

Aan de staatssecretaris van  
Infrastructuur en Milieu  
Mevrouw S.A.M. Dijkma  
Postbus 20901  
2500 EX Den Haag

**DATUM** 28 augustus 2017  
**KENMERK** CGM/170828-01  
**ONDERWERP** Advies 'Pathogeniteitsclassificatie *Escherichia coli*'

Geachte mevrouw Dijkma,

In het COGEM advies van 2014 betreffende de actualisatie van de lijsten met pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal apathogene en pathogene bacteriën, is de bacteriesoort *Escherichia coli* niet opgenomen. In het bijgevoegde advies heeft de COGEM *E. coli* geclassificeerd.

**Samenvatting:**

In het laatste COGEM advies uit 2014 over de pathogeniteitsclassificaties van een groot aantal bacteriesoorten, worden vier specifieke *Escherichia coli* stammen vermeld. Deze zijn allen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. *E. coli* als bacteriesoort in zijn geheel is echter niet opgenomen. Het onderhavige advies omvat de pathogeniteitsclassificatie van de gehele bacteriesoort *E. coli*.

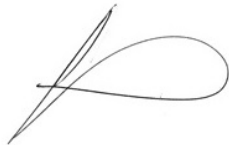
*E. coli* komt voor als commensaal in de darmen van warmbloedigen, waaronder de mens, en is doorgaans niet ziekteverwekkend. Tussen *E. coli* stammen vindt frequente uitwisseling van erfelijke eigenschappen plaats, waardoor de bacteriesoort zeer heterogeen van aard is. Sommige *E. coli* stammen zijn pathogeen. Ziekteverschijnselen die deze stammen veroorzaken zijn bijvoorbeeld (ernstige) diarree, urineweginfecties, bloedvergiftiging en hersenvliesontsteking bij pasgeborenen. Infecties met *E. coli* zijn doorgaans met antibiotica te behandelen. Gebaseerd op het bovenstaande adviseert de COGEM de soort *E. coli* in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Bepaalde *E. coli* stammen zijn in staat darminfecties met een dysenterie-achtig ziektebeeld te veroorzaken. Deze infecties kunnen leiden tot een ernstige complicatie, het hemolytisch uremisch syndroom (HUS), en soms zelfs de dood tot gevolg hebben. Besmetting met HUS geassocieerde *E. coli* (HUSEC) vindt plaats door middel van fecaal-orale transmissie (voedselvergiftiging) of contacttransmissie. Infecties met de HUSEC zijn moeilijk met antibiotica te behandelen, omdat het vrijkomen van grote hoeveelheden toxines ten gevolge van de massale bacteriesterfte een averechts effect heeft. De COGEM adviseert daarom HUSEC in te delen in pathogeniteitsklasse 3.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap  
Voorzitter COGEM

c.c.           Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo  
                  Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenM

# Pathogeniteitsclassificatie *Escherichia coli*

## COGEM advies CGM/170828-01

### 1. Inleiding

In het laatste COGEM advies over de indeling van een groot aantal bacteriesoorten in pathogeniteitsklassen worden vier specifieke *Escherichia coli* stammen vermeld.<sup>1</sup> Deze zijn allen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. *E. coli* als soort in zijn geheel is echter niet opgenomen. Het onderhavige advies beschrijft de pathogeniteitsclassificatie van deze bacteriesoort.

### 2. *Escherichia coli*

*E. coli* is een gram-negatieve staafvormige facultatief anaerobe bacterie die behoort tot de familie van de *Enterobacteriaceae*.<sup>2</sup> De bacterie komt primair als commensaal voor in de darmflora van warmbloedigen zoals de mens en (landbouw)huisdieren. Daarnaast wordt *E. coli* door fecale verontreiniging in de bodem en oppervlaktewateren aangetroffen.<sup>3,4,5</sup> *E. coli* is gewoonlijk niet ziekteverwekkend, maar bepaalde varianten zijn pathogeen.

*E. coli* wordt (doorgaans) aan de hand van biochemische omzettingsreacties gedetermineerd. Daarnaast vindt er op verschillende manieren een verdere onderverdeling in groepen plaats, bijvoorbeeld op basis van de genetische samenstelling, het serotype of het ziektebeeld.

#### 2.1 Genetische samenstelling *E. coli*

Op basis van de samenstelling van het 'core genome' (de geconserveerde gebieden in het genoom waaronder de zogenaamde 'huishoud'-genen), kunnen er zeven fylogenetische groepen worden onderscheiden (A, B1, B2, C, D, E en F).<sup>4,6,7</sup> Echter, door veelvuldige horizontale transmissie van mobiele elementen, niet alleen tussen *E. coli* onderling, maar ook tussen *E. coli* en andere bacteriesoorten, is *E. coli* over het geheel gezien een zeer heterogene soort. Er bestaan veel fenotypes en pathogene varianten.<sup>8,9,10,11,12</sup> De variabele regio's in het genoom betreffen onder meer 'pathogenicity islands' (PAI's) en DNA afkomstig van bacteriofagen.<sup>11,12</sup> Daarnaast bevatten veel stammen overdraagbare plasmiden.<sup>13,14</sup> De op de mobiele elementen gelegen genen coderen onder meer voor virulentie-factoren zoals antibioticumresistentie, adherentie-eiwitten, cytolysines en enterotoxines.<sup>15,16</sup>

#### 2.2 *E. coli* serotypes

Een verdere differentiatie van *E. coli*, bijvoorbeeld ten behoeve van het in kaart brengen van epidemische verheffingen van pathogene varianten, vindt onder meer plaats door middel van serotypering. Met behulp hiervan worden verschillende buitenmembraanantigenen geïdentificeerd, zoals het K-antigeen (kapsel), O-antigeen (lipopolysaccharide), H-antigeen (flagellen) en F-antigeen (fimbriae of pili).<sup>3</sup>

### 2.3 Ziekteverwekkende *E. coli* varianten

Pathogene *E. coli* varianten worden onderverdeeld in extra-intestinale pathogene *E. coli* (ExPEC) en intestinale pathogene *E. coli* (InPEC).<sup>14</sup> Ook bestaan er varianten die specifiek ziekteverwekkend zijn voor vogels (aviaire pathogene *E. coli* of APEC).<sup>17,18</sup> APEC zijn nauw verwant aan de humane ExPEC, maar zijn niet in staat de mens te koloniseren.<sup>18</sup>

De ernst van de ziekteverschijnselen die *E. coli* kan veroorzaken, is afhankelijk van een aantal aspecten zoals de gastheer, predisponerende factoren en de virulentiefactoren van de bacterie.<sup>3,16,19</sup> In het algemeen kunnen *E. coli* infecties met behulp van antibiotica goed worden bestreden, maar infecties met multiresistente varianten komen steeds vaker voor.<sup>20,21,22</sup>

De door ExPEC veroorzaakte ziekteverschijnselen bij de mens, worden voornamelijk gekenmerkt door urineweginfecties, bloedvergiftiging en hersenvliesontsteking bij pasgeborenen. *E. coli* varianten die specifiek urineweginfecties veroorzaken, worden ook wel uropathogene *E. coli* genoemd (UPEC).<sup>3</sup>

De door InPEC veroorzaakte infecties worden gekenmerkt door maag/darmklachten zoals misselijkheid en diarree. Op basis van de oorzaak van de diarree, worden InPEC onderverdeeld in *E. coli* stammen die infecties veroorzaken waarbij de bacterie zich alleen hecht aan het darmepitheel, en stammen die na aanhechting ook de epitheelcellen binnendringen. Binnen de InPEC worden zes verschillende groepen onderscheiden: de diffuse adherente *E. coli* (DAEC), de enterotoxische *E. coli* (ETEC), de enteroaggregatieve *E. coli* (EAEC of EAggEC), de enteropathogene *E. coli* (EPEC), de entero-invasieve *E. coli* (EIEC) en de enterohemoragische *E. coli* (EHEC).<sup>3,16,23</sup> Sommige *E. coli* stammen zijn in staat een specifiek enterotoxine te produceren, het zogenaamde Shiga-toxine. Deze stammen worden de Shiga-toxine producerende *E. coli* (STEC) genoemd.<sup>24</sup>

Ter verduidelijking van het onderhavige advies worden een aantal van de hierboven genoemde pathogene *E. coli* varianten nader beschreven.

#### 2.3.1 Shiga-toxine producerende *E. coli* (STEC)

De STEC zijn ook bekend onder de oudere naam vero(cyto)toxische *E. coli* (VTEC).<sup>25,26</sup> Jaarlijks veroorzaken STEC wereldwijd 2,8 miljoen acute ziektegevallen.<sup>27</sup>

De Shiga-toxines die door *E. coli* worden geproduceerd, vertonen gelijkenis met de Shiga-toxines geproduceerd door de bacterie *Shigella* spp.<sup>24</sup> Ook de door de STEC veroorzaakte ziektesymptomen zijn vergelijkbaar met die van *Shigella*-infecties: beide bacteriegroepen veroorzaken dysenterie. Dysenterie wordt gekenmerkt door waterige tot bloederige diarree en heftige buikkrampen, al dan niet gepaard gaand met koorts.<sup>3,16</sup> Zowel de EHEC als de EIEC behoren tot de STEC. (N.B. De DAEC, EAEC, EPEC en ETEC behoren niet tot de STEC.<sup>15,24</sup>)

#### 2.3.2 Entero-invasieve *E. coli* (EIEC)

Op basis van het 'core' genome en biochemische eigenschappen zijn de EIEC en *Shigella* nauw verwant.<sup>28,29,30,31</sup> Beide bacteriegroepen zijn lysine-decarboxylase en lactose negatief, en niet-beweeglijk omdat zij niet in het bezit zijn van flagellen.<sup>16,23</sup> Tevens hebben de EIEC en *Shigella*

invasieve eigenschappen: na aanhechting kunnen zij de epitheelcellen van de darm binnendringen.<sup>3,16,23</sup>

In tegenstelling tot *E. coli*, kan *Shigella* echter alleen de mens koloniseren.<sup>32</sup> Omdat binnen de medische microbiologie van oudsher onderscheid tussen deze twee bacteriegroepen wordt gemaakt, wordt *Shigella* tot op heden niet onder de soort *E. coli* geschaard en taxonomisch als een apart genus benoemd.<sup>31</sup>

### 2.3.3 Enteropathogene *E. coli* (EPEC)

De EPEC komen zowel bij mens als dier voor, en zijn de belangrijkste bacteriële verwekker van diarree, misselijkheid en overgeven bij kinderen.<sup>7,16,23</sup> EPEC-infecties worden voornamelijk onder warme weersomstandigheden waargenomen zoals in de tropen, en kennen in ontwikkelingslanden een hoge mortaliteit bij kinderen onder de 2 jaar.<sup>16</sup> De overdracht van de EPEC vindt via contacttransmissie door middel van de fecaal-orale route plaats. De EPEC zijn niet invasief en produceren geen enterotoxines. Wel is de bacterie in staat zich vast te hechten aan het darmepitheel en ter plekke onder meer ‘attaching and effacing’ (A/E) lesies te veroorzaken.<sup>16</sup>

### 2.3.4 Enterohemorragische *E. coli* (EHEC)

De EHEC komen gewoonlijk als commensaal voor bij vee (koe, schaap, geit), en zijn sporadisch pathogeen voor de mens.<sup>16,23</sup> In de vorige eeuw hebben bepaalde EHEC stammen wereldwijd voor het eerst tot verschillende uitbraken van voedselvergiftiging en hemorragische colitis geleid.<sup>33</sup> De EHEC omvatten 200 serotypes waarvan O157:H7, O104:H4, O26:H11, O45:H2, O103:H2, O111:H8, O121:H19 en O145:H28 de meest frequente verwekkers van voedselvergiftiging bij de mens zijn.<sup>15,33,34,35</sup> Transmissie naar de mens vindt plaats via de fecaal-orale route (voedselvergiftiging), of via contacttransmissie (boerderijdieren, mensen onderling).<sup>16,33</sup>

Er wordt verondersteld dat de EHEC ontstaan zijn door middel van de horizontale overdracht van een combinatie van genetische elementen uit de ‘pathogenicity islands’ van EPEC en EIEC. Evenals de EPEC, kunnen pathogene varianten van de EHEC ‘attaching and effacing’ (A/E) lesies in de darmwand veroorzaken.<sup>15,23,24</sup> Daarnaast brengen de EHEC, evenals de EIEC, het Shiga-toxine tot expressie. Echter, in tegenstelling tot de EIEC, bezitten de EHEC geen invasieve eigenschappen.<sup>23</sup>

De EHEC brengen ook diverse andere virulentiefactoren tot expressie zoals hemolysines, secretiesystemen en adherentiefactoren. De genen die voor de virulentiefactoren coderen, bevinden zich op het chromosoom of op plasmiden, en zijn soms overdraagbaar, waardoor binnen een zelfde EHEC serotype de mate van ziekteverwekkend vermogen (virulentie) sterk kan verschillen.<sup>16,34,36,37</sup>

### 2.3.5 Enterohemoragische *E. coli* (EHEC) geassocieerd met het hemolytisch-uremisch syndroom

Bepaalde EHEC-varianten kunnen naast een dysenterie-achtig ziektebeeld veel ernstiger complicaties veroorzaken met zelfs de dood tot gevolg.<sup>33,34,38</sup> De symptomen bestaan uit hemorragische colitis, gevolgd door het hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) en trombotische trombocytopenische purpura (TTP; kleine bloedstolsels in de bloedvaatjes verspreid over het gehele lichaam). HUS en TTP resulteren in acuut nierfalen, gevolgd door blijvende schade aan de nieren en het centrale zenuwstelsel. Jaarlijks worden wereldwijd gemiddeld 3890 HUS ziektegevallen gemeld. Hiervan overlijdt 6%.<sup>27</sup>

De EHEC varianten die HUS kunnen veroorzaken, worden hemolytisch-uremisch syndroom geassocieerde *E. coli* (HUSEC) genoemd. In 1983 is de HUS geassocieerde *E. coli* voor het eerst in de Verenigde Staten geïdentificeerd.<sup>37,39</sup> Het betrof serotype O157:H7. Dit serotype wordt regelmatig in de feces van gezond vee gevonden. O157:H7 veroorzaakt in 3-20% van de ziektegevallen HUS.<sup>3,33,37</sup> Van deze patiënten overlijdt 3-5%, en ondervindt 3-5% blijvende nierschade.<sup>33</sup>

In 2011 is in Duitsland voor het eerst een andere HUS veroorzakende *E. coli* beschreven met serotype O104:H4. Deze stam was geassocieerd met 3368 ziektegevallen waarvan 36 patiënten overleden.<sup>40</sup> Tot 2011 was er slechts één publicatie verschenen waarin een HUS geassocieerde infectie veroorzaakt door dit serotype werd beschreven. Hoewel de stam in Duitsland hemorragische eigenschappen bezat, bleek op basis van diverse huishoudgenen en mobiele genetische elementen de genetische achtergrond van deze stam niet op een EHEC, maar op een EAEC gebaseerd te zijn (Entero-Aggregatieve Hemorragische *Escherichia coli* (EAHEC)).<sup>40</sup>

Genetisch gezien is de HUS geassocieerde *E. coli* verwant aan *Shigella dysenteriae* type 1.<sup>28</sup> Verder blijkt dat de HUS geassocieerde *E. coli* over specifieke virulentiefactoren beschikt en specifieke Shiga-toxines produceert, die door middel van de detectie van bepaalde genen geïdentificeerd kunnen worden.<sup>34</sup>

Hoewel *E. coli* infecties doorgaans goed met behulp van antibiotica te behandelen zijn, is antibiotische therapie van HUS geassocieerde *E. coli* infecties contra-geïndiceerd. Het vrijkomen van grote hoeveelheden toxines uit stervende en dode bacteriecellen gaat gepaard met ernstig schadelijke effecten. De behandeling van HUS geassocieerde *E. coli* infecties bestaat voornamelijk uit het voorkomen en behandelen van de meest ernstige complicaties.<sup>41</sup>

Een overzicht van de hiervoor genoemde afkortingen voor pathogene *E. coli* varianten wordt weergegeven in de hierna volgende Tabel.

Pathogene <i>E. coli</i> variant	Afkorting
Aviaire pathogene <i>E. coli</i>	APEC
Diffuse adherente <i>E. coli</i>	DAEC
Entero-aggregatieve <i>E. coli</i>	EAEC, EAaggEC
Entero-aggregatieve Hemorragische <i>E. coli</i>	EAHEC
Enterohemorragische <i>E. coli</i>	EHEC
Enteroinvasieve <i>E. coli</i>	EIEC
Enteropathogene <i>E. coli</i>	EPEC
Enterotoxische <i>E. coli</i>	ETEC
Extra-intestinale pathogene <i>E. coli</i>	ExPEC
Hemolytisch-uremisch syndroom (HUS) geassocieerde <i>E. coli</i>	HUSEC
Intestinale pathogene <i>E. coli</i>	InPEC
Shiga-toxine producerende <i>E. coli</i> (Vero(cyto)toxische <i>E. coli</i> )	STEC (VTEC)
Uropathogene <i>E. coli</i>	UPEC

### 3. Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant;
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 2 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 3 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in pathogeniteitsklasse 4 is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

### 4. Eerdere COGEM adviezen

De COGEM heeft de biologisch ingeperkte apathogene *E. coli* stammen B, C, K12 en W ingedeeld in pathogeniteitsklasse 1.<sup>1</sup> Deze stammen worden veelvuldig gebruikt in laboratoria. De APEC heeft zij als strikt dierpathogeen ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.<sup>42</sup> De aan *E. coli* verwante bacteriën *Shigella boydii*, *Shigella flexneri* en *Shigella sonnei* heeft zij eveneens ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2. De met HUS geassocieerde *Shigella dysenteriae* heeft zij ingedeeld in pathogeniteitsklasse 3.<sup>1</sup>

## 5. Overwegingen en advies

*E. coli* is een commensaal van mens en dier en veroorzaakt doorgaans geen ziekte. De *E. coli* populatie is echter heterogeen van aard en er bestaan diverse pathogene varianten van de bacteriesoort. Infecties die door deze varianten worden veroorzaakt, zijn voorbijgaand en met behulp van antibiotica te behandelen. De COGEM adviseert daarom *E. coli* in te delen in pathogeniteitsklasse 2, met uitzondering van de *E. coli* stammen B, C, K12 en W, en de zogenaamde HUS geassocieerde *E. coli*.

In overeenstemming met haar eerdere adviezen, is de COGEM van oordeel dat de *E. coli* stammen B, C, K12 en W vanwege hun apathogene karakter in klasse 1 ingedeeld kunnen worden.

De HUS geassocieerde *E. coli* kan een ernstig ziektebeeld veroorzaken. Infecties met deze *E. coli* variant kunnen nierfalen en schade aan het zenuwstelsel tot gevolg hebben, en levensbedreigend zijn. HUS geassocieerde *E. coli* infecties zijn moeilijk met behulp van antibiotica te behandelen. De COGEM adviseert daarom *E. coli* stammen die geassocieerd zijn met het klinisch ziektebeeld HUS en waarvan specifieke virulentiefactoren waaronder het Shiga-toxine-gen zijn geïdentificeerd, in te delen in pathogeniteitsklasse 3.

## Referenties

1. COGEM (2014). Actualisatie van de lijsten met de indeling in pathogeniteitsklassen van een groot aantal apathogene- en pathogene bacteriën. COGEM advies CGM/141218-01
2. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN). [www.bacterio.net/escherichia.html](http://www.bacterio.net/escherichia.html) (bezoekt: 25 augustus 2017)
3. Schaechter M (2009). *Escherichia coli*. In: Encyclopedia of Microbiology. Third edition. Ed. Schaechter M, Academic Press, Elsevier, Oxford (UK)
4. Tenailon O *et al.* (2010). The population genetics of commensal *Escherichia coli*. Nat. Rev. Microbiol. 8: 207-217
5. Savageau MA (1983). *Escherichia coli* habitats, cell types, and molecular mechanisms of gene control. Am. Nat. 122: 732-744
6. Jauregui F *et al.* (2008). Phylogenetic and genomic diversity of human bacteremic *Escherichia coli* strains. BMC Genomics 9: 560- 573
7. Clermont O *et al.* (2011). Animal and human pathogenic *Escherichia coli* strains share common genetic backgrounds. Inf. Gen. Evol. 11: 654-662
8. Rasko DA *et al.* (2008). The pangenome structure of *Escherichia coli*: comparative genomic analysis of *E. coli* commensal and pathogenic isolates. J. Bacteriol. 190: 6881–6893
9. Touchon M *et al.* (2009). Organised genome dynamics in the *Escherichia coli* species results in highly diverse adaptive paths. PLoS Genet. 5: e1000344
10. Dobrindt U *et al.* (2010). Genome dynamics and its impact on evolution of *Escherichia coli*. Med. Microbiol. Immunol. 199:145–154
11. Dobrindt U (2005). (Patho-) Genomics of *Escherichia coli*. Int. J. Med. Microbiol. 295: 357–371
12. Schmidt MA (2010). LEEways: tales of EPEC, ATEC and EHEC. Cell. Microbiol. 12: 1544–1552



13. Nataro JP *et al.* (2006). Diarrheagenic *Escherichia coli* infection in Baltimore, Maryland, and NewHaven, Connecticut. *Clin. Infect. Dis.* 43: 402-407
14. Kaper JB (2004). Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2: 123-140
15. Monteiro R *et al.* (2016). A secretome view of colonisation factors in Shiga toxin-encoding *Escherichia coli* (STEC): from enterohaemorrhagic *E. coli* (EHEC) to related enteropathotypes. *FEMS Microbiol. Lett.* 363: 1-11
16. Bahrani-Bougeot FK *et al.* (2009). Enteropathogenic infections. In: Encyclopedia of Microbiology. Third edition. Ed. Schaechter M, Academic Press, Elsevier, Oxford (UK)
17. Lister SA & Barrow P (2008). *Enterobacteriaceae*. In: Poultry diseases, sixth edition, Ed. Pattison M *et al.*, Elsevier Ltd, Amsterdam
18. Johnson TJ *et al.* (2007). The genome sequence of avian pathogenic *Escherichia coli* strain O1:K1:H7 shares strong similarities with human extraintestinal pathogenic *E. coli* genomes. *J. Bacteriol.* 189: 3228-3236
19. Dziva F & Stevens MP (2008). Colibacillosis in poultry: unravelling the molecular basis of virulence of avian pathogenic *Escherichia coli* in their natural hosts. *Avian Pathol.* 37: 355-366
20. McKenna M (2013). The last resort. *Nature* 499: 394-396
21. Bryce A *et al.* (2016). Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 352: i939
22. CDC (2014). Mission critical: preventing antibiotic resistance [www.cdc.gov/features/antibioticresistance/index.html](http://www.cdc.gov/features/antibioticresistance/index.html) (bezoekt: 25 augustus 2017)
23. Nataro JP & Kaper JB (1998). Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 11:142-201
24. Scheutz F *et al.* (2012). Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. *J. Clin. Mic.* 50: 2951-2963
25. Calderwood SB *et al.* (1996). Proposed new nomenclature for SLT (VT) family. *ASM News* 62: 118-19
26. O'Brien AD *et al.* (1994). A proposal for rationalization of the *Escherichia coli* cytotoxins. In: Recent advances in verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infections, Elsevier Science, B.V., Amsterdam, Netherlands
27. Majowicz SE *et al.* (2014). Global Incidence of human Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections and deaths: A systematic review and knowledge synthesis. *Foodborne Pathog. Dis.* 11: 447-455
28. The HC *et al.* (2016). The genomic signatures of *Shigella* evolution, adaptation and geographical spread. *Nat. Rev. Microbiol.* 14: 235-250
29. Hazen TH *et al.* (2016). Investigating the relatedness of enteroinvasive *Escherichia coli* to other *E. coli* and *Shigella* isolates by using comparative genomics. *Inf. Imm.* 84: 2362-2371
30. Lan R *et al.* (2004). Molecular evolutionary relationships of enteroinvasive *Escherichia coli* and *Shigella* spp. *Inf. Imm.* 72: 5080-5088
31. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN). [www.bacterio.net/shigella.html](http://www.bacterio.net/shigella.html) (bezoekt: 25 augustus 2017)

32. Denamur E *et al.* (2010). Population genetics of pathogenic *E. coli*: In : Bacterial population genetics in infectious disease. Eds Robinson DA *et al.*, Wiley-Blackwell, Hoboken
33. Mead PS & Griffin PM (1998). *Escherichia coli* O157:H7. Lancet 352: 1207-1212
34. Scheutz F *et al.* (2013). Taxonomy meets public health: the case of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. Microbiol. Spectr. 2: doi: 10.1128/microbiolspec.EHEC-0019-2013
35. Beutin L (2006). Emerging enterohaemorrhagic *Escherichia coli*, causes and effects of the rise of a human pathogen. J. Vet. Med. B53: 299-305
36. Wang G *et al.* (2010). Prediction of pathogenicity islands in Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 using genomic barcodes. FEBS Lett. 584: 194-198
37. Riley LW *et al.* (1983). Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N. Engl. J. Med. 308: 681-685
38. Tarr PI *et al.* (2005). Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. Lancet 365: 1073-1086
39. Karmali MA *et al.* (1983). Sporadic cases of haemolytic uremic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. Lancet i:619-620
40. Bruszkiewicz E *et al.* (2011). Genome sequence analyses of two isolates from the recent *Escherichia coli* outbreak reveal the emergence of a new pathotype: Entero-Aggregative-Haemorrhagic *Escherichia coli* (EAHEC). Arch. Microbiol. 193: 883-891
41. Goldwater PN & Bettelheim KA (2012). Treatment of enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) infection and haemolytic uremic syndrome (HUS). BMC Med. 10: 12-20
42. COGEM (2016). Advies classificatie en inschaling van werkzaamheden met genetisch gemodificeerd aviair pathogene *Escherichia coli*. COGEM advies CGM/161109-02