därför fram till den här rapporten och visas i figur 5.



Figur 5. Flödesschema över analyser för att påvisa stec i prover av livsmedel som inte är ätfärdiga och bedömning av analysresultaten enligt Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer.

I kartläggningar eller andra studier är det rimligt med provtagningsplaner och analyser för att bäst passa syftet med respektive studie. Utvärderingen av befintliga metoder visar att de inte entydigt graderar olika varianter av stec efter deras förmåga att ge upphov till allvarlig sjukdom och det finns därför ur ett riskvärderingsperspektiv utrymme för förbättringar. Den nya klassificeringsmetoden som utvecklats i rapporten bedöms ha flera bra egenskaper men har samtidigt begränsningen av det nuvarande kunskapsläget vad gäller analysmetoder och kompetens som försvårar användningen i rutinverksamheten samt att data saknas för flera varianter av stec. I figur 6 visas ett förslag till flödesschema över analyserna som behövs för att passa den nya metoden. Informationen i flödesschemat visar vilken typ av utveckling som behövs för att på sikt kunna använda en sådan metod för riskklassning.



Figur 6. Flödesschema över analyser för att påvisa och klassificera stec i livsmedelsprover i olika riskklasser baserad på analysresultaten enligt den nya folkhälsobaserade metoden i rapporten. Vilka stec isolat som tillhör de olika riskklasserna beror på hur gränserna för riskklasserna sätts, vilket är ett riskhanteringsbeslut, och på vilka varianter av stec det finns data för.

Svar på frågorna

Fråga 1 Hur överensstämmer Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer med Jemras förslag?

Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer för bedömning av analysresultat som otillfredsställande överensstämmer inte konsekvent med klassificeringen av stec varianter potential att orsaka allvarlig sjukdom enligt Jemra. Påvisande av varianter av stec från både högre och lägre riskklasser enligt Jemras förslag kan enligt Livsmedelsverkets riktlinjer bedömas som otillfredsställande, samtidigt som påvisande av stec varianter från mellanliggande klasser ändå bedöms som tillfredsställande. Detta är en följd bland annat av att Livsmedelsverkets riktlinjer endast utgår från *stx1* eller *stx2*, samt närvaro av *eae*, inte toxintyp. Om stec isolat karaktäriseras vidare är information om subtyper av *stx1* och *stx2* i bästa fall tillgänglig. Detaljerad genetisk information om stec kan förväntas bli vanligare i takt med att analysmetoderna förbättras.

2. Vad innebär a) Jemras förslag om fem olika klasser av potentiell risk för allvarliga symtom respektive b) Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer för ej ätfärdiga livsmedel i termer av sannolikheter att en smittad person får blodiga diarréer, läggs in på sjukhus eller drabbas av HUS utifrån Efsas sammanställning av kliniska data?

- a) Förutom för den högsta klassen i Jemras förslag (potentialen att orsaka allvarlig sjukdom) motsvaras inte lägre klasser (2-5) konsekvent av varianter av stec med en minskande andel av drabbade som uppvisar ett visst utfall enligt Efsas data utan det finns överlapp i sannolikheten för de olika utfallen mellan klass 2 till 5.
- b) I Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer för bedömning av ej ätfärdiga livsmedel finns det överlapp av sannolikheter för allvarliga utfall för olika varianter av stec inom den otillfredsställande och den tillfredsställande klassen. Även med de utvidgade riktlinjerna finns det överlapp mellan högre och lägre klasser.

3. Hur skulle en metod för riskklassificering av varianter av stec se ut givet några olika förutsättningslösa antaganden om acceptabla nivåer av potentiell risk för allvarliga symtom?

En riskbaserad metod utvecklades som klassificerade varianter av stec utifrån den potentiella folkhälsobördan förknippad med allvarlig sjukdom baserat på kliniska data över hur stor andel av fallen som drabbas av allvarliga kliniska utfall som HUS, blodiga diarréer, eller hospitaliseras. Dessa data kom från Efsas rapport. Andelen rapporterade fall som drabbas av respektive utfall multiplicerades med den uppskattade folkhälsobördan per utfall uttryckt som DALY per fall. Stammarna rangordnades sedan efter det utfall som hade den högsta potentiella folkhälsobördan. Det var för de flesta varianterna av stec det kliniska utfallet HUS. De rangordnade varianterna av stec kan sedan delas in i riskklasser utifrån olika riskhanteringsöväganden. För att illustrera metoden valdes klassgränser som resulterade i fyra riskklasser i rapporten. Denna klassificeringsmetod har fördelen att vara riskbaserad, transparent vad gäller underlag för risk och klassgränser, kunna uppdateras när mera data sammanställs, och vara flexibel vad gäller klassindelningen beroende på syfte med klassificeringen.

4. Pröva riskklassificering av Livsmedelsverkets stec-isolat från livsmedel (från nötkött, fårkött, opastöriserad mjölk) samt Folkhälsomyndighetens rapporterade HUS-fall enligt förslagen i punkt 2 och 3 ovan

Klassningen av stec-isolat med de fyra olika modellerna visar följande:

- **Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer med två klasser för livsmedel som inte är ätfärdiga.** Nuvarande riktlinjer resulterar i att analysresultat från livsmedelspartier sällan bedöms som otillfredsställande, eftersom få av isolaten från livsmedel klassas i den höga riskklassen. På humansidan står isolat som på motsvarande sätt klassas i den höga riskklassen för 85 procent av de fullständigt typade HUS-fallen 2016 – 2021, medan följaktligen 15 procent av HUS-fallen orsakades av isolat som klassas i den lägsta, tillfredsställande, riskklassen (figur 2a).
- **Livsmedelsverkets riktlinjer utvidgade från två till fyra klasser.** En betydande andel av isolaten från livsmedel klassas i den näst högsta riskklassen. Om modellen används för att bedöma analysresultat från enskilda partier av livsmedel skulle således en stor andel bedömas som otillfredsställande, även om bara analysresultat i riskklass 1 och 2 bedöms som otillfredsställande. På humansidan står isolat som på motsvarande sätt klassas i

riskklass 1 och 2 för 96 procent av HUS-fallen. Det finns inga rapporterade HUS-fall med isolat som klassas i den fjärde och lägsta riskklassen (figur 2b).

- **Jemras förslag med fem klasser.** Andelen isolat i den näst högsta riskklassen är relativt hög för nötkött. För mjölk är andelen i den näst högsta riskklassen lägre, medan den är mycket låg för lammkött där de flesta isolat klassas i den lägsta riskklassen. På humansidan står isolat som på motsvarande sätt klassas i riskklass 1 och 2 för 85 procent av HUS-fallen. För att nå upp till 90 procent av fallen måste även isolat från riskklass 3 och 4 inkluderas. Nio procent av HUS-fallen orsakades av isolat som klassas i den femte och lägsta riskklassen (figur 3).
- **Ny metod med fyra klasser.** En betydande andel av isolaten från nötkött och mjölk klassas med de valda klassgränserna (valda för att demonstrera metoden men kan anpassas efter behov), i den näst högsta och tredje högsta riskklassen. För lammkött klassas däremot de flesta isolaten i den fjärde och lägsta riskklassen. På humansidan står isolat som på motsvarande sätt klassas i riskklass 1 och 2 för 85 procent av HUS-fallen. För att nå upp till 90 procent av fallen måste även isolat från riskklass 3 inkluderas. Fyra av de rapporterade HUS-fallen (sex procent) orsakades av isolat som klassas i den fjärde och lägsta riskklassen, men av dessa var två varianter placerade i den klassen på grund av att data saknades (figur 4).

Sammanfattningsvis resulterar Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer i att analysresultat från få partier av livsmedel klassas som otillfredsställande, samtidigt som cirka 85 procent av isolat från fullständigt typade HUS-fall 2016 – 2021 på motsvarande sätt klassas i den högsta riskklassen.

Med de alternativa metoderna med fler klasser kan upp till 90 procent eller mer av isolat från HUS-fall hamna i den högsta klassen, beroende på hur många klasser som bedöms ge otillfredsställande resultat. Samtidigt skulle det ur ett hanteringsperspektiv innebära att väsentligt fler analysresultat från livsmedel klassas som otillfredsställande, med undantag för lammkött vid klassning med Jemras förslag eller med den nya metoden med fyra klasser.

5. Om det efter genomgång av fråga 1-4 bedöms relevant; Hur skulle ett optimalt flödesschema för vilka analyser som görs och hur dessa kan bedömas (analysstrategi) se ut baserat på resultaten ovan?

Riskklassning av isolat av patogena mikroorganismer kan ha olika syften. Ett är att ur ett hanteringsperspektiv avgöra om ett analysresultat från ett visst parti av livsmedel ska

bedömas som tillfredsställande eller otillfredsställande, där bedömningen otillfredsställande leder till att partiet måste dras tillbaka från marknaden. Om den ursprungliga klassningen består av mer än två riskklasser måste man i det fallet avgöra var gränsen mellan tillfredsställande och otillfredsställande ska dras. Ett annat syfte kan vara att ur ett riskvärderingsperspektiv beskriva fördelningen av isolat i olika riskklasser för ett visst livsmedel. I det fallet kan det vara önskvärt att använda en klassning med mer än två riskklasser.

Erfarenheterna från Livsmedelsverkets nuvarande riktlinjer med en uppdelning på livsmedel som är ätfärdiga eller inte, och med två klasser, är goda utifrån ett hanteringsperspektiv, till exempel vid fynd i offentlig provtagning. Fynd av de varianter av stec som orsakar de flesta humana HUS-fallen i Sverige fångas upp samtidigt som en begränsad andel livsmedelspartier klassas som otillfredsställande. Ett flödesschema som beskriver de nuvarande riktlinjerna visas i figur 5.

I kartläggningar eller andra studier är det önskvärt med provtagningsscheman och analyser för att bäst passa syftet med respektive studie. Utvärderingen av befintliga metoder visar att de inte entydigt graderar olika varianter av stec efter deras förmåga att ge upphov till allvarlig sjukdom och det finns därför ur ett riskvärderingsperspektiv utrymme för förbättringar. Den nya metoden som utvecklats i rapporten bedöms ha flera bra egenskaper och är redan nu användbar för Livsmedelsverket i specifika studier trots att data saknas för vissa varianter av stec. I dagsläget försvarar det nuvarande generella kunskapsläget vad gäller analysmetoder och kompetens användningen av metoden i rutinverksamheten. I figur 6 visas ett förslag till flödesschema över analysgången och riskklassningen enligt den nya metoden.

Osäkerheter

Utvärderingen bygger på kliniska data från rapporterade fall i många länder med olika system och förutsättningar och utsträckt över tid. Detta är en källa till osäkerhet av sannolikhetsuppskattningarna för de olika varianterna av stec eftersom dessa kan påverkas av andra faktorer än varianternas förmåga att framkalla allvarlig sjukdom. En annan källa till osäkerhet är hur närvaron av andra toxintyper eller andra ej karaktäriserade egenskaper påverkar olika stammars förmåga till att ge upphov till allvarlig sjukdom.

Kunskapsluckor

Kliniska data för många varianter av stec saknas.

Referenser

ARDISSINO, G., POSSENTI, I., VIGNATI, C., DAPRAI, L., CAPONE, V., et al. 2020. Is Shigatoxin 1 protective for the development of Shigatoxin 2-related hemolytic uremic syndrome in children?. *Pediatric Nephrology*, 35, 1997-2001.

BEUTIN, L., HAMMERL, J. A., REETZ, J. & STRAUCH, E. 2014. Shiga toxin 2A-encoding bacteriophages in enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4 strains. *Emerging infectious diseases*, 20, 1567-1568.

DEVLEESSCHAUWER, B., HAVELAAR, A. H., MAERTENS DE NOORDHOUT, C., HAAGSMA, J. A., PRAET, N., et al. 2014. DALY calculation in practice: a stepwise approach. *International Journal of Public Health*, 59, 571-574.

EFSA 2020. Efsa Biohazard Panel. Pathogenicity assessment of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and the public health risk posed by contamination of food with STEC. *EFSA Journal*, 18, e05697.

FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN. 2022a. Mikrobiell övervakning av ehec 2019 – en sammanfattning av året och kvartal 4 [Online]. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se> [Accessed 9 January 2022].

FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN. 2022b. Mikrobiologisk övervakning av ehec [Online]. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se> [Accessed 9 January 2022].

HALD, T., ASPINALL, W., DEVLEESSCHAUWER, B., COOKE, R., CORRIGAN, T., et al. 2016. World Health Organization Estimates of the Relative Contributions of Food to the Burden of Disease Due to Selected Foodborne Hazards: A Structured Expert Elicitation. *PLOS ONE*, 11, e0145839.

HAVELAAR, A. H., VAN DUYNHOVEN, Y. T., NAUTA, M. J., BOUWKNEGT, M., HEUVELINK, A. E., et al. 2004. Disease burden in The Netherlands due to infections with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157. *Epidemiol Infect*, 132, 467-84.

KONTROLLWIKI, L. 2020. Sjukdomsframkallande *Escherichia coli* - provtagning [Online]. Available: <https://kontrollwiki.livsmedelsverket.se/> [Accessed 1/5 2021].

LIVSMEDELSVERKET 2014. Kartläggning av shigatoxin-producerande *E. coli* (STEC) på nötkött och bladgrönsaker. Livsmedelsverkets rapportserie nr 22. Livsmedelsverket.

LIVSMEDELSVERKET 2016a. Förekomst av sjukdomsframkallande bakterier i opastöriserade mjölk. Livsmedelsverkets rapportserie nr 12. Livsmedelsverket.

LIVSMEDELSVERKET 2016b. Flink, C. Förekomst av shigatoxinproducerande Escherichia coli (STEC) i svenskt nötkött. PM 2016-06-09.

LIVSMEDELSVERKET 2019. Kartläggning av bakterier på lammkött från butik. Livsmedelsverkets rapportserie L nr 4. Livsmedelsverket.

MANGEN, M. J., FRIESEMA, I. H. M., HAAGSMA, J. A. & PELT, W. V. 2017. Disease burden of food-related pathogens in the Netherlands, 2016. RIVM Letter Report. RIVM.

PETRO, C. D., TROJNAR, E., SINCLAIR, J., LIU, Z.-M., SMITH, M., et al. 2019. Shiga Toxin Type 1a (Stx1a) Reduces the Toxicity of the More Potent Stx2a In Vivo and In Vitro. Infection and immunity, 87.

Appendix

Tabell A1. Typningsresultat av isolat från 68 humanfall med HUS, 2016 – tredje kvartalet 2021 (Folkhälsomyndigheten, 2022b).

stx	eae	antal
stx2a+stx2c*	eae	28
stx2a**	eae	21
stx1a+stx2a	eae	7
stx1a	eae	3
stx2a	-	2
stx2b	-	2
stx2c	eae	1
stx2f	eae	1
stx2a+stx2d	-	1
stx2b+stx2d	-	1
stx2c/stx2c+stx2b***	-	1

* Samtliga ehcc O157:H7 klad 8

** Fem av dessa ehcc O157:H7 klad 8

*** Två isolat från samma humanfall

Tabell A2. – Typningsresultat av 184 livsmedelsisolat

Livsmedel	stx	eae	Antal
lammkött	<i>stx1a</i>	<i>eae</i>	1
lammkött	<i>stx1a, stx2b</i>		23
lammkött	<i>stx1c</i>	<i>eae</i>	1
lammkött	<i>stx1c</i>		42
lammkött	<i>stx1c, stx2b</i>		44
lammkött	<i>stx1c, stx2b, stx2d</i>		1
lammkött	<i>stx1d</i>		1
lammkött	<i>stx2a</i>		2
lammkött	<i>stx2a, stx2c</i>	<i>eae</i>	1
lammkött	<i>stx2b</i>		5
lammkött	<i>stx2c</i>		1
lammkött	<i>stx2e</i>		1
opastöriserad mjölk	<i>stx1a</i>		2
opastöriserad mjölk	<i>stx1a</i>	<i>eae</i>	12
opastöriserad mjölk	<i>stx1a, stx2a</i>		1
opastöriserad mjölk	<i>stx1a, stx2a, stx2d</i>		2
opastöriserad mjölk	<i>stx1d</i>		2
opastöriserad mjölk	<i>stx2a</i>		3
opastöriserad mjölk	<i>stx2a, stx2c</i>	<i>eae</i>	2
opastöriserad mjölk	<i>stx2c</i>		2
opastöriserad mjölk	<i>stx2c, stx2d</i>		1
opastöriserad mjölk	<i>stx2d</i>		3
nötkött	<i>stx1a</i>	<i>eae</i>	1
nötkött	<i>stx1a, stx2a</i>	<i>eae</i>	3
nötkött	<i>stx1a, stx2a</i>		4
nötkött	<i>stx1a, stx2a, stx2d</i>		1
nötkött	<i>stx1a, stx2b</i>		2
nötkött	<i>stx1a, stx2c</i>	<i>eae</i>	1
nötkött	<i>stx1a, stx2d</i>		2
nötkött	<i>stx2a</i>		4
nötkött	<i>stx2a, stx2c</i>	<i>eae</i>	1
nötkött	<i>stx2a, stx2d</i>		3
nötkött	<i>stx2a, stx2c</i>		2
nötkött	<i>stx2b, stx2d</i>		2
nötkött	<i>stx2b, stx2c, stx2d</i>		1
nötkött	<i>stx2c</i>		1
nötkött	<i>stx2c, stx2d</i>		1
nötkött	<i>stx2d</i>		2

Tabell A3. Rangordning av i Efsas rapport ingående varianter av stec utifrån potentiell folkhälsobörda per humanfall med denna variant. Potentiell folkhälsobörda är en funktion av andelen fall som drabbas och folkhälsobördan förknippad med kliniska utfall i form av HUS, sjukhusvistelse eller blodig diarré (EFSA, 2020). Varianterna rangordnas efter minskande potentiell folkhälsobörda uttryckt i milliDALY (10^{-3} DALY). Sista kolumnen anger vilket utfall som var förknippad med högst folkhälsobörda och alltså vilket utfall eller symptom som klassningen bestäms av. ND betyder att det saknas tillräckliga data i Efsas underlag och Okänt att dessa varianter inte kan rangordnas.

Variant av stec		Andel av fallen som drabbas			Potentiell folkhälsobörda (mDALY)			Utfall med högst folkhälsobörda
Shigatoxintyp (stx)	Virulensgen <i>eae</i>	HUS	HOSP	BD	HUS	HOSP	BD	
stx2a+stx2c	<i>eae</i>	0,290	0,571	0,655	784	2,7	8,5	HUS
stx2a	<i>eae</i>	0,274	0,564	0,584	739	2,7	7,6	HUS
stx1a+stx2a	<i>eae</i>	0,208	0,593	0,566	560	2,8	7,4	HUS
stx2a	-	0,104	0,320	0,263	281	1,5	3,4	HUS
stx2d	-	0,103	0,333	0,160	279	1,6	2,1	HUS
stx2c	-	0,050	ND	ND	135	ND	ND	HUS
stx1a+stx2a	-	0,045	ND	ND	123	ND	ND	HUS
stx2c	<i>eae</i>	0,043	0,198	0,239	117	0,9	3,1	HUS
stx2f	<i>eae</i>	0,038	0,210	0,087	104	1,0	1,1	HUS
stx1a	<i>eae</i>	0,012	0,276	0,273	32	1,3	3,6	HUS
stx1c+stx2b	-	0,010	0,146	0,181	27	0,7	2,4	HUS
stx1a+stx2c	<i>eae</i>	0,008	0,319	0,675	22	1,5	8,8	HUS
stx1c	-	0,006	0,189	0,195	17	0,9	2,5	HUS
stx2b	-	0,005	0,213	0,105	13	1,0	1,4	HUS
stx2e	-	0,000	ND	0,318	0	ND	4,1	BD
stx1a+stx2b	-	0,000	0,064	0,167	0	0,3	2,2	BD
stx2g	-	0,000	ND	0,100	0	ND	1,3	BD
stx1a	-	0,000	0,207	0,080	0	1,0	1,0	BD
stx1c	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1d	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx1c	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2b	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2d	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2e	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2g	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt

Variant av stec		Andel av fallen som drabbas			Potentiell folkhälsobörda (mDALY)			Utfall med högst folkhälsobörda
Shigatoxintyp (stx)	Virulensgen <i>eae</i>	HUS	HOSP	BD	HUS	HOSP	BD	
stx2a+stx2b	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2a+stx2g	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2a+stx2c+stx2d	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx2b	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx2d	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx2a+stx2c	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx2a+stx2c+stx2d	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx2a+stx2d	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1c+stx2a	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1c+stx2b	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1c+stx2c	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1c+stx2d	<i>eae</i>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1d	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx1c	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2f	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2a+stx2c	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2a+stx2b	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2a+stx2g	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2a+stx2c+stx2d	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx2c+stx2d	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx2c	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx2d	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx2a+stx2c	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx2a+stx2c+stx2d	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1a+stx2a+stx2d	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1c+stx2a	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1c+stx2c	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt
stx1c+stx2d	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Okänt

Tabell A4. Beräknad potentiell folkhälsobörda enligt den nya metoden för stec isolat som Livsmedelsverkets samlat in i olika kartläggningar. Matris anger vilket livsmedel som isolatet kommer från. ND innebär att det saknades tillräckliga uppgifter för dessa varianter i Efsas underlag (EFSA, 2020).

Matris	Virulensgener			Potentiell folkhälsobörda	
	<i>stx1</i>	<i>stx2</i>	<i>eae</i>	(milliDALY) ¹	Antal stammar
Nötkött	-	<i>stx2a</i>	-	281	4
Nötkött	-	<i>stx2a, stx2c</i>	<i>eae</i>	784	1
Nötkött	-	<i>stx2a, stx2d</i>	-	ND	3
Nötkött	-	<i>stx2a, stx2c</i>	-	ND	2
Nötkött	-	<i>stx2b, stx2d</i>	-	ND	2
Nötkött	-	<i>stx2c</i>	-	135	1
Nötkött	-	<i>stx2d</i>	-	279	2
Nötkött		<i>stx2b, stx2c, stx2d</i>	-	ND	1
Nötkött		<i>stx2c, stx2d</i>	-	ND	1
Nötkött	<i>stx1a</i>	-	<i>eae</i>	32	1
Nötkött	<i>stx1a</i>	<i>stx2a</i>	-	123	4
Nötkött	<i>stx1a</i>	<i>stx2a</i>	<i>eae</i>	560	3
Nötkött	<i>stx1a</i>	<i>stx2a, stx2d</i>	-	ND	1
Nötkött	<i>stx1a</i>	<i>stx2b</i>	-	2	2
Nötkött	<i>stx1a</i>	<i>stx2c</i>	<i>eae</i>	22	1
Nötkött	<i>stx1a</i>	<i>stx2d</i>	-	ND	2
Lammkött	-	<i>stx2a</i>	-	281	2
Lammkött	-	<i>stx2a, stx2c</i>	<i>eae</i>	784	1
Lammkött	-	<i>stx2b</i>	-	13	5
Lammkött	-	<i>stx2c</i>	-	135	1
Lammkött	-	<i>stx2e</i>	-	4	1
Lammkött	<i>stx1a</i>	-	<i>eae</i>	32	1
Lammkött	<i>stx1a</i>	<i>stx2b</i>	-	2	23
Lammkött	<i>stx1c</i>	-	-	17	42
Lammkött	<i>stx1c</i>	-	<i>eae</i>	ND	1
Lammkött	<i>stx1c</i>	<i>stx2b</i>	-	27	44
Lammkött	<i>stx1c</i>	<i>stx2b, stx2d</i>	-	ND	1
Lammkött	<i>stx1d</i>	-	-	ND	1
Opast. mjölk	-	<i>stx2a</i>	-	281	3
Opast. mjölk	-	<i>stx2a, stx2c</i>	<i>eae</i>	784	2
Opast. mjölk	-	<i>stx2c</i>	-	135	2

Matris	Virulensgener			Potentiell folkhälsobörda	
	<i>stx1</i>	<i>stx2</i>	<i>eae</i>	(milliDALY) ¹	Antal stammar
Opast. mjölk	-	<i>stx2c, stx2d</i>	-	ND	1
Opast. mjölk	-	<i>stx2d</i>	-	279	3
Opast. mjölk	<i>stx1a</i>	-	-	1	2
Opast. mjölk	<i>stx1a</i>	-	<i>eae</i>	22	12
Opast. mjölk	<i>stx1a</i>	<i>stx2a</i>	-	123	1
Opast. mjölk	<i>stx1a</i>	<i>stx2a, stx2d</i>	-	ND	2
Opast. mjölk	<i>stx1d</i>	-	-	ND	2

¹ milliDALY=10⁻³ DALY

Denna rapport utgör ett vetenskapligt underlag för att ta ställning till om Livsmedelsverkets riktlinjer för bedömning av analysresultat vid fynd av stec i livsmedel behöver uppdateras med anledning av kunskapssammanställningar från Jemra och Efsa. Rapporten har tagits fram som ett internt samarbete efter en beställning av Livsmedelsverkets avdelning för Säkra Livsmedel och besvarar frågor hur riskbaserade Livsmedelsverkets riktlinjer respektive Jemras förslag för riskklassning av stec är och tar även fram en alternativ klassificeringsmetod som utvärderas. Målgruppen för rapporten är förutom Livsmedelsverket andra myndigheter i livsmedelskedjan, laboratoriepersonal som bedömer analysresultat av livsmedel, och andra med intresse för livsmedelssäkerhet.

Livsmedelsverket är Sveriges expert- och centrala kontrollmyndighet på livsmedelsområdet. Vi arbetar för säker mat och bra dricksvatten, att ingen konsument ska bli lurad om vad maten innehåller och för bra matvanor. Det är vårt recept på matglädje.