

Rapport:**(Risicobeoordeling van *foodborne* en diercontact *borne* zoonosen)****De overdracht van zoönose verwekkers door direct contact tussen mens en dier op de boerderij**Auteur: Dörte Döpfer⁽¹⁾

(1) Quantitative Veterinary Epidemiology Group

Divisie Infectieziekten

Animal Sciences Group of Wageningen UR

P.O. Box 65

8200 AB Lelystad

Projectnummer (ASG-WUR): 2032183000

Inhoud:**Afbakening****Strategie****I Inleiding****II.1 Informatie over het humane besmettingsrisico i.v.m. een contact met een commercieel bedrijf waar landbouwhuisdieren gehouden worden****II.2 De Nederlandse situatie****III Informatie over besmettingen opgelopen via voedsel, water en andere routes****IV Immuniteitsopbouw****V Dose respons informatie voor VTEC en Campylobacter****VI Conclusie****VII Referenties****Afbakening:**

Dit rapport geeft een beperkte samenvatting van de gepubliceerde informatie over het risico van het oplopen van een zoönotische infectie (Salmonella, Campylobacter en VTEC, met de nadruk op VTEC) na een bezoek en/of contact met een commerciële boerderij (dus geen kinderboerderij) en een samenvatting van informatie over de humane immuniteitsopbouw tegen deze verwekkers n.a.v. regelmatig contact met landbouwhuisdieren. Verder is er een poging gedaan om dosis-respons relaties voor de drie zoönose verwekkers in de bestaande literatuur op te sporen en samen te vatten.

Strategie:

Het project zal op grond van de beschikbare gegevens uit de literatuur en openbare bestanden aangevuld met informatie uit Nederlandse bronnen (rapporten van de Keuringsdienst voor Waren en het Infectieziektebulletin van het RIVM) een beperkte inventarisatie maken voor de 3 genoemde kiemen. De informatie is gebundeld met het oog op de voorbereiding en uitvoering van een risico assessment over het risico voor het oplopen van een zoönose ten gevolg van een direct contact met landbouwhuisdieren bedrijven. Adviezen over interventies gericht op het verkleinen van het besmettingsniveau

op de bedrijven zijn geen onderdeel van het huidige project, maar zullen mogelijk in 2006 uitgewerkt worden.

I Inleiding

Humane infecties met *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* en verotoxine vormende *Escherichia coli* (VTEC) kunnen een gevolg zijn van direct contact met dieren (hobbymatig of beroepsmatig), contact met besmet water, via de mens-op-mens route en via consumptie van besmet voedsel (Milne et al. 1999). Uit brononderzoek (gegevens uit CARMA project, uit case-control study van het RIVM en onderzoek van de VWA op kinderboerderijen) blijkt dat direct contact tussen mens en dier een belangrijke infectieroute is voor *Salmonella*, *Campylobacter* en verotoxine-producerende *E. coli*. Het wordt verondersteld dat deze route qua belang niet onder lijkt te doen aan de route van voedsel.

Deze desktopstudie heeft als doel om gegevens te verzamelen voor de inschatting van het risico voor het oplopen van VTEC, *Campylobacter* en *Salmonella* infecties via het direct mens-dier contact n.a.v. een contact met een commercieel bedrijf waar landbouwhuisdieren gehouden worden. Hierbij wordt geen rekening met kinderboerderijen gehouden omdat deze onderwerp van de RIVM studie zijn geweest. Verder wordt er een samenvatting gegeven van de beschikbare informatie over het opbouwen van de humane immuniteit tegen dergelijke infecties ten gevolge van de regelmatige blootstelling aan landbouwhuisdieren. Ook de informatie over infectiedosis en een dosis respons relatie die nodig zijn voor een besmetting bij de mens worden samengevat.

De afstemming van het ASG-WUR deel van deze studie met het RIVM (Eric Evers en zijn projectteam over kennisvraag V/330080/03/AC zoals die door Mw. Toorop (VWS/Directie VGP) bij het RIVM is neergelegd) heeft plaatsgevonden. Hierdoor is de afbakening ontstaan die aan het huidige rapport ten grondslag ligt. Informatie over het risico voor het oplopen van een *Campylobacter* of *Salmonella* infectie tijdens een dergelijke contact wordt vermeld als deze in de literatuur ter beschikking staat, maar het zwaartepunt van dit literatuuroverzicht ligt bij VTEC en herkauwers als voorbereiding op een toekomstig risico assessment.

II.1 Informatie over het humane besmettingsrisico i.v.m. een contact met een commercieel bedrijf waar landbouwhuisdieren gehouden worden

Een besmetting met VTEC O157 is vaak geassocieerd met het contact met landbouwhuisdieren en er zijn publicaties met kwantitatieve schattingen voor dit risico op deze zoonose; hierbij wordt "risico" als kwantitatieve inschatting van de samenhang tussen factoren aangezien:

- Waser et al. 2004: kinderen die in contact met landbouwhuisdieren komen hebben thuis een hoger niveau van endotoxine concentratie terwijl dit feit onafhankelijk is van de afkomst van een boerderij of een andere thuisomgeving (kind helpt in de stallen 1 maal per week OR: 1.3 (1.08-1.56 95% CI) maal vaker verhoogde endotoxine concentratie in thuisomgeving vergeleken met een kind dat nooit helpt op stal; 1 maal helpen per dag OR: 1.5 (1.21-1.86)). Hierbij wordt het endotoxine

niveau in de thuisomgeving gelijk gezet met een blootstelling aan micro organismen zoals enterobacteriaceae en o.a. VTEC.

- Belongia et al. 2003: kinderen afkomstig van boerderijen hadden 2.3 maal vaker een geschiedenis van bloederige diarree vergeleken met kinderen die niet op boerderijen woonden,
- O'Brien et al. 2001: OR: 2.45, (1.49-4.02 95% CI) maal vaker besmetting met VTEC O157 na een contact met landbouwhuisdieren bedrijven vergeleken met geen contact
- Beutin et al., 2000: 16 van de 20 gevallen van VTEC O157 waren jonge kinderen uit een omgeving met veel landbouw, maar er is in dit rapport geen controle groep voor de bewerking beschreven.
- Locking et al. 2001: 3.34 OR (2.07-5.38 95% CI) maal vaker een VTEC O157 besmetting voor contact met landbouwhuisdieren vergeleken met geen contact.

Voor de details en de achtergrond van deze gegevens wordt naar de referenties zelf verwezen.

In gebieden met een hogere dichtheid aan runderen zijn vaker humane gevallen van VTEC besmettingen gevonden vergeleken met andere gebieden:

- Innocent et al. 2005: 2.89 (SE:3.37) maal zoveel gevallen van VTEC O157 infecties in gebieden met hoge dichtheid van runderen per capita inwonende in Schotland vergeleken met gebieden waar minder runderen voorkomen,
- Wilson et al. 1999: meer dan 4.01 gevallen/10.000 bewoners van "very high (cattle) density counties" in Canada vergeleken met minder dichte runderpopulaties,
- Michel et al. 1999 hebben een verband tussen de dichtheid van de runderen populatie en het optreden van VTEC O157 uitbraken gevonden. Dergelijke analyses van de ruimtelijke eigenschappen van de uitbraken i.v.m. b.v. de runderen populatie worden steeds belangrijker voor het opsporen van uitbraken bij de mens (Pearl et al. 2006).

Een verhoogd risico op contact met runderen of herkauwers gaan vaak samen met de faecale contaminatie van oppervlaktewater door mest, d.w.z. hoe groter de dichtheid van runderen in een bepaald gebied hoe groter de kans dat oppervlaktewater met mest gecontamineerd raakt waar door een verhoogd besmettingsrisico voor de mens kan ontstaan:

- Johnson et al. 2004, Michel et al. 1999.

Het nauwe contact met runderen en hun mest en de consumptie van rauwe melk door bewoners van boerderijen wordt als risico factor voor het uitscheiden van zoonosen verwekkers zo als b.v. *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* en VTEC aangezien (Albihn et al. 2003, Belongia et al. 2003, West et al. 1988). In het Verenigde Koninkrijk b.v. werden tussen 1992 en 2000 van de in totaal 27 melkgerelateerde uitbraken van besmettelijke darminfecties 67% aan contact met landbouwbedrijven teruggevoerd (37% van het totaal was veroorzaakt door *Salmonella spp.*, 33% door *Campylobacter* en 26% door VTEC, Gillespie et al. 2003). Van de 1333 gevallen van VTEC O157 infecties die tussen 1992 en 1999 in Wisconsin/VS zijn gemeld zijn er 13.4% gerelateerd aan landbouwhuisdieren bedrijven, 8.1% aan besmet oppervlaktewater en 7% aan rauwe melk of melkproducten (Proctor et al. 2000).

Het is duidelijk dat men het risico op een besmetting met een foodborne zoönose verwekker ten gevolge van een contact met een landbouwhuisdieren bedrijf niet helemaal kan scheiden van de consumptie van rauwe melk, het contact met mest en de besmetting van oppervlaktewater. Hiermee zou rekening gehouden kunnen worden tijdens de voorbereiding en uitvoering van een risico assessment.

De gevallen van humane VTEC besmettingen zijn vaak bezoekers van boerderijen, vakantiegangers op boerderijen, gezinnen van veehouders en medewerkers van boerderijen (Trevena et al. 1999). Er zijn verwijzingen naar het feit dat zoönose verwekkers zo als VTEC nog weken tot maanden na het verlaten van gebouwen aanwezig kunnen zijn en daar zou een risico assessment rekening mee moeten houden (Varma et al. 2004). Referenties met descriptieve data analyses of statistisch niet significante resultaten zijn verder buiten beschouwing gelaten (z. Willshaw et al. 2001, Milne et al. 1999, Coia et al. 1998 a,b, Parry et al. 1998, Shukla et al.1995).

In voormalig Jugoslavië hebben inwoners van steden minder vaak *Campylobacter spp.* infecties en 4 maal zo vaak besmettingen met *E. coli* vergeleken met bewoners van landelijke gebieden (Popovic et al. 1989). De detectie van *Campylobacter* is sindsdien veranderd en dat zou tot andere conclusies kunnen lijden vergeleken met de huidige standaards.

Potter et al. (2003) hebben beschreven dat bewoners van landelijke gebieden met contact met kippenboerderijen 6.9 maal (95% CI: 1.4 – 33.0) zo vaak *Campylobacter jejuni* besmettingen oplopen vergeleken met stedelingen als controles. Dit artikel maakt ook een inschatting van een dosis-respons relatie met het aantal contacten met kippen of runderen (z. hieronder). Belongia et al. 2003 vonden 2.8 (1.9-4.1 95% CI) maal meer *C. jejuni* antilichamen bij kinderen afkomstig van landbouwhuisdierenbedrijven vergeleken met stedelingen, maar deze studie komt uit een heel ander land vergeleken met Potter et al. 2003.

Een verhoogd risico op een intestinale besmetting met *Salmonella typhimurium* DT104. n.a.v. boerderij contact is gerapporteerd (Doré et al. 2004 OR: 4.9, 1.9-18.9 95% CI). Voor een verhoogd risico voor het oplopen van besmettingen met DT104 of non-DT104 *Salmonella spp.* worden in dezelfde studie geen foodborne risico factoren gevonden.

Het is nog maar de vraag of het regelmatig contact met landbouwhuisdieren tot een immuniteit bij de mens leidt die een verhoogde bescherming tegen de besmetting met *Campylobacter spp.* of de symptomen t.g.v. infecties ermee kan bewerkstellingen (z. ook ad III).

II.2 De Nederlandse situatie

Hieronder staat een tabel met een aantal in Nederland gevonden gevallen van VTEC ten gevolg van een contact met landbouwhuisdieren, o.a. runderen gedurende de periode van 2000 t/m 2005. Voor het geval dat er een maag darm besmetting met VTEC bij de mens wordt gemeld wordt door de VWA regelmatig een brononderzoek ingesteld om erachter te komen wat de oorzaak van de infectie zou kunnen zijn en om preventieve maatregelen ter voorkoming van nieuwe besmettingen aan te geven. Rundveebedrijven komen vaker als bron van besmetting voor.

Overzicht "bewezen" gevallen van STEC O157 infecties als gevolg van contact met (mest van) dieren.

Datum	Setting	Isolatie STEC O157 uit dierlijke mest	Subtype dier = subtype patiënt PCR & PFGE
1 Jul 00	Kinderboerderij	+	Ja
2 Jul 01	Melkveebedrijf (familie)	+	Ja
3 Jul 01	Hertenkamp	+	Ja
4 Aug 01	Kinderboerderij (camping)	+	Ja
5 Sep 02	Melkveebedrijf (kinderpartijtje)	+	Ja
6 Jul 03	Varkensbedrijf (1 rund)	+	Ja
7 Feb 05	Melkveebedrijf*	+	Ja
8 Jul 05	Melkveebedrijf	+	Ja

*alhoewel het microbiologisch bewijs hiervoor ontbreekt is in dit geval hoogstwaarschijnlijk sprake van overdracht van dier op mens via tussenkomst van rauwe melk; patiënt zelf komt niet in contact met de dieren, alleen de vader van het gezin, maar drinkt wel regelmatig rauwe melk.

Een aantal van bovenstaande cases is beschreven:

1. Infectieziektenbulletin, Tijdsch Diergeneesk en Epidemiol Infect
2. Infectieziektenbulletin
3. -
4. -
5. Infectieziektenbulletin (publicatie van de GGD alleen)
6. -
7. Infectieziektenbulletin
8. -

Bron: Annet Heuvelink, VWA 2005

Van Duynhoven et al. (2005 in voorbereiding) beschrijven de Nederlandse situatie voor maagdarm besmettingen met VTEC in Nederland. Voor 2003 zijn 56 patiënten met VTEC besmettingen gesignaleerd (Duynhoven et al. 2004).

Risicofactoren zoals rauw of onvoldoende gaar rundvlees (9 patiënten), rauwe melk (2), rauwmelkse kaas (5), contact met landbouwhuisdieren of mest (11), of contact met een symptomatisch persoon (9) werden gerapporteerd door in totaal 29 (52%) patiënten. Dat betekent dat er in 2003 bij 11 van de 29 patiënten (37.9%) met een gerapporteerde oorzaak een contact met landbouwhuisdieren heeft plaatsgevonden.

Attributie analyse toont dat in 2004, ei naar schatting 31% bijdroeg aan de humane salmonellose (in 2003, 46%); varken 23%, rund 13%, kip 16% en reizen en onbekende bronnen 17% (Valkenburgh et al. 2004).

Doorduyn et al (2005 in voorbereiding) zullen risico factoren voor Campylobacter besmettingen in Nederland publiceren. Het is aan te nemen dat het contact met landbouwhuisdieren en bedrijven waar landbouwhuisdieren gehouden worden als risico factoren voor het oplopen van besmettingen aangevoerd zullen worden.

III Informatie over besmettingen opgelopen via voedsel, water en andere routes

Omdat in de inleiding de besmettingsroutes via voedsel i.t.t. degene via contact met boerderijen worden genoemd volgt een korte samenvatting van de besmettingsroutes via voedsel voor VTEC. Foodborne besmettingen met VTEC zijn gerapporteerd en de

oorzaken zijn b.v. rauwe melk, appelsap, kaas, groente, onvoldoende verhit (gehakt) rundvlees

(Coia et al. 2001, O'Brien et al. 2001, Chart 2000). Rauwe melk is de oorzaak voor de meest recente uitbraak in Oregon/VS waar 16 gevallen van VTEC O157:H7 infecties zijn gesignaleerd (Promed Ahead Dec. 2005).

Van de 350 uitbraken van VTEC O157:H7 die tussen 1982 en 2002 in de Verenigde Staten zijn gerapporteerd zijn 52% foodborne (41% hiervan door gehakt rundvlees en 21% hiervan door groente en fruit veroorzaakt), 14% mens-op-mens, 21% hebben een onbekende oorzaak, 9% waterborne, 3% door diercontact ontstaan (Rangel et al. 2005). Besmet oppervlaktewater en drinkwater zijn vaak de oorzaak van uitbraken (Bopp et al. 2003, Hruday et al. 2003, Olson et al. 2002, Chart 2000, Swerdlow et al. 1992, Dev et al. 1991). Drinkwater is b.v. de oorzaak van de meest recente VTEC uitbraak in Ierland van October 2005 waarbij 18 mensen besmet geraakt zijn (Promed AHEAD December 2005, Digest #581). Mens-op-mens besmettingen zijn secundaire besmettingen en komen regelmatig voor in bejaardenhuizen, huishoudens en kinderdagverblijven (Su et al. 1995, Belongia et al. 1993). Besmettingen die opgelopen worden door medewerkers in laboratoria, ziekenhuizen en verzorgingstehuizen getuigen van het gemak waarmee mensen zich met VTEC kunnen besmetten (Rangel et al. 2005, Coia et al. 1998, Rao et al. 1996, Burnens et al. 1993). Het grote veelvoud aan besmettingsroutes is een aanwijzing dat een lage infectie dosis afdoende is voor het oplopen van een besmetting bij de mens (Vernozy-Rozand 1999).

Besmettingen met *Salmonella spp.* en *Campylobacter spp.* die een foodborne oorzaak hebben zijn voor de situatie in Engeland beschreven samen met de jaarlijkse aantal gevallen van deze besmettingen per etiologisch agens (Adak et al. 2005, Gillespie et al. 2005).

IV Immuniteitsopbouw

De opbouw van immunogeniteit tegen verotoxinen is beschreven maar één enkele infectie met een verotoxin 1 producerende *E. coli* zou niet afdoende kunnen zijn om een antilichaam productie tegen verotoxine 1 op te bouwen, omdat verotoxinen de afweer schijnen te onderdrukken (Karmali et al. 1994, Caprioli et al. 1994). De onderdrukking van bovine lymfocyten door verotoxine 1 wordt even reeds beschreven (Menge et al. 2003). Een opbouw van de humane immuniteit zal dus gericht kunnen zijn op andere virulentie genen van VTEC, zo als b.v. het LPS (Greatorex et al. 1994). De antilichamen tegen zowel verotoxine 1 als ook tegen het O157 LPS zijn echter niet beschermend tegen infectie met VTEC O157 bij kalveren (Wray et al. 2000, Johnson et al. 2004, 1996).

Er zijn talrijke publicaties over een humane immuniteitsopbouw tegen VTEC, *Campylobacter spp.* en *Salmonella spp.* tijdens werkgerelateerde besmettingen te vinden en er treden vaker besmettingen op bij bewoners van een landelijke omgeving vergeleken met stedelingen. De bewoners van boerderijen waar landbouwhuisdieren gehouden worden besmetten zich al op jonge leeftijd en herhaaldelijk met waarschijnlijk kleine hoeveelheden bacteriën (Karmali et al. 2003). Ook de argumenten voor een verhoogde afweer tegen de klinische gevolgen van een besmetting als gevolg van deze low-dose besmettingen bij bewoners van boerderijen worden toenemend gepubliceerd alleen zijn sommigen eerder anekdotisch in hun data analyse (Silvestro et al. 2004, Aslani et al.

2003, Belongia et al. 2003, Evans et al. 2000, Reymond et al. 2000, Rahn 1998, Wilson et al. 1996).

Reymond et al. 1996 beschrijven 6 maal zo vaak verotoxin 1 neutraliserende antilichamen en 3 maal vaker O157 LPS neutraliserende antilichamen bij kinderen uit agrarische omgevingen vergeleken met kinderen uit stedelijke gebieden. Met toenemende leeftijd worden de antilichaam titers voor O157 LPS hoger bij de kinderen uit agrarische gebieden in tegenstelling tot de stedelingen wiens titers met stijgende leeftijd dalen. Het verschil wordt gedacht ten gevolge van het nauwe contact met runderen te ontstaan. Deze auteurs hebben twijfels bij de immunosuppressieve werking van verotoxine 1 en rekenen het voorkomen van de neutraliserende antilichamen toe aan herhaaldelijke en cumulatieve blootstelling van de kinderen aan verotoxine 1 gen dragende *E. coli*. Het contact met mest van landbouwhuisdieren (OR: 1.9, 1.2-3.2 95% CI) en met schapen (OR: 2.9, 1.4-6.4 95% CI) zijn risico factoren voor het optreden van antilichamen tegen VTEC O157:H7 bij kinderen in Wisconsin/VS (Belongia et al. 2003). Dezelfde auteurs rapporteren 2.8 (1.9-4.1 95% CI) maal vaker antilichamen tegen *C. jejuni* bij kinderen afkomstig van landbouwhuisdierboerderijen vergeleken met stedelingen.

Verschillende ELISA assays worden gebruikt om een onderscheid tussen IgG en IgM als aanwijzing op lange-termijn en korte-termijn besmettingen bij de mens te maken (Greatorex et al. 1994). Kruisreacties tussen het LPS van VTEC O157 en *Brucella abortus*, *Yersinia enterocolitica* O9 en groep N *Salmonella spp.* moeten in aanmerking worden genomen bij de interpretatie van de serologische testen op LPS (Laegreid et al. 1998, Chart et al. 1993, 1992, 1991). Het is nog maar de vraag of het regelmatige contact met landbouwhuisdieren tot een immuniteit bij de mens leidt die een verhoogde bescherming tegen de besmetting of de symptomen t.g.v. infecties kan bewerkstelligen. Wat betreft *Campylobacter* besmettingen: reizende naar Thailand met een verhoogd ELISA titer tegen *Campylobacter jejuni* vóór hun reis hadden 1.6 maal minder diarree na terugkomst, maar het is niet duidelijk of contact met landbouwhuisdieren zo als b.v. kippen de oorzaak is voor het ontstaan van de antilichaam-titers (Walz et al. 2001).

V Dosis respons informatie voor VTEC en Campylobacter

Onder "dosis respons relatie" wordt normaliter de relatie tussen het aantal ingeslikte pathogenen en de kans op infectie verstaan. De in de literatuur gevonden informatie kan nogal van deze definitie afwijken doordat de beschikbare informatie schaars en met behulp van afwijkende definities gepubliceerd wordt.

Dosis respons informatie voor VTEC wordt afgeleidt van modellen voor *Shigella spp.* (Crockett et al. 1996). De hoeveelheid aan bacteriën die noodzakelijk is voor een infectie bij de mens wordt gering geschat, b.v. < 100 micro organismen (Caprioli et al. 2005, Chart 2000), 40 cfu/g (Tarr 1994) of zelfs gemiddeld 1.5 cfu/g gehakt (Tuttle et al. 1999, Willshaw et al. 2001: 2 cfu/25 g rundergehakt), maar er zijn mensen die VTEC tijdelijk in hun maag darm trakt meevoeren zonder dat er ziekte optreedt (Caprioli et al 2005, Silvestro et al. 2004, Tuttle et al. 1999, Griffin et al. 1991, Ochoa and Cleary 2003). Er heerst een controversiële discussie over de lage infectie dosis die nodig is om een besmetting bij de mens te veroorzaken (Vernozy-Rozand 1999). In theorie zou de infectie dosis het aantal bacteriën moeten zijn wiens reproductie rate groot genoeg is om

het oorspronkelijk toegediende aantal bacteriën gelijk te houden of dat tot vermeerdering van de oorspronkelijke dosis leidt (mondellings communicatie Jim Koopman/University of Michigan/VS, 1997). De reproductie rate van bacteriën in het maagdarmkanaal is niet gescheiden van het synergisme en/of antagonisme tussen de aanwezige bacteriën te zien. Door de wisselwerking tussen de aanwezige bacteriën kunnen b.v. elementen die voor de overleving essentieel zijn geabsorbeerd of juist vermeerderd uitgescheiden worden. De genoemde "elementen" zouden gekoppeld kunnen zijn aan bepaalde virulentie genen in de bacteriële ecologie van het menselijke en dierlijke maagdarmkanaal (commentaar door de auteur).

Het hierboven beschrevene staat haaks op de RIVM-benadering van dosis-respons. Volgens Teunis en Havelaar 2000 gaat men niet uit van een minimale infectieuze dosis. Elke enkele pathogeen heeft een (kleine) kans om de gastheer te infecteren. Verder gaan deze auteurs er vanuit dat er geen wisselwerking tussen de bacteriën bestaat. Veelal zal slechts één bacterie de maag levend passeren om de gastheer te infecteren. Waser et al. (2004) beschrijven een dosis respons relatie tussen het aantal contacten met landbouwhuisdieren van kinderen en de endotoxine concentratie in hun thuisomgeving (kind helpt in de stallen 1 maal per week OR: 1.3 (1.08-1.56 95% CI) maal vaker verhoogde endotoxine concentratie in thuisomgeving vergeleken met nooit helpen op stal; 1 maal per dag OR: 1.5 (1.21-1.86)). Hierbij wordt het endotoxine niveau in de thuisomgeving gelijk gezet met een blootstelling aan micro organismen zoals o.a. VTEC. Deze endotoxine concentratie bleek onafhankelijk van het feit te zijn of het kind afkomstig van een landbouwhuisdieren bedrijf was of niet.

Potter et al. (2003) beschrijven een dosis respons relatie voor het aantal contacten met kippenbedrijven of respectievelijk rundveebedrijven en het oplopen van een *Campylobacter jejuni* besmetting. Voor een stijging van het aantal contacten van 1-2, 3-5 naar 6-7 (per week) stijgt de matched OR voor het oplopen van een *C. jejuni* infectie voor kippenbedrijven en van rundveebedrijven zo als in figuur 1 getoond aan. Dit artikel is een leuke bijdrage aan de voorbereiding van een risico assessment over *Campylobacter* infecties bij de mens ten gevolge van contact met bedrijven waar landbouwhuisdieren gehouden worden.

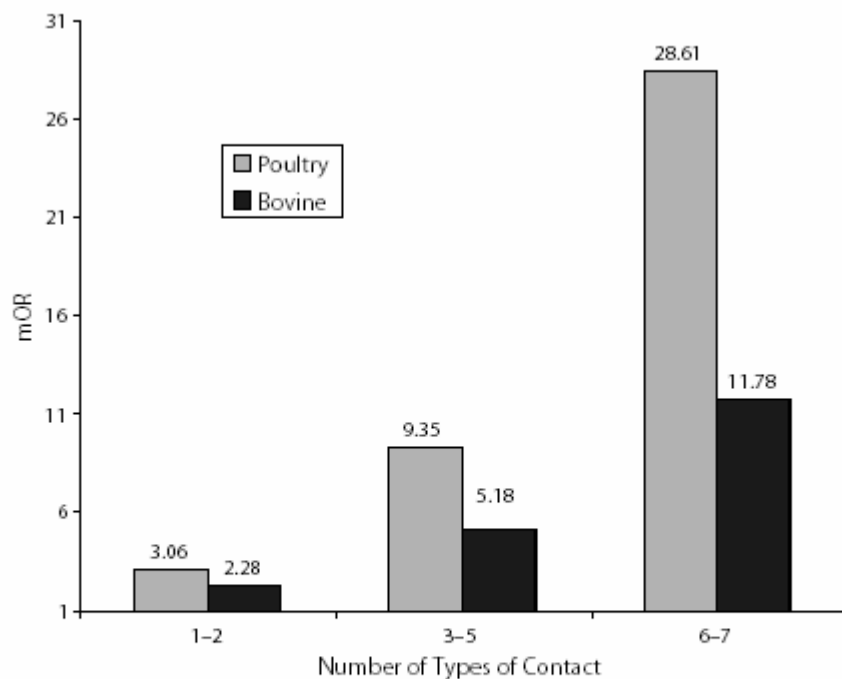


FIGURE 1—Demonstration of a dose-response relationship between exposure to poultry and bovine husbandry and *Campylobacter jejuni* infection, by matched odds ratio (mOR).

Figuur 1 is gekopieerd uit Potter et al. 2003.

Vaak zijn de data analyses in de referenties niet kwantitatief van aard en dat bemoeilijkt de voorbereiding van een risk assessment.

VI Conclusie:

In conclusie zijn er regelmatig publicaties en rapporten over het verband tussen het contact met bedrijfsmatig gehouden landbouwhuisdieren en de besmetting met of de immuniteitsopbouw tegen een zoonose verwekker te vinden. Vaak zijn de verbanden niet kwantitatief vastgelegd en dat bemoeilijkt de voorbereiding en uitvoering van een risico assessment. Informatie over dosis-respons relaties is zeer zeldzaam en staat in tegenstelling tot de grote behoefte aan dergelijke informatie voor een risico assessment. Afgaande op de genoemde referenties in de literatuur is de besmettingsroute via voedsel voor de infecties met Salmonella, Campylobacter en VTEC bij de mens ten minste even belangrijk vergeleken met het contact met bedrijven waar landbouwhuisdieren gehouden worden. Het is duidelijk dat dit rapport gezien de beperkte resources gebaseerd is op een beperkt aantal publicaties en dat er veel meer gepubliceerd is over dit onderwerp. De Nederlandse situatie met betrekking tot het risico op besmetting met een zoonose verwekker n.a.v. een contact met landbouwhuisdieren is waarschijnlijk intern bij de verantwoordelijke instanties zoals het RIVM te vinden maar nog niet volledig openbaar toegankelijk. Gezien het niveau van rapportages door het RIVM is het een kwestie van tijd totdat de cijfers gepubliceerd zullen worden.

VII Referenties:

- Adak, G. K., S. M. Meakins, H. Yip, B. A. Lopman, and S. J. O'Brien.** 2005. Disease risks from foods, England and Wales, 1996-2000. *Emerg Infect Dis.* **11**:365-72.
- Albihn, A., E. Eriksson, C. Wallen, and A. Aspan.** 2003. Verotoxinogenic *Escherichia coli* (VTEC) O157:H7—a nationwide Swedish survey of bovine faeces. *Acta Vet Scand* **44**:43-52.
- Aslani, M. M., and S. Bouzari.** 2003. An epidemiological study on Verotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) infection among population of northern region of Iran (Mazandaran and Golestan provinces). *Eur J Epidemiol.* **18**:345-9.
- Belongia, E. A., P. H. Chyou, R. T. Greenlee, G. Perez-Perez, W. F. Bibb, and E. O. DeVries.** 2003. Diarrhea incidence and farm-related risk factors for *Escherichia coli* O157:H7 and *Campylobacter jejuni* antibodies among rural children. *J Infect Dis.* **187**:1460-8. Epub 2003 Apr 9.
- Belongia, E. A., M. T. Osterholm, J. T. Soler, D. A. Ammend, J. E. Braun, and K. L. MacDonald.** 1993. Transmission of *Escherichia coli* O157:H7 infection in Minnesota child day-care facilities. *Jama.* **269**:883-8.
- Booher, S. L., N. A. Cornick, and H. W. Moon.** 2002. Persistence of *Escherichia coli* O157:H7 in experimentally infected swine. *Vet Microbiol.* **89**:69-81.
- Bopp, D. J., B. D. Sauders, A. L. Waring, J. Ackelsberg, N. Dumas, E. Braun-Howland, D. Dziewulski, B. J. Wallace, M. Kelly, T. Halse, K. A. Musser, P. F. Smith, D. L. Morse, and R. J. Limberger.** 2003. Detection, isolation, and molecular subtyping of *Escherichia coli* O157:H7 and *Campylobacter jejuni* associated with a large waterborne outbreak. *J Clin Microbiol.* **41**:174-80.
- Burnens, A. P., R. Zbinden, L. Kaempf, I. Heinzer, and J. Nicolet.** 1993. A case of laboratory acquired infection with *Escherichia coli* O157:H7. *Zentralbl Bakteriol.* **279**:512-7.
- Caprioli, A., I. Luzzi, F. Rosmini, C. Resti, A. Edefonti, F. Perfumo, C. Farina, A. Goglio, A. Gianviti, and G. Rizzoni.** 1994. Community-wide outbreak of hemolytic-uremic syndrome associated with non-O157 verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis.* **169**:208-11.
- Caprioli, A., S. Morabito, H. Brugereb, and E. Oswald.** 2005. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Vet Res.* **36**:289-311.
- Chapman, P. A., C. A. Siddons, D. J. Wright, P. Norman, J. Fox, and E. Crick.** 1993. Cattle as a possible source of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 infections in man. *Epidemiol Infect.* **111**:439-47.
- Chart, H.** 2000. VTEC enteropathogenicity. *Symp Ser Soc Appl Microbiol.*:12S-23S.
- Chart, H., T. Cheasty, D. Cope, R. J. Gross, and B. Rowe.** 1991. The serological relationship between *Yersinia enterocolitica* O9 and *Escherichia coli* O157 using sera from patients with yersiniosis and haemolytic uraemic syndrome. *Epidemiol Infect.* **107**:349-56.
- Chart, H., T. Cheasty, T. Georgiou, and B. Rowe.** 1993. Antigenic cross-reactions between *Escherichia coli* O157, *Vibrio cholerae* O1 and group N *Salmonella*. *Serodiagn Immunother Infect Dis* **5**:81-4.

- Chart, H., O. A. Okubadejo, and B. Rowe.** 1992. The serological relationship between *Escherichia coli* O157 and *Yersinia enterocolitica* O9 using sera from patients with brucellosis. *Epidemiol Infect.* **108**:77-85.
- Coia, J. E.** 1998. Nosocomial and laboratory-acquired infection with *Escherichia coli* O157. *J Hosp Infect.* **40**:107-13.
- Coia, J. E., Y. Johnston, N. J. Steers, and M. F. Hanson.** 2001. A survey of the prevalence of *Escherichia coli* O157 in raw meats, raw cow's milk and raw-milk cheeses in south-east Scotland. *Int J Food Microbiol* **66**:63-9.
- Coia, J. E., J. C. Sharp, D. M. Campbell, J. Curnow, and C. N. Ramsay.** 1998. Environmental risk factors for sporadic *Escherichia coli* O157 infection in Scotland: results of a descriptive epidemiology study. *J Infect.* **36**:317-21.
- Cornick, N. A., S. L. Booher, T. A. Casey, and H. W. Moon.** 2000. Persistent colonization of sheep by *Escherichia coli* O157:H7 and other *E. coli* pathotypes. *Appl Environ Microbiol.* **66**:4926-34.
- Crockett, C. S., C. N. Haas, A. Fazil, J. B. Rose, and C. P. Gerba.** 1996. Prevalence of shigellosis in the U.S.: consistency with dose-response information. *Int J Food Microbiol.* **30**:87-99.
- Crump, J. A., C. R. Braden, M. E. Dey, R. M. Hoekstra, J. M. Rickelman-Apisa, D. A. Baldwin, S. J. De Fijter, S. F. Nowicki, E. M. Koch, T. L. Bannerman, F. W. Smith, J. P. Sarisky, N. Hochberg, and P. S. Mead.** 2003. Outbreaks of *Escherichia coli* O157 infections at multiple county agricultural fairs: a hazard of mixing cattle, concession stands and children. *Epidemiol Infect.* **131**:1055-62.
- Dev, V. J., M. Main, and I. Gould.** 1991. Waterborne outbreak of *Escherichia coli* O157. *Lancet.* **337**:1412.
- Doorduyn Y, Breukink, BJ, Brandhof WE van den, Duynhoven YTHP van, Wagenaar JA, Pelt W van.** Risk factors for endemic *Campylobacter coli* infections in the Netherlands: a case control study. 2005.
- Van Duynhoven YTHP, van der Zwaluw WK, de Jager CM, Heuvelink AE, Maas HME, Pelt W van, Wannet WJB.** Hoe stond het met de Shiga toxine-producerende *Escherichia coli* O157 in Nederland in 2004?. *Infectieziekten Bulletin*, 2005, (in voorbereiding).
- Van Duynhoven YTHP, CM de Jager, AE Heuvelink, WK van der Zwaluw, HME Maas, W van Pelt, WJB Wannet.** Intensieve surveillance van Shiga toxine-producerende *Escherichia coli* O157 in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 2004.
- Dore, K., J. Buxton, B. Henry, F. Pollari, D. Middleton, M. Fyfe, R. Ahmed, P. Michel, A. King, C. Tinga, and J. B. Wilson.** 2004. Risk factors for *Salmonella typhimurium* DT104 and non-DT104 infection: a Canadian multi-provincial case-control study. *Epidemiol Infect.* **132**:485-93.
- Effler, E., M. Isaacson, L. Arntzen, R. Heenan, P. Canter, T. Barrett, L. Lee, C. Mambo, W. Levine, A. Zaidi, and P. M. Griffin.** 2001. Factors contributing to the emergence of *Escherichia coli* O157 in Africa. *Emerg Infect Dis.* **7**:812-9.
- Evans, J., R. M. Chalmers, H. Chart, R. L. Salmon, S. M. Kench, T. J. Coleman, D. Meadows, P. Morgan-Capner, P. Softley, M. Sillis, and D. R. Thomas.** 2000. Evidence of persisting serum antibodies to *Escherichia coli* O157 lipopolysaccharide and Verocytotoxin in members of rural communities in England. *Eur J Epidemiol.* **16**:885-9.

- Gillespie, I. A., G. K. Adak, S. J. O'Brien, and F. J. Bolton.** 2003. Milkborne general outbreaks of infectious intestinal disease, England and Wales, 1992-2000. *Epidemiol Infect.* **130**:461-8.
- Gillespie, I. A., S. J. O'Brien, G. K. Adak, T. Cheasty, and G. Willshaw.** 2005. Foodborne general outbreaks of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 in England and Wales 1992-2002: where are the risks? *Epidemiol Infect.* **133**:803-8.
- Greatorex, J. S., and G. M. Thorne.** 1994. Humoral immune responses to Shiga-like toxins and *Escherichia coli* O157 lipopolysaccharide in hemolytic-uremic syndrome patients and healthy subjects. *J Clin Microbiol.* **32**:1172-8.
- Griffin, P. M., and R. V. Tauxe.** 1991. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev.* **13**:60-98.
- Hrudey, S. E., P. Payment, P. M. Huck, R. W. Gillham, and E. J. Hrudey.** 2003. A fatal waterborne disease epidemic in Walkerton, Ontario: comparison with other waterborne outbreaks in the developed world. *Water Sci Technol.* **47**:7-14.
- Johnson, J. Y., J. E. Thomas, T. A. Graham, I. Townshend, J. Byrne, L. B. Selinger, and V. P. Gannon.** 2003. Prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella* spp. in surface waters of southern Alberta and its relation to manure sources. *Can J Microbiol.* **49**:326-35.
- Johnson, R. P., W. C. Cray, Jr., and S. T. Johnson.** 1996. Serum antibody responses of cattle following experimental infection with *Escherichia coli* O157:H7. *Infect Immun.* **64**:1879-83.
- Karmali, M. A., M. Mascarenhas, M. Petric, L. Dutil, K. Rahn, K. Ludwig, G. S. Arbus, P. Michel, P. M. Sherman, J. Wilson, R. Johnson, and J. B. Kaper.** 2003. Age-specific frequencies of antibodies to *Escherichia coli* verocytotoxins (Shiga toxins) 1 and 2 among urban and rural populations in southern Ontario. *J Infect Dis.* **188**:1724-9. Epub 2003 Nov 14.
- Karmali, M. A., M. Petric, M. Winkler, M. Bielaszewska, J. Brunton, N. van de Kar, T. Morooka, G. B. Nair, S. E. Richardson, and G. S. Arbus.** 1994. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G antibodies to *Escherichia coli* Vero cytotoxin 1. *J Clin Microbiol.* **32**:1457-63.
- Kassenborg, H. D., C. W. Hedberg, M. Hoekstra, M. C. Evans, A. E. Chin, R. Marcus, D. J. Vugia, K. Smith, S. D. Ahuja, L. Slutsker, and P. M. Griffin.** 2004. Farm visits and undercooked hamburgers as major risk factors for sporadic *Escherichia coli* O157:H7 infection: data from a case-control study in 5 FoodNet sites. *Clin Infect Dis.* **38**:S271-8.
- Koopman, J.** in Promead Ahead 1997 Archive #: 19970702.1413
- Laegreid, W., M. Hoffman, J. Keen, R. Elder, and J. Kwang.** 1998. Development of a blocking enzyme-linked immunosorbent assay for detection of serum antibodies to O157 antigen of *Escherichia coli*. *Clin Diagn Lab Immunol.* **5**:242-6.
- Locking, M. E., S. J. O'Brien, W. J. Reilly, E. M. Wright, D. M. Campbell, J. E. Coia, L. M. Browning, and C. N. Ramsay.** 2001. Risk factors for sporadic cases of *Escherichia coli* O157 infection: the importance of contact with animal excreta. *Epidemiol Infect.* **127**:215-20.
- Mead, P. S., and P. M. Griffin.** 1998. *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet.* **352**:1207-12.

Menge, C., I. Stamm, M. Blessenohl, L. H. Wieler, and G. Baljer. 2003. Verotoxin 1 from *Escherichia coli* affects Gb3/CD77+ bovine lymphocytes independent of interleukin-2, tumor necrosis factor-alpha, and interferon-alpha. *Exp Biol Med* (Maywood). **228**:377-86.

Michel, P., J. B. Wilson, S. W. Martin, R. C. Clarke, S. A. McEwen, and C. L. Gyles. 1999. Temporal and geographical distributions of reported cases of *Escherichia coli* O157:H7 infection in Ontario. *Epidemiol Infect.* **122**:193-200.

Milne, L. M., A. Plom, I. Strudley, G. C. Pritchard, R. Crooks, M. Hall, G. Duckworth, C. Seng, M. D. Susman, J. Kearney, R. J. Wiggins, M. Moulds, T. Cheasty, and G. A. Willshaw. 1999. *Escherichia coli* O157 incident associated with a farm open to members of the public. *Commun Dis Public Health.* **2**:22-6.

O'Brien, S. J., G. K. Adak, and C. Gilham. 2001. Contact with farming environment as a major risk factor for Shiga toxin (Vero cytotoxin)-producing *Escherichia coli* O157 infection in humans. *Emerg Infect Dis.* **7**:1049-51.

Ochoa, T. J., and T. G. Cleary. 2003. Epidemiology and spectrum of disease of *Escherichia coli* O157. *Curr Opin Infect Dis.* **16**:259-63.

Olsen, S. J., G. Miller, T. Breuer, M. Kennedy, C. Higgins, J. Walford, G. McKee, K. Fox, W. Bibb, and P. Mead. 2002. A waterborne outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections and hemolytic uremic syndrome: implications for rural water systems. *Emerg Infect Dis.* **8**:370-5.

Parry, S. M., R. L. Salmon, G. A. Willshaw, and T. Cheasty. 1998. Risk factors for and prevention of sporadic infections with vero cytotoxin (shiga toxin) producing *Escherichia coli* O157. *Lancet.* **351**:1019-22.

Pearl, D. L., M. Louie, L. Chui, K. Dore, K. M. Grimsrud, D. Leedell, S. W. Martin, P. Michel, L. W. Svenson, and S. A. McEwen. 2006. The use of outbreak information in the interpretation of clustering of reported cases of *Escherichia coli* O157 in space and time in Alberta, Canada, 2000-2002. *Epidemiol Infect.*:1-13.

Phillips, G., and D. C. Old. 1997. Laboratory-acquired VTEC infection. *J Hosp Infect.* **35**:72.

Popovic-Uroic, T. 1989. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* diarrhoea in rural and urban populations of Yugoslavia. *Epidemiol Infect* **102**:59-67.

Potter, R. C., J. B. Kaneene, and W. N. Hall. 2003. Risk factors for sporadic *Campylobacter jejuni* infections in rural Michigan: a prospective case-control study. *Am J Public Health.* **93**:2118-23.

Proctor, M. E., and J. P. Davis. 2000. *Escherichia coli* O157:H7 infections in Wisconsin, 1992-1999. *WmJ.* **99**:32-7.

Promed AHEAD December 29th, 2005, Digest #581

Promed Ahead December 20th, 2005, Digest #570, cites Gilbert H. from "The Oregonian" from Tuesday, December 20, 2005 E. coli found in farm's raw milk infected - Two children who became ill after drinking raw milk from Dee Creek Farm improve

Rahn, K., S. A. Renwick, R. P. Johnson, J. B. Wilson, R. C. Clarke, D. Alves, S. A. McEwen, H. Lior, and J. Spika. 1998. Follow-up study of verocytotoxigenic *Escherichia coli* infection in dairy farm families. *J Infect Dis.* **177**:1139-40.

Rangel, J. M., P. H. Sparling, C. Crowe, P. M. Griffin, and D. L. Swerdlow. 2005. Epidemiology of *Escherichia coli* O157:H7 outbreaks, United States, 1982-2002. *Emerg Infect Dis.* **11**:603-9.

Rao, G. G., B. P. Saunders, and R. G. Masterton. 1996. Laboratory acquired verotoxin producing *Escherichia coli* (VTEC) infection. *J Hosp Infect.* **33**:228-30.

Reymond, D., R. P. Johnson, M. A. Karmali, M. Petric, M. Winkler, S. Johnson, K. Rahn, S. Renwick, J. Wilson, R. C. Clarke, and J. Spika. 1996. Neutralizing antibodies to *Escherichia coli* Vero cytotoxin 1 and antibodies to O157 lipopolysaccharide in healthy farm family members and urban residents. *J Clin Microbiol.* **34**:2053-7.

Sheng, H., M. A. Davis, H. J. Knecht, and C. J. Hovde. 2004. Rectal administration of *Escherichia coli* O157:H7: novel model for colonization of ruminants. *Appl Environ Microbiol.* **70**:4588-95.

Shukla, R., R. Slack, A. George, T. Cheasty, B. Rowe, and J. Scutter. 1995. *Escherichia coli* O157 infection associated with a farm visitor centre. *Commun Dis Rep CDR Rev.* **5**:R86-90.

Silvestro, L., M. Caputo, S. Blancato, L. Decastelli, A. Fioravanti, R. Tozzoli, S. Morabito, and A. Caprioli. 2004. Asymptomatic carriage of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in farm workers in Northern Italy. *Epidemiol Infect.* **132**:915-9.

Srour, S. F., S. Rishpon, L. Rubin, and S. Warman. 2002. [An outbreak of *Campylobacter jejuni* enteritis after farm visit in Haifa subdistrict]. *Harefuah.* **141**:683-4, 763.

Stevens, M. P., A. J. Roe, I. Vlisidou, P. M. van Diemen, R. M. La Ragione, A. Best, M. J. Woodward, D. L. Gally, and T. S. Wallis. 2004. Mutation of *tox B* and a truncated version of the *efa-1* gene in *Escherichia coli* O157:H7 influences the expression and secretion of locus of enterocyte effacement-encoded proteins but not intestinal colonization in calves or sheep. *Infect Immun.* **72**:5402-11.

Su, C., and L. J. Brandt. 1995. *Escherichia coli* O157:H7 infection in humans. *Ann Intern Med.* **123**:698-714.

Swerdlow, D. L., B. A. Woodruff, R. C. Brady, P. M. Griffin, S. Tippen, H. D. Donnell, Jr., E. Geldreich, B. J. Payne, A. Meyer, Jr., J. G. Wells, and et al. 1992. A waterborne outbreak in Missouri of *Escherichia coli* O157:H7 associated with bloody diarrhea and death. *Ann Intern Med.* **117**:812-9.

Tarr, P. I. 1994. Review of 1993 *Escherichia coli* O157:H7 outbreak in the Western United States. *Dairy Food Environ Sanit* **14**:372-3.

Teunis, P.F.M. and Havelaar, A.H. 2000. The Beta Poisson Dose-Response Model is not a single-hit model. *Risk Analysis.* 2000; **20(4)**:513-520.

Trevena, W. B., G. A. Willshaw, T. Cheasty, G. Domingue, and C. Wray. 1999. Transmission of Vero cytotoxin producing *Escherichia coli* O157 infection from farm animals to humans in Cornwall and west Devon. *Commun Dis Public Health.* **2**:263-8.

Trevena, W. B., G. A. Willshaw, T. Cheasty, C. Wray, and J. Gallagher. 1996. Vero cytotoxin-producing *E coli* O157 infection associated with farms. *Lancet.* **347**:60-1.

Tuttle, J., T. Gomez, M. P. Doyle, J. G. Wells, T. Zhao, R. V. Tauxe, and P. M. Griffin. 1999. Lessons from a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections: insights into the infectious dose and method of widespread contamination of hamburger patties. *Epidemiol Infect* **122**:185-92.

Valkenburgh SM, Oosterom van RAA, Stenvers OFJ, Steijn K, W. van Pelt. Report on trends and sources of zoonotic agents, The Netherlands 2004. Annual report according to article 5 of the Directive 92/117/EC. Ministry of Agriculture, Nature and Food Quality, September, 2005.

- Varma, J. K., K. D. Greene, M. E. Reller, S. M. DeLong, J. Trottier, S. F. Nowicki, M. DiOrio, E. M. Koch, T. L. Bannerman, S. T. York, M. A. Lambert-Fair, J. G. Wells, and P. S. Mead.** 2003. An outbreak of *Escherichia coli* O157 infection following exposure to a contaminated building. *Jama*. **290**:2709-12.
- Vernozy-Rozand, C.** 1999. [Verotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) and *Escherichia coli* O157:H7 in medicine and food industry]. *Ann Biol Clin (Paris)*. **57**:507-15.
- Walz, S. E., S. Baqar, H. J. Beecham, P. Echeverria, C. Lebron, M. McCarthy, R. Kuschner, S. Bowling, A. L. Bourgeois, and D. A. Scott.** 2001. Pre-exposure anti-*Campylobacter jejuni* immunoglobulin a levels associated with reduced risk of *Campylobacter* diarrhea in adults traveling to Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. **65**:652-6.
- Waser, M., R. Schierl, E. von Mutius, S. Maisch, D. Carr, J. Riedler, W. Eder, M. Schreuer, D. Nowak, and C. Braun-Fahrlander.** 2004. Determinants of endotoxin levels in living environments of farmers' children and their peers from rural areas. *Clin Exp Allergy*. **34**:389-97.
- West, A. M., S. W. Martin, S. A. McEwen, R. C. Clarke, and S. E. Tambllyn.** 1988. Factors associated with the presence of *Salmonella* spp. in dairy farm families in southwestern Ontario. *Can J Public Health*. **79**:119-23.
- Willshaw, G. A., T. Cheasty, H. R. Smith, S. J. O'Brien, and G. K. Adak.** 2001. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) O157 and other VTEC from human infections in England and Wales: 1995-1998. *J Med Microbiol*. **50**:135-42.
- Wilson, J. B., R. C. Clarke, S. A. Renwick, K. Rahn, R. P. Johnson, M. A. Karmali, H. Lior, D. Alves, C. L. Gyles, K. S. Sandhu, S. A. McEwen, and J. S. Spika.** 1996. Vero cytotoxigenic *Escherichia coli* infection in dairy farm families. *J Infect Dis*. **174**:1021-7.
- Wilson, J. B., S. A. Renwick, R. C. Clarke, K. Rahn, D. Alves, R. P. Johnson, A. G. Ellis, S. A. McEwen, M. A. Karmali, H. Lior, and J. Spika.** 1998. Risk factors for infection with verocytotoxigenic *Escherichia coli* in cattle on Ontario dairy farms. *Prev Vet Med*. **34**:227-36.
- Wray, C., I. M. McLaren, L. P. Randall, and G. R. Pearson.** 2000. Natural and experimental infection of normal cattle with *Escherichia coli* O157. *Vet Rec*. **147**:65-8.