



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

De link tussen **extra-intestinale** infecties en voedsel

Een literatuurstudie

De link tussen extra-intestinale infecties en voedsel

Een literatuurstudie

RIVM-rapport 2023-0420

Colofon

© RIVM 2023

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van zijn producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2023-0420

I.H.M. Friesema (auteur), RIVM
A.F. Schoffelen (auteur), RIVM
O. van den Berg (auteur), RIVM
E. Franz (auteur), RIVM

Contact:

Ingrid H.M. Friesema
Enterale, Vector-overdraagbare en Zoönotische infecties
Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten
ingrid.friesema@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit in het kader van Programma 9, Risicoinschatting en -beoordeling ter ondersteuning van Toezicht, deelvraag Extra-intestinale infecties (indirect) via voedsel

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

De link tussen extra-intestinale infecties en voedsel

Een literatuurstudie

Extra-intestinale infecties zijn infecties die buiten de darmen ontstaan, vooral in urinewegen en de bloedbaan. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat extra-intestinale infecties door voedsel kunnen worden veroorzaakt. Een infectie kan dan ontstaan doordat bacteriën uit de ontlasting in de urinewegen terechtkomen.

Het RIVM zocht daarom in de wetenschappelijke literatuur of er een verband is. Daar zijn aanwijzingen voor, maar er is geen hard bewijs dat voedsel een directe oorzaak van deze infecties is.

Voor dit onderzoek heeft het RIVM eerst gekeken welke ziekteverwekkers in Nederland het vaakst urineweginfecties en bloedbaaninfecties veroorzaken. De extra-intestinale pathogene *E. coli* (ExPEC) bacterie blijkt de belangrijkste ziekteverwekker te zijn van deze twee soorten infecties. In de wetenschappelijke literatuur is daarom vooral gezocht naar een verband tussen infecties door deze bacterie en voedsel.

Het blijkt moeilijk te zijn om aan te tonen of bacteriën die urineweginfecties veroorzaken, uit voedsel komen. Daarvoor moet worden gekeken of de bacteriestam bij de mens hetzelfde is als in voedsel of landbouwdieren. Daarna moet worden onderzocht of mensen daadwerkelijk dit voedselproduct hebben gegeten voordat ze een extra-intestinale infectie kregen. Het kost veel tijd en geld om dit soort onderzoek te doen.

Kernwoorden: Extra-intestinale infecties, urineweginfecties, bloedbaaninfecties, *Escherichia coli*, voedsel, landbouwhuisdieren

Synopsis

The link between extraintestinal infections and food

A literature study

Extraintestinal infections are infections that arise outside the intestines, especially in the urinary tract and bloodstream. There is increasing evidence that food can cause extraintestinal infections. An infection can then arise because bacteria from the faeces have entered the urinary tract.

RIVM has therefore searched the scientific literature to see whether there is a connection. There are indications of this, but there is no hard evidence that food is a direct cause of these infections.

For this study, RIVM first looked into which pathogens most often cause urinary tract infections and bloodstream infections in the Netherlands. Extraintestinal pathogenic *E. coli* (ExPEC) appears to be the most important pathogen for these two infections. Therefore, RIVM primarily searched the scientific literature for a link between infections caused by ExPEC and food.

It appears to be difficult to demonstrate whether bacteria that cause urinary tract infections come from food. To do this, it must be checked whether the bacterial strain found in humans is the same as in food or agricultural animals. It then needs to be investigated whether people actually ate this food product before developing an extra-intestinal infection. This kind of research takes a lot of time and money.

Keywords: Extraintestinal infections, urinary tract infections, bloodstream infections, *Escherichia coli*, food, farm animals

Inhoudsopgave

Samenvatting – 9

1 **Introductie – 11**

2 **Methode – 13**

3.1 ISIS-AR – 13

3.2 Literatuurstudie – 13

3 **Resultaten – 15**

3.3 Extra-intestinale infecties in Nederland – 15

3.4 Extra-intestinale infecties in relatie tot voedsel – 17

4 **Discussie – 21**

Dankwoord – 23

Literatuurlijst – 25

Afkortingen – 29

Bijlage Zoekstrategie literatuursearch – 31

Samenvatting

Voedselgerelateerde infectieziekten leiden wereldwijd tot een aanzienlijke ziektelast. De focus ligt daarbij op gastro-intestinale ziekteverwekkers. Echter, er zijn steeds meer aanwijzingen dat ook extra-intestinale infecties, vooral urineweginfecties, afkomstig kunnen zijn van voedsel.

Om hier een beeld van te krijgen is eerst gekeken welke pathogenen in Nederland leiden tot urineweg- en bloedbaaninfecties. Hiervoor is data over de jaren 2019 en 2020 opgevraagd bij het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie (ISIS-AR). Deze data bestonden uit de aantallen positieve kweken per pathogeen voor urinekweken, bloedkweken en urine- en bloedkweken binnen een vaste periode. *Escherichia coli* bleek daarbij de belangrijkste ziekteverwekker voor urineweginfecties (48-49%), bloedbaaninfecties (30-33%) en binnen het betreffende jaar zowel een urineweg- als een bloedbaaninfectie (55-58%). Andere ziekteverwekkers, zoals *Klebsiella pneumoniae* en *Enterococcus faecalis*, werden beduidend minder vaak gedetecteerd.

Om vast te kunnen stellen of er een associatie tussen extra-intestinale infecties en voedsel bestaat, is een literatuurstudie uitgevoerd. Daarbij is gekeken naar artikelen over infecties door extra-intestinale pathogene *E. coli* (ExPEC) in relatie tot voedsel, gepubliceerd in de periode 2010-februari 2023. Naast de mens vormen dieren een reservoir voor deze bacterie. Pluimvee, met als transmissieroute voornamelijk consumptie van vlees, lijkt daarbij de belangrijkste potentiële bron. Dit is echter gebaseerd op indirecte aanwijzingen zoals genetische overeenkomsten, waaronder vergelijkbare genomen, virulentiegenen en antimicrobiële resistentieprofielen.

Onder andere de variabele incubatieperiode van extra-intestinale pathogenen, doordat deze voor onbepaalde tijd in de darmen kunnen leven zonder ziekte te veroorzaken, bemoeilijkt het aantonen van een relatie met voedsel. Hoewel soortgelijke (populaties van) stammen in dieren en mensen lijken voor te komen is er geen kwantitatief bewijs van transmissie van ExPEC via voedsel en urineweginfecties met voedsel als directe bron. Mogelijkheden om de relatie tussen voedsel en extra-intestinale infecties aan te tonen, zijn het detecteren van een (vrijwel) identieke stam in patiënten en voedsel of (landbouwhuis)dieren en het aantonen van een epidemiologische link tussen consumptie van specifieke (besmette) voedselproducten en extra-intestinale infecties.

1 Introductie

Voedselgerelateerde infectieziekten leiden wereldwijd tot een aanzienlijke ziektelast. De nadruk hierbij ligt meestal op gastro-intestinale ziekteverwekkers. Minder aandacht is er voor extra-intestinale infecties, zoals listeriose (onder andere meningitis en sepsis) en hepatitis A en E. Echter, er zijn steeds meer aanwijzingen dat ook andere extra-intestinale infecties, met name urineweginfecties, mogelijk verband houden met voedsel [1-3]. Een voorbeeld van een bacterie die zowel gastro-intestinale als urineweginfecties kan veroorzaken is *Escherichia coli*. Echter, de *E. coli*-stammen die geassocieerd zijn met urineweginfecties zijn fylogenetisch en epidemiologisch afwijkend ten opzichte van de andere *E. coli*-stammen [4, 5]. Deze extra-intestinale pathogene *E. coli*'s (ExPEC) veroorzaken in de darmen meestal geen problemen, maar kunnen daarbuiten infecties veroorzaken in weefsels en organen, met name urineweginfecties (UPEC – uropathogene *E. coli*), waarbij virulentiegenen een belangrijke rol spelen [2, 6].

Ook antimicrobiële resistentie vormt een mondiale bedreiging voor de volksgezondheid en de voedselveiligheid. Antimicrobieel resistente ExPEC die zich in verschillende reservoirs bevinden, bieden mogelijkheden tot de dynamische verspreiding tussen dieren, mensen en het milieu [3]. Transmissie van ExPEC van dieren naar mensen kan via verschillende routes lopen, waaronder via consumptie van besmet voedsel (bijvoorbeeld via mest of irrigatiewater) en vlees [7].

In dit rapport worden twee punten uitgewerkt. Allereerst wordt bekeken welke pathogenen in Nederland het vaakst gezien worden bij urineweg- en bloedbaaninfecties. Ten tweede is een literatuurstudie uitgevoerd om na te gaan of er bewijs is voor een verband tussen landbouwhuisdieren en voedsel en extra-intestinale infecties en op welk bewijs dat dan is gebaseerd.

2 Methode

2.1 ISIS-AR

Sinds 2008 worden data over antibioticaresistentie verzameld binnen het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie (ISIS-AR). De gegevens zijn afkomstig van medische microbiologische laboratoria die gepseudonimiseerd aan het RIVM worden verstrekt. Deze deelnemende laboratoria representeren ongeveer 80% van de ziekenhuizen (maart 2021). In ISIS-AR wordt informatie verzameld over alle positieve bacteriële kweken met uitslagen voor fenotypische testen voor antibioticaresistentie, die binnen de routinematige werkzaamheden van een laboratorium worden uitgevoerd.

Om een beeld te krijgen van de pathogenen die in Nederland leiden tot urineweg- en bloedbaaninfecties is data opgevraagd bij ISIS-AR. Deze data bestonden uit de aantallen positieve kweken per pathogeen voor urinekweken en bloedkweken. Omdat een bloedbaaninfectie vaak het gevolg kan zijn van een urineweginfectie, is ook gekeken naar personen met zowel een urine- als bloedkweek met dezelfde verwekker binnen een jaar. Dit is voor de jaren 2019 en 2022 opgevraagd; 2020 en 2021 zijn uitgesloten vanwege mogelijke verstoringen in incidentiecijfers en aanvraaggedrag als gevolg van de COVID-19-pandemie en de bijbehorende maatregelen gedurende deze twee jaren. Verder werd nog een opsplitsing gemaakt naar drie leeftijdsgroepen: 1-17 jaar, 18-64 jaar en 65+; 0-jarigen werden uitgesloten aangezien zij een ander voedselconsumptiepatroon hebben. In geval een persoon meerdere urine- of bloedkweken met eenzelfde pathogeen binnen het betreffende jaar had, werd alleen de eerste urine- of bloedkweek meegenomen in het overzicht. Eventuele positieve kweken die afgenomen waren in het kader van een screening zijn niet meegenomen. Er is geen selectie gemaakt op of onderscheid gemaakt naar aanvrager van de kweek (ziekenhuis, polikliniek, huisarts, instelling). In de analyse van de bloedkweken zijn de kweken positief voor coagulase-negatieve staphylokokken geëxcludeerd omdat deze bevinding voor het merendeel berust op contaminatie van de bloedkweek en in die gevallen is er dus niet sprake van een daadwerkelijke bloedbaaninfectie.

2.2 Literatuurstudie

Om een mogelijke associatie tussen extra-intestinale infecties en voedsel te onderzoeken en de sterkte van deze associatie te bepalen, is een zoekstrategie ontwikkeld met de volgende overwegingen: kan de bacterie ziekte veroorzaken bij mensen, is de bacterie aangetroffen in (consumptie)dieren of voedsel, en komen de bacteriestammen die zijn gevonden in dieren/voedsel overeen met die bij mensen.

In eerste instantie is gezocht naar artikelen over infecties door ExPEC in relatie tot voedsel, gepubliceerd in de periode 2010-februari 2023. Daarbij is ook gekeken naar synoniemen en smallere en bredere termen. Bij pluimvee wordt bijvoorbeeld ExPEC meestal aangeduid met APEC (avian pathogene *E. coli*) als het ziekte bij de dieren kan

veroorzaken of AFEC (avian fecal *E. coli*) als commensale *E. coli*. De uitgevoerde zoekstrategie staat vermeld in Bijlage Zoekstrategie literatuursearch.

De screening van de publicaties op basis van titel en samenvatting is uitgevoerd in Cadima [8, 9], een open-access online tool voor het uitvoeren van systematische reviews. Twee onderzoekers hebben alle publicaties beoordeeld op basis van vooraf gedefinieerde criteria. Deze criteria vereisten dat de artikelen, inclusief reviews, specifiek gericht waren op UPEC/ExPEC/APEC/AFEC en originele onderzoeksgegevens bevatten waarbij de relatie tussen voedsel en/of dieren en UPEC/ExPEC bij mensen werd onderzocht. De eerste 10% van de artikelen is door beiden beoordeeld, waarna discrepanties in de uitkomst zijn besproken om tot een eenduidige beoordeling van de artikelen te komen. De artikelen die door de eerste screening kwamen zijn vervolgens op de hoofdtekst gescreend op basis van dezelfde criteria om te bepalen welke artikelen actuele informatie konden verschaffen.

Voor de, na ExPEC, relatief vaak voorkomende extra-intestinale pathogenen is een snelle literatuursearch gedaan op basis van dezelfde zoektermen.

3 Resultaten

3.1 Extra-intestinale infecties in Nederland

Urinekweken

In 2019 en 2022 werden er respectievelijk 349.445 en 384.987 urinekweken geregistreerd door respectievelijk 43 en 41 laboratoria. Uit bijna de helft (48-49%) van de kweken kwam een *Escherichia coli* (zie tabel 1). De overige ziekteverwekkers werden in minder dan 10% van de urinekweken aangetroffen, met als belangrijkste *Klebsiella pneumoniae* (8%), *Enterococcus faecalis* (7-8%), *Proteus mirabilis* (5-6%) en *Streptococcus agalactiae* (4%).

Tabel 1 Top 5 bacteriën aangetroffen in urinekweken, 2019/2022

	2019	2022
<i>Escherichia coli</i>	49,4%	47,7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,8%	8,0%
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,2%	7,7%
<i>Proteus mirabilis</i>	5,9%	5,3%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,8%	3,5%

De urinekweken zijn vervolgens opgesplitst naar leeftijd, waarbij 5-6% van de kweken afkomstig was van 1-17-jarigen, 29-30% van 18-64-jarigen en 64-66% van 65-jarigen en ouder. In alle leeftijdsgroepen is *E.coli* de belangrijkste verwekker (zie tabel 2a t/m 2c).

Tabel 2a Top 3 bacteriën aangetroffen in urinekweken bij 1-17-jarigen, 2019/2022

	2019	2022
<i>Escherichia coli</i>	67,3%	64,6%
<i>Enterococcus faecalis</i>	6,6%	7,6%
<i>Proteus mirabilis</i>	4,8%	4,6%

Tabel 2b Top 3 bacteriën aangetroffen in urinekweken bij 18-64-jarigen, 2019/2022

	2019	2022
<i>Escherichia coli</i>	55,0%	54,2%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7,2%	6,7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,4%	6,7%

Tabel 2c Top 3 bacteriën aangetroffen in urinekweken bij 65+-jarigen, 2019/2022

	2019	2022
<i>Escherichia coli</i>	45,2%	43,6%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,9%	9,0%
<i>Enterococcus faecalis</i>	7,7%	8,3%

Bloedkweken

In 2019 en 2022 werden er respectievelijk 24.945 en 24.652 bloedkweken geregistreerd. In 30-33% van de kweken werd een *Escherichia coli* gedetecteerd (zie tabel 3). De overige ziekteverwekkers werden beduidend minder vaak aangetroffen, met als belangrijkste *Staphylococcus aureus* (14-15%), *Streptococcus pneumoniae* (6-7%), *Klebsiella pneumoniae* (6%) en *Enterococcus faecalis* (4-5%).

Tabel 3 Top 5 bacteriën aangetroffen in bloedkweken, 2019/2022

	2019	2022
<i>Escherichia coli</i>	32,8%	30,1%
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,9%	14,8%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,7%	6,3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,4%	5,8%
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,3%	4,8%

De bloedkweken zijn vervolgens opgesplitst naar leeftijd, waarbij 2-3% van de kweken afkomstig was van 1-17-jarigen, 27% van 18-64-jarigen en 70-71% van 65-jarigen en ouder. Het aantal kweken voor 1-17-jarigen is met 473 (2019) en 668 (2022) relatief laag. *Staphylococcus aureus* is binnen deze groep de belangrijkste verwekker (20-23%), met *E.coli* in 2019 op de tweede plek (9%) en op de vierde plek in 2022 (7%). In de twee andere leeftijdsgroepen blijft *E.coli* de belangrijkste verwekker (zie tabel 4a-b).

Tabel 4a Top 3 bacteriën aangetroffen in bloedkweken bij 18-64-jarigen, 2019/2022

	2019	2022
<i>Escherichia coli</i>	27,9%	24,4%
<i>Staphylococcus aureus</i>	15,5%	16,4%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7,8%	8,1%

Tabel 4b Top 3 bacteriën aangetroffen in bloedkweken bij 65+-jarigen, 2019/2022

	2019	2022
<i>Escherichia coli</i>	35,2%	33,1%
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,1%	14,0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,8%	6,2%

Urine- en bloedkweek

In 2019 en 2022 werden er voor respectievelijk 5.890 en 5.395 personen in het betreffende jaar zowel een urinekweek als een bloedkweek met dezelfde verwekker geregistreerd. In 55-58% van deze gevallen werd een *Escherichia coli* gedetecteerd (zie tabel 5). De overige ziekteverwekkers werden beduidend minder vaak aangetroffen, met als belangrijkste *Klebsiella pneumoniae* (9-10%), *Staphylococcus aureus* (7-8%), *Proteus mirabilis* (4-5%), en *Enterococcus faecalis* (5%).

Tabel 5 Top 5 bacteriën aangetroffen in zowel urine- als bloedkweek binnen een jaar, 2019/2022

	2019	2022
<i>Escherichia coli</i>	57,5%	54,5%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9,1%	9,5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,9%	7,8%
<i>Proteus mirabilis</i>	5,4%	4,4%
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,5%	5,0%

Vervolgens is opnieuw opgesplitst naar leeftijd, waarbij 22% van de gecombineerde urine- en bloedkweken was gevonden bij 18-64-jarigen en 77-78% bij 65-jarigen en ouder. Het aantal kweken voor 1-17-jarigen is te laag met 22 (2019) en 18 (2022) om uitspraken over te kunnen doen. In de twee andere leeftijdsgroepen blijft *E.coli* de belangrijkste verwekker (zie tabel 6a-b).

Tabel 6a Top 3 bacteriën aangetroffen in zowel urine- als bloedkweek binnen een jaar bij 18-64-jarigen, 2019/2022

	2019	2022
<i>Escherichia coli</i>	60,5%	56,1%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7,6%	10,3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,5%	8,9%

Tabel 6b Top 3 bacteriën aangetroffen in zowel urine- als bloedkweek binnen een jaar bij 65+-jarigen, 2019/2022

	2019	2022
<i>Escherichia coli</i>	56,6%	54,0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9,5%	9,3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,7%	7,5%

3.2 Extra-intestinale infecties in relatie tot voedsel

Extra-intestinale pathogene Escherichia coli (ExPEC)

E. coli's die buiten de darmen, zoals in bloed en urine, worden aangetroffen en daar ziekte veroorzaken worden aangeduid als extra-intestinale pathogene *E. coli*. Aangezien ExPEC veruit de meeste urineweg- en bloedbaaninfecties veroorzaken, is in de literatuur vooral gezocht naar de relatie tussen voedsel en ExPEC. De zoekstrategie leverde 487 unieke artikelen op. Na screening op basis van titel en abstract bleven 106 artikelen over. In de vervolgstap, waarbij de gehele tekst is bekeken, viel op dat meerdere actuele en grondige reviews over dit onderwerp zijn gepubliceerd. Daarop is besloten om ons vooral te richten op de informatie samengevat in deze reviews, met waar nodig aangevuld met informatie uit specifieke studies.

ExPEC wordt doorgaans gedefinieerd op basis van de aanwezigheid van bepaalde virulentiegenen of, indien het isolaat afkomstig is uit een klinisch monster, genomen in relatie tot een extra-intestinale infectie [6]. Fylogenetisch gezien behoren ExPEC-stammen meestal tot de B2- en D-groepen, terwijl commensale *E. coli*-stammen doorgaans tot A- en BI-groepen behoren [6]. Reservoirs voor ExPEC zijn onder andere mensen, dieren voor de voedselproductie, vleesproducten en rioolwater

[3]. Transmissie van ExPEC kan van dier naar mens, maar ook van mens naar dier verlopen. Daarnaast kunnen beide via besmette landbouwproducten, water en aarde, en kruiscontaminatie geïnfecteerd raken [3]. De mens lijkt daarbij een belangrijk reservoir, al lijkt dit sequencetype afhankelijk te zijn [10]. Een uitbraak biedt meer mogelijkheden tot het vinden van een bron, aangezien meer mensen onderzocht en bevraagd kunnen worden met betrekking tot een mogelijke bron dan in geval van een individuele patiënt. Hoewel er weinig gepubliceerd is over ExPEC infecties in relatie tot uitbraken, is er wel een aantal beschreven [6, 11, 12]. Dit laat zien dat ExPEC zich binnen de algemene bevolking kan verspreiden. Echter, in geen van de uitbraken kon de bron geïdentificeerd worden.

Het belangrijkste dierreservoir van ExPEC is pluimvee, maar ook varkens en runderen vormen een reservoir [3, 10]. In pluimvee, met name kippen, veroorzaakt de kip-gerelateerde ExPEC - APEC (avian pathogenic *E. coli*)- "colibacillose", wat leidt tot grote ziektelast en economische verliezen [7, 13]. APEC en humane ExPEC vertonen veel genetische overeenkomsten, zoals vergelijkbare genomen, virulentiegenen en antimicrobiële resistentieprofielen [3, 5, 10, 14, 15]. Er komen steeds meer aanwijzingen dat APEC en ExPEC stammen een vergelijkbare clonale achtergrond delen. Whole-genome-sequencing van APEC en humane ExPEC stammen lieten een overeenkomst in sequentie van meer dan 95% zien [16]. Overeenkomsten tussen APEC en humane ExPEC stammen worden vooral gezien binnen fylogenetische groep B2 en serogroepen O1, O2 en O18 [3]. Meer specifiek, APEC stam O1: K1: H7 is zeer vergelijkbaar met humane uropathogene *E. coli* (UPEC). Maar ook verschillende *E. coli* O25: H4: ST131, O11/O17/O77:K52:H18-D-ST69 en O1/O2/O18:K1:H7-B2-ST95, en algemeen lineages ST131, ST69, ST394, ST95, ST10, ST117, ST168, ST23 zijn bij pluimvee of in kippenvlees aangetoond, die alle extra-intestinale infecties kunnen veroorzaken bij zowel pluimvee als mensen [3, 10, 14]. Deze lineages betreffen daarbij regelmatig ESBL- of AmpC-producerende *E. coli*'s. Het percentage vleesproducten dat besmet is, lijkt daarbij ook aanzienlijk [5, 14]. Aan de andere kant lijken eieren (vrijwel) geen risico te vormen voor de humane gezondheid. De lage prevalentie van ExPEC in eieren is mogelijk een gevolg van het wasproces waarbij de meeste *E. coli*'s worden verwijderd en alleen degene die bestand waren tegen het wasproces achterblijven wat mogelijk de niet-ExPEC's zijn [5]. In verschillende diermodellen en urinemodellen van humane urineweginfecties is aangetoond dat de kip- en ei-gerelateerde ExPEC een verscheidenheid aan infecties kan veroorzaken [3, 5, 17, 18].

Enkele studies hebben ExPEC aangetoond op varkensboerderijen, bij varkens en in varkensvleesproducten, die ook overeenkomsten vertoonden met humane ExPEC [3, 5, 11]. Het ging daarbij onder andere om ST131, ST10 en O11/O17/O77: K52: H18-DST69 [3, 5, 14]. In een case-controle studie in Canada werd een mogelijke associatie tussen regelmatige consumptie van varkensvlees en sommige type urineweginfecties bij vrouwen gezien [19]. Echter, de rol van varkens binnen het one-health concept wordt lager ingeschat dan van pluimvee, onder andere door lagere besmettingen van het vlees en over het algemeen minder virulentiegenen in isolaten afkomstig van varkens(vlees) [5].

ExPEC kan mastitis bij runderen veroorzaken, maar de prevalentie van ExPEC bij rundvee is erg laag en wordt daardoor zelden in verband gebracht met humane ExPEC [3, 5]. ExPEC is aangetroffen op rundvlees, maar meestal in lage prevalenties [5, 11]. Er is bijvoorbeeld een O11/O17/O77: K52: H18-DST69 gevonden in een koe [20]. Er is nog weinig bekend over de mogelijke rol van (rauwe) melk in de transmissie van ExPEC in het geval van mastitis. Alleen in studies in Zuid-Amerika is het sporadisch aangetoond [5].

Het risico op transmissie via groente en fruit lijkt laag te zijn. Dit is gebaseerd op slechts enkele studies, waardoor de bewijslast erg laag is [5, 21, 22]. Echter, een groot deel van de ExPEC isolaten gevonden in een Indiase studie was resistent voor meerdere antibiotica en 100% was resistent voor colistine [22].

Andere verwekkers

Hoewel ExPEC de meest voorkomende veroorzaker is van extra-intestinale infecties in Nederland, is in de literatuur ook gezocht naar de mogelijke associatie met voedsel voor de drie pathogenen die daarna het vaakst gezien werden.

Klebsiella pneumoniae wordt vooral gezien als een commensaal die door zijn algemeen voorkomen in de omgeving regelmatig in de darmen van de mens terecht kan komen [18]. In het geval dat de bacterie vanuit de darm in het lichaam terecht weet te komen, kan het ernstige infecties veroorzaken. Deze infecties worden vaak geassocieerd met de gezondheidszorg ('ziekenhuisinfecties'), maar een groot deel van deze extra-intestinale infecties worden buiten de gezondheidszorg opgelopen. Er is een case-report uit 1998 waarbij een man ziek was geworden na het eten van een hamburger. Kweken van bloed en de hamburger leverden *Escherichia coli* en *Klebsiella pneumoniae* op die identiek waren wat betreft medicijngevoeligheid, plasmideprofiel en toxinegenen [18, 23]. Een ziekenhuisuitbraak in Spanje in 2008 met *K. pneumoniae* werd toegeschreven aan voedsel [24]. Patiënten verspreid over alle afdelingen droegen de bacterie of werden ziek, vaak al kort na opname. Opvallende kenmerken van de uitbraak waren dat het zorgpersoneel en oppervlakken op de afdelingen negatief waren, terwijl een deel van het keukenpersoneel en keukenoppervlakken wel positief testten. Echter, uit het onderzoek is geen specifiek voedselproduct gekomen. In een studie waar klinische isolaten met behulp van WGS fylogenetische analyses vergeleken werden met isolaten uit kippen-, kalkoen- en varkensvlees, werden aan elkaar gerelateerde ST14, ST76, ST188 en ST111 in beide groepen gevonden [25].

Enterococcus faecalis is, naast in klinische isolaten, ook gevonden in pluimvee/kippen, varkens, runderen, honden en vliegen [26-28]. Het blijft echter onduidelijk of voedsel een transmissieroute vormt voor deze bacterie. In een studie naar linezolid-resistente bacteriën in rauw vlees voedsel voor huisdieren werd onder andere *Enterococcus faecalis* aangetroffen [29]. Een andere studie vond vergelijkbare resultaten in vlees bijproducten die naar honden gingen [30]. Voedsel is hierbij dus wel een transmissieroute, maar naar de honden; mensen kunnen vervolgens via contact met de honden of tijdens het voeren besmet raken.

Een studie in Brazilië heeft gekeken naar de relatie tussen *Proteus mirabilis* uit kippen-, rund- en varkensvlees, en in klinische isolaten van urineweginfecties [31]. Er werden grote overeenkomsten gevonden tussen isolaten uit kippen en van urineweginfecties, vooral in het geval van ESBL-isolaten. De betreffende auteurs concluderen dat met *Proteus mirabilis* besmet kippenvlees een bron van urineweginfecties kan zijn.

4 Discussie

Urineweginfecties zijn de meest voorkomende bacteriële infecties, en worden voornamelijk veroorzaakt door ExPEC. ExPEC kan in de darmen voorkomen zonder ziekte te veroorzaken [2, 6]. Als de bacterie in de blaas terecht komt, kan dit leiden tot een urineweginfectie of verder migreren via het bloed leidend tot bijvoorbeeld sepsis. Echter, over hoe ExPEC in de darmen terecht komt, is minder bekend.

De mens lijkt een belangrijk reservoir voor ExPEC te zijn [10], maar een kwantitatieve waarde werd niet in de literatuur gevonden. Er is wel een attributiestudie uitgevoerd voor extended-spectrum β -lactamase-producerende *E. coli* (ESBL-EC) en plasmid-mediated AmpC-producerende *E. coli* (pAmpC-EC) [32]. Dragerschap van deze twee bacteriën werd voor 60,1% toegeschreven aan mens-op-mens transmissie in de algemene bevolking en 6,9% door secundaire transmissie vanuit hoog-risico groepen. De attributie van voedsel was 18,9%. Verder werd het aandeel van contact met dieren geschat op 7,9% voor huisdieren en 3,6% via landbouwhuisdieren, en de attributie van transmissie via het milieu (zwemmen in oppervlaktewater, wilde vogels) was 2,6%.

Naast de mens vormen dieren een reservoir voor ExPEC. Er zijn aanwijzingen dat sommige ExPEC-stammen tussen verschillende gastheren uitgewisseld kunnen worden. Het bewijs is daarbij gebaseerd op genetische overeenkomsten, zoals vergelijkbare genomen virulentiegenen en antimicrobiële resistentieprofielen. Pluimvee, vooral via de consumptie van gevogelte, lijkt daarbij de voornaamste potentiële bron te zijn op basis van de hoogste besmettingsgraad en genetische overeenkomsten met humane ExPEC, in vergelijking met varkens en runderen. De rol van eieren, rauwe melk(producten) en groente en fruit lijkt minimaal te zijn, al is het aantal studies hiernaar beperkt.

Over het algemeen betekent de mate van de gevonden overeenkomsten niet noodzakelijk dat het niet om afzonderlijke bacteriepopulaties per reservoir/gastheer zou kunnen gaan [2]. Daarnaast zegt het weinig over de mate van transmissie van het ene reservoir naar het andere, en over de richting van deze transmissie. Bij voedselgerelateerde infecties met allimentaire zoönosen is het duidelijk dat dieren het reservoir zijn en de transmissie van dier naar mens is, waarbij de mens een zogenaamd "dead-end host" is wat betekent dat het pathogeen zich niet voor lange tijd kan vestigen in de mens. Bij ExPEC zou dit anders kunnen zijn, omdat *E. coli* zowel in mensen als dieren een reservoir kan hebben. In potentie kunnen ExPEC stammen vanuit dieren via voedsel mensen koloniseren en op een moment een urineweginfectie veroorzaken.

Bij bronopsporing van uitbraken met voedselpathogenen wordt meestal een criterium gehanteerd van een maximale afwijking van vijf tot tien single nucleotide polymorphisms (SNP's) of allelen voordat gesproken wordt van een match tussen zieken en een voedselproduct. Echter, in sommige studies wordt nog steeds gesproken van een overeenkomst als de verschillen tussen ExPEC isolaten, zoals beschreven in het resultaten

hoofdstuk, meer dan 100 SNP's bedragen [6]. Bovendien bieden de andere overeenkomsten tussen de stammen verkregen uit verschillende gastheren, met name virulentiegenen, geen sterk bewijs. Deze virulentiegenen zijn belangrijk voor de overleving van ExPEC in extra-intestinale omgevingen [2].

Hoewel er uitbraken van ExPEC zijn beschreven waarbij er mogelijk een link naar voedsel was, is in geen van deze uitbraken de voedselbron ook daadwerkelijk bevestigd [6, 11, 12]. Daarnaast was er vaak sprake van incomplete dataverzameling en/of rapportage in de betreffende uitbraakonderzoeken, zoals over de daadwerkelijke duur van de uitbraak [12]. Singer [2] suggereert dat het waarschijnlijker is dat een nieuwe stam in de populatie werd geïntroduceerd via een puntbron, waarvan voedsel er een zou kunnen zijn, maar dat deze zich daarna verder verspreid heeft via mens-op-mens of omgeving-mens transmissie.

Het aantonen van voedsel als bron van een uitbraak van urineweginfecties is in de praktijk erg lastig. In de eerste plaats moet de uitbraak gedetecteerd worden, wat betekent dat er een centraal punt moet zijn waar de meldingen geregistreerd worden en verkregen isolaten vergeleken worden. Vervolgens wordt het uitvoeren van een uitbraakonderzoek, zoals bij gastro-intestinale uitbraken wordt gedaan, bemoeilijkt doordat de tijd die verstreken is tussen consumptie en urineweginfectie lastig te bepalen is [6]. Waar gastro-intestinale pathogenen een relatief vaste incubatieperiode kennen, is deze voor extra-intestinale pathogenen variabel doordat deze voor onbepaalde tijd in de darmen kunnen leven zonder ziekte te veroorzaken. Het is namelijk van vele factoren afhankelijk hoe lang de bacterie in de darm aanwezig is, voordat de kans zich voordoet om naar de blaas te migreren. Daardoor is het lastig om patiënten retrospectief te ondervragen over hun voedselconsumptie om het mogelijk besmette voedselproduct epidemiologisch te achterhalen.

Hoewel de biologische plausibiliteit van de transmissie van ExPEC via voedsel bestaat, is momenteel geen overtuigend bewijs in de wetenschappelijk literatuur te vinden. Een mogelijke aanpak om meer bewijs te verzamelen voor daadwerkelijke transmissie via voedsel zou het opzetten van een "one-health" database kunnen zijn. Dit zou inhouden dat ExPEC-stammen uit zowel klinische isolaten als uit (landbouwhuis)dieren en voedsel worden gesequenced en gezamenlijk geanalyseerd. Op basis van deze sequence-data kan het ontstaan van clusters worden gemonitord en verder onderzocht. Deze data kan ook gebruikt worden voor bronattributiestudies waarbij probabilistisch gekeken wordt wat de meest waarschijnlijke bron is van de humane stammen (op basis van typering). Daarbij moet echter niet vergeten worden dat de mens het belangrijkste reservoir is en er daarnaast nog andere transmissieroutes zijn, zoals via huisdieren [2, 3, 7, 10, 33].

Dankwoord

De auteurs willen Rob van Spronsen bedanken voor de hulp bij het opstellen van de zoekstrategie en het vervolgens uitvoeren van de literatuursearch voor het literatuuronderzoek zoals beschreven in dit rapport. Daarnaast danken zij Wieke Altorf-van der Kuil voor de extractie van de data uit ISIS-AR.

Literatuurlijst

1. Nordstrom L, Liu CM, Price LB. Foodborne urinary tract infections: a new paradigm for antimicrobial-resistant foodborne illness. *Front Microbiol.* 2013;4:29.
2. Singer RS. Urinary tract infections attributed to diverse ExPEC strains in food animals: Evidence and data gaps. *Frontiers in Microbiology.* 2015;6(FEB).
3. Meena PR, Priyanka P, Singh AP. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) reservoirs, and antibiotics resistance trends: a one-health surveillance for risk analysis from "farm-to-fork". *Lett Appl Microbiol.* 2023;76(1).
4. Poolman JT, Wacker M. Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*, a Common Human Pathogen: Challenges for Vaccine Development and Progress in the Field. *J Infect Dis.* 2016;213(1):6-13.
5. Wasiński B. Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* – threat connected with food-borne infections. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2019;26(4):532-7.
6. Manges AR. *Escherichia coli* and urinary tract infections: The role of poultry-meat. *Clinical Microbiology and Infection.* 2016;22(2):122-9.
7. Bélanger L, Garenaux A, Harel J, Boulianne M, Nadeau E, Dozois CM. *Escherichia coli* from animal reservoirs as a potential source of human extraintestinal pathogenic *E. coli*. *FEMS Immunology and Medical Microbiology.* 2011;62(1):1-10.
8. Kohl C, McIntosh EJ, Unger S, Haddaway NR, Kecke S, Schiemann J, Wilhelm R. Online tools supporting the conduct and reporting of systematic reviews and systematic maps: A case study on CADIMA and review of existing tools. *Environmental Evidence.* 2018;7:8.
9. Kohl C, McIntosh EJ, Unger S, Haddaway NR, Kecke S, Schiemann J, Wilhelm R. Correction to: Online tools supporting the conduct and reporting of systematic reviews and systematic maps: A case study on CADIMA and review of existing tools. *Environmental Evidence.* 2018;7:12.
10. Manges AR, Johnson JR. Reservoirs of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*. *Microbiology spectrum.* 2015;3(5).
11. Bergeron CR, Prussing C, Boerlin P, Daignault D, Dutil L, Reid-Smith RJ, et al. Chicken as reservoir for extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in Humans, Canada. *Emerging Infectious Diseases.* 2012;18(3):415-21.
12. George DB, Manges AR. A systematic review of outbreak and non-outbreak studies of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* causing community-acquired infections. *Epidemiology and Infection.* 2010;138(12):1679-90.
13. Ovi F, Zhang L, Nabors H, Jia L, Adhikari P. A compilation of virulence-associated genes that are frequently reported in avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) compared to other *E. coli*. *Journal of applied microbiology.* 2023.

14. Griffin PM, Manges AR, Johnson JR. Food-borne origins of escherichia coli causing extraintestinal infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(5):712-9.
15. Sarowska J, Olszak T, Jama-Kmieciak A, Frej-Madrzak M, Futoma-Koloch B, Gawel A, et al. Comparative Characteristics and Pathogenic Potential of Escherichia coli Isolates Originating from Poultry Farms, Retail Meat, and Human Urinary Tract Infection. *Life*. 2022;12(6).
16. Johnson TJ, Logue CM, Johnson JR, Kuskowski MA, Sherwood JS, Barnes HJ, et al. Associations between multidrug resistance, plasmid content, and virulence potential among extraintestinal pathogenic and commensal Escherichia coli from humans and poultry. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2012;9(1):37-46.
17. Mellata M, Johnson JR, Curtiss R. Escherichia coli isolates from commercial chicken meat and eggs cause sepsis, meningitis and urinary tract infection in rodent models of human infections. *Zoonoses and Public Health*. 2018;65(1):103-13.
18. Riley LW. Extraintestinal Foodborne Pathogens. *Annual review of food science and technology*. 2020;11:275-94.
19. Manges AR, Smith SP, Lau BJ, Nuval CJ, Eisenberg JN, Dietrich PS, Riley LW. Retail meat consumption and the acquisition of antimicrobial resistant Escherichia coli causing urinary tract infections: a case-control study. *Foodborne Pathog Dis*. 2007;4(4):419-31.
20. Ramchandani M, Manges AR, DebRoy C, Smith SP, Johnson JR, Riley LW. Possible animal origin of human-associated, multidrug-resistant, uropathogenic Escherichia coli. *Clin Infect Dis*. 2005;40(2):251-7.
21. Vincent C, Boerlin P, Daignault D, Dozois CM, Dutil L, Galanakis C, et al. Food reservoir for Escherichia coli causing urinary tract infections. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(1):88-95.
22. Priyanka P, Meena PR, Raj D, Rana A, Dhanokar A, Duggirala KS, Singh AP. Urinary tract infection and sepsis causing potential of multidrug-resistant Extraintestinal pathogenic E. coli isolated from plant-origin foods. *Int J Food Microbiol*. 2023;386.
23. Sabota JM, Hoppes WL, Ziegler JR, DuPont H, Mathewson J, Rutecki GW. A new variant of food poisoning: enteroinvasive Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli sepsis from a contaminated hamburger. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(1):118-9.
24. Calbo E, Freixas N, Xercavins M, Riera M, Nicolas C, Monistrol O, et al. Foodborne nosocomial outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing Klebsiella pneumoniae: epidemiology and control. *Clin Infect Dis*. 2011;52(6):743-9.
25. Davis GS, Waits K, Nordstrom L, Weaver B, Aziz M, Gauld L, et al. Intermingled Klebsiella pneumoniae Populations Between Retail Meats and Human Urinary Tract Infections. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):892-9.
26. Ha HTA, Nguyen PTL, Hung TTM, Tuan LA, Thuy BT, Lien THM, et al. Prevalence and Associated Factors of oprA-Positive-*Enterococcus faecalis* in Different Reservoirs around Farms in Vietnam. *Antibiotics*. 2023;12:954.

27. Lee YJ, Kim K, Lee YJ. Dissemination and characteristics of high-level erythromycin-resistant *Enterococcus faecalis* from bulk tank milk of dairy companies in Korea. *Can J Vet Res.* 2023;87(1):51-8.
28. Nuesch-Inderbinen M, Biggel M, Zurfluh K, Treier A, Stephan R. Faecal carriage of enterococci harbouring oxazolidinone resistance genes among healthy humans in the community in Switzerland. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(10):2779-83.
29. Nuesch-Inderbinen M, Heyvaert L, Treier A, Zurfluh K, Cernela N, Biggel M, Stephan R. High occurrence of *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, and *Vagococcus lutrae* harbouring oxazolidinone resistance genes in raw meat-based diets for companion animals – a public health issue, Switzerland, September 2018 to May 2020. *Eurosurveillance.* 2023;28(6):pii=2200496.
30. McDonnell S, Gutierrez M, Leonard FC, O'Brien T, Kearney P, Swan C, et al. A survey of food-borne and antimicrobial resistance-harboring bacteria in meat by-products from knackeries and associated equipment and kennels. *Irish Veterinary Journal.* 2022;75(9).
31. Sanches MS, Silva LC, Silva CRD, Montini VH, Oliva BHD, Guidone GHM, et al. Prevalence of Antimicrobial Resistance and Clonal Relationship in ESBL/AmpC-Producing *Proteus mirabilis* Isolated from Meat Products and Community-Acquired Urinary Tract Infection (UTI-CA) in Southern Brazil. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(2).
32. Mughini-Gras L, Dorado-Garcia A, van Duijkeren E, van den Bunt G, Dierikx CM, Bonten MJM, et al. Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing beta-lactam antibiotic resistance genes: a population-based modelling study. *Lancet Planet Health.* 2019;3(8):e357-e69.
33. Platell JL, Johnson JR, Cobbold RN, Trott DJ. Multidrug-resistant extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* of sequence type ST131 in animals and foods. *Vet Microbiol.* 2011;153(1-2):99-108.

Afkortingen

AFEC	avian fecal <i>Escherichia coli</i>
APEC	avian pathogene <i>Escherichia coli</i>
ESBL-EC	extended-spectrum β -lactamase-producerende <i>E. coli</i>
pAmpC-EC	plasmid-mediated AmpC-producerende <i>E. coli</i>
ExPEC	extra-intestinale pathogene <i>Escherichia coli</i>
ISIS-AR	Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem-Antibiotica Resistentie
SNP	single nucleotide polymorphism
UPEC	uropathogene <i>Escherichia coli</i>

Bijlage Zoekstrategie literatuursearch

Tabel B.1 Zoekstrategie naar artikelen over infecties door ExPEC in relatie tot voedsel.

No.	Query
#40	#39 NOT #23
#39	#37 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it) AND [2010-2023]/py
#38	#37 AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Review'/it)
#37	#30 OR #36
#36	#33 AND #34 AND #35
#35	('nutrition'/exp OR 'poultry'/exp OR 'gallus gallus'/exp) AND ('nutrition*':ti OR 'food*':ti OR 'feed*':ti OR 'diet*':ti OR 'meat*':ti OR 'poultry*':ti OR 'broiler*':ti OR 'avian*':ti OR 'chick*':ti)
#34	('infection'/exp OR 'outbreak'/exp OR 'inflammation'/exp OR 'virulence'/exp) AND ('infect*':ti OR 'inflam*':ti OR 'virulen*':ti OR 'sepsi*':ti OR 'seпти*':ti OR 'bacteremi*':ti OR 'septicem*':ti OR 'outbreak*':ti)
#33	(#31 OR #32) AND ('escherichia coli':ti OR 'e coli':ti)
#32	'uropathogenic escherichia coli'/exp OR 'uropathogenic escherichia coli':ti,ab OR 'upec':ti,ab OR 'uropathogenic e coli':ti,ab
#31	'extraintestinal pathogenic escherichia coli'/exp OR 'extraintestinal pathogenic escherichia coli':ti,ab OR 'extraintestinal pathogenic e coli':ti,ab OR 'expec':ti,ab OR 'avian pathogenic escherichia coli'/exp OR 'avian pathogenic escherichia coli':ti,ab OR 'avian pathogenic e coli':ti,ab OR 'appec':ti,ab OR 'afec':ti,ab OR 'avian fecal escherichia coli':ti,ab OR 'avian faecal escherichia coli':ti,ab OR 'avian fecal e coli':ti,ab OR 'avian faecal e coli':ti,ab
#30	#28 AND #29
#29	'nutrition'/exp/mj OR 'nutrition*':ti OR 'food*':ti OR 'feed*':ti OR 'diet*':ti OR 'meat*':ti OR 'poultry'/exp/mj OR 'poultry*':ti OR 'gallus gallus'/exp/mj OR 'broiler*':ti OR 'avian*':ti OR 'chick*':ti
#28	#26 AND #27
#27	'infection'/exp/mj OR 'infect*':ti OR 'inflammation'/exp/mj OR 'inflam*':ti OR 'virulence'/exp/mj OR 'virulen*':ti OR 'sepsi*':ti OR 'seпти*':ti OR 'bacteremi*':ti OR 'septicem*':ti OR 'outbreak'/exp/mj OR 'outbreak*':ti
#26	#24 OR #25
#25	'uropathogenic escherichia coli'/exp/mj OR 'uropathogenic escherichia coli':ti OR 'upec':ti OR 'uropathogenic e coli':ti
#24	'extraintestinal pathogenic escherichia coli'/exp/mj OR 'extraintestinal pathogenic escherichia coli':ti OR 'extraintestinal pathogenic e coli':ti OR 'expec':ti OR 'avian pathogenic escherichia coli'/exp/mj OR 'avian pathogenic escherichia coli':ti

No.	Query
	OR 'avian pathogenic e coli':ti OR apec:ti OR afec:ti OR 'avian fecal escherichia coli':ti OR 'avian faecal escherichia coli':ti OR 'avian fecal e coli':ti OR 'avian faecal e coli':ti
#23	(#8 OR #16 OR #21) AND [2010-2023]/py
#22	#8 OR #16 OR #21
#21	#20 AND 'Article'/it
#20	#15 AND (#17 OR #18 OR #19)
#19	'nutrition*':ti OR 'food*':ti OR 'feed*':ti OR 'diet*':ti
#18	'infect*':ti OR 'inflam*':ti OR 'sepsi*':ti OR 'septi*':ti OR 'bacteremi*':ti OR 'septicem*':ti OR 'outbreak*':ti
#17	'extraintestinal pathogenic escherichia coli':ti OR 'expec':ti OR 'uropathogenic escherichia coli':ti OR 'upec':ti
#16	#15 AND 'review'/it
#15	#13 AND #14
#14	'nutrition'/exp OR 'nutrition*':ti,ab OR 'food*':ti,ab OR 'feed*':ti,ab OR 'diet*':ti,ab
#13	#11 AND #12
#12	'infection'/exp OR 'infect*':ti,ab OR 'inflammation'/exp OR 'inflam*':ti,ab OR 'sepsi*':ti,ab OR 'septi*':ti,ab OR 'bacteremi*':ti,ab OR 'septicem*':ti,ab OR 'outbreak'/exp OR 'outbreak*':ti,ab
#11	#9 OR #10
#10	'uropathogenic escherichia coli'/exp OR 'uropathogenic escherichia coli':ti,ab OR 'upec':ti,ab
#9	'extraintestinal pathogenic escherichia coli'/exp OR 'extraintestinal pathogenic escherichia coli':ti,ab OR 'expec':ti,ab
#8	#7 AND ('Article'/it OR 'Review'/it)
#7	#5 AND #6
#6	'nutrition'/exp/mj OR 'nutrition*':ti OR 'food*':ti OR 'feed*':ti OR 'diet*':ti
#5	#3 AND #4
#4	'infection'/exp/mj OR 'infect*':ti OR 'inflammation'/exp/mj OR 'inflam*':ti OR 'sepsi*':ti OR 'septi*':ti OR 'bacteremi*':ti OR 'septicem*':ti OR 'outbreak'/exp/mj OR 'outbreak*':ti
#3	#1 OR #2
#2	'uropathogenic escherichia coli'/exp/mj OR 'uropathogenic escherichia coli':ti,ab OR 'upec':ti,ab
#1	'extraintestinal pathogenic escherichia coli'/exp/mj OR 'extraintestinal pathogenic escherichia coli':ti,ab OR 'expec':ti,ab

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

december 2023

De zorg voor morgen
begint vandaag