

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU
BILTHOVEN

Rapport nr. 257851001

**Modellering van de transmissie van *Salmonella*
via pluimveevlees, van bedrijf tot consument: de
stand van zaken**

M.J. Nauta

maart 1998

met bijdragen van

A.M. Henken, A.W. van de Giessen,
N. Nagelkerke en P. Teunis.

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de directie van het RIVM, in het kader van MAPproject nr. 257851 'Blootstellingsmodellering zoönosenverwekkers in de dierlijke productieketen'

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Postbus 1, 3720 BA Bilthoven,
telefoon: 030 - 274 91 11, fax: 030 - 274 29 71

VERZENDLIJST

- 1 - 4 Directie RIVM
- 5 D. Groothuis (IGB)
- 6 J. Goebbels (VI)
- 7 J. Jansen (IGB)
- 8 J. Nieuwenhuijs (VI)
- 9 U. Vecht (VI)
- 10 K. Sturm (VI)
- 11-19 Leden Begeleidingscommissie IGB project Risicoanalyse
- 20-22 Leden werkgroep microbiologische risico's IGB project Risicoanalyse
- 23-34 Leden Gezondheidsraad commissie Risicoanalyse Voedselpathogenen
- 35 M. de Jong (ID-DLO)
- 36 J. Wagenaar (ID-DLO)
- 37 W.F. Jacobs-Reitsma (ID-DLO)
- 38 J. Obdam (Plukon-Wezep)
- 39 F. van Knapen (VVDO)
- 40 M.C. Westendorp (PVE)
- 41 H. Rang (PVE)
- 42 H. van der Zee (IGB)
- 43 E. de Boer (IGB)
- 44 R. Beumer (LUW)
- 45 S. Horst (LUW)
- 46 R. Bok (IKC Ede)
- 47 P.L.M. van Horne (LEI-DLO)
- 48 S. van Gerwen (LUW)
- 49 T.S. De Vries (GD)
- 50 D. Kromhout
- 51 A. Henken
- 52 A. Havelaar
- 53 E. Evers
- 54 J. Schijven
- 55 K. Takumi
- 56 J. van der Giessen
- 57 W. van der Poel
- 58 F. van Leusden
- 59 K. Wernars
- 60 R. Hoogeveen (VTV)
- 61 M. Kretschmar (CIE)
- 62 M. van Boven (CIE)
- 63 I. Konings(LBO)

64	Clustercoördinator MMR
65-73	Leden werkgroep gastro-enteritis RIVM
74-78	Auteurs
79	Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
80	Hoofd Afdeling Voorlichting en Public Relations
81	Bureau Rapporten Registratie
82	Bibliotheek RIVM
83-100	Bureau Rapportenbeheer
101-110	Reserve

VOORWOORD

Dit rapport is tot stand gekomen in samenwerking met mensen werkzaam in verschillende disciplines. Dank voor medewerking gaat met name uit naar:

Dr. J. Nieuwenhuijs (VI) en ing. R. Bok (IKC) voor discussie die geleid heeft tot het model beschreven in 2.2.

Ir. P. van Horne (LEI-DLO) en ir. H. Rang (PVE) voor commentaar op (delen van) hoofdstuk 2.

Dr. ir. W.F. Jacobs-Reitsma (ID-DLO) voor het beschikbaar stellen van data (paragraaf 3.3.2)

Ir. J. Obdam (Plukon Wezep) voor informatie over het slachtproces.

Dr. ir. A.H. Havelaar (RIVM) voor stimulerende discussies en het kritisch lezen van eerdere versies van dit rapport.

INHOUD

Voorwoord	4
Abstract	6
Samenvatting	7
1. Inleiding	8
2. De pluimveevleesproductiebedrijven	13
2.1 Inleiding	13
2.2 Structuur van het model	14
2.3 Beschrijving van de huidige situatie	16
2.4 De effecten van mogelijke interventie maatregelen	19
2.5 De gevolgen van de maatregelen voorgesteld in het Stappenplan (1997)	19
2.6 De gevolgen van de maatregelen voorgesteld in het Plan van Aanpak van de PVE (1997)	23
2.7 Discussie	26
3. De slachterij	29
3.1 Inleiding	29
3.2 Een eenvoudig model van kruisbesmetting tijdens de slacht	30
3.3 Een methode om prevalenties te schatten uit gegevens van gepoolde monsters	34
4. De winkelfase en de consumentfase	41
4.1 Winkelfase	41
4.2 Consumentfase	42
5. Conclusies en Aanbevelingen	45
Lijst met gebruikte parameters	48
Literatuur	49
Appendix	51

ABSTRACT

The transmission of *Salmonella* through the poultry meat production chain from farm to consumer is described for exposure analysis. The chain is subdivided in four stages: production animals, animal processing, the retailer, and the consumer. Simple models of the first two stages show how modelling can be a helpful tool to *a priori* evaluate effects of intervention measures. Prevalence data indicate a more than threefold increase between the entrance of the slaughterhouse and the exit of the retailer, suggesting more data (and more research) are needed in these stages. Finally, methods to start modelling the consumer stage are suggested.

SAMENVATTING

Algemeen wordt erkend dat de veiligheid van voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong vergroot kan worden middels een ketengerichte aanpak. Bij een dergelijke aanpak is modellering een belangrijk instrument, dat het mogelijk maakt de effecten in te schatten van maatregelen in een bepaald stadium van de productieketen op de situatie verderop in de keten. Blootstellingsmodellering richt zich daarbij op het beschrijven van het proces dat leidt tot de humane blootstelling, resulterend in een kansverdeling die de kans op inname van een bepaalde concentratie pathogenen beschrijft.

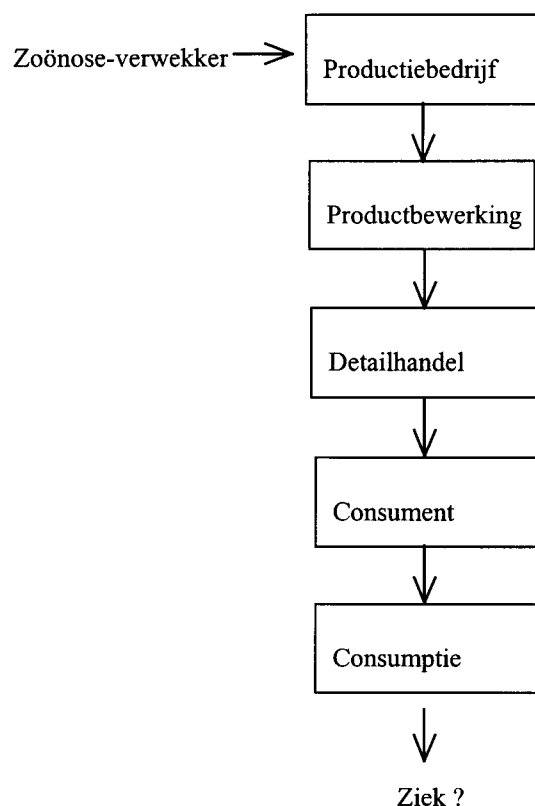
In dit rapport wordt verslag gedaan van de vorderingen op dit gebied in een specifiek geval, *Salmonella* die via pluimveevlees aan de consument wordt overgedragen. De productieketen is hierbij opgedeeld in vier opeenvolgende fasen, die elk een eigen aanpak behoeven. De eerste fase is die van de productiebedrijven. Hiervoor is een eenvoudig kansmodel opgesteld dat de toename in prevalentie op koppelnivo beschrijft voor de opeenvolgende stadia, van grootouderdieren tot aan de slachterij. Dit model kan inzicht verschaffen in de effecten van interventie maatregelen op de prevalentie van *Salmonella* in de keten. Het is gebruikt als hulpmiddel bij beleidsadviesing. De tweede fase is de slachterij. Hiervoor is een soortgelijk model te formuleren, dat laat zien dat de kans op een besmet koppel zelfs met logistiek slachten behoorlijk kan oplopen. Omdat het hier belangrijk is meer te weten van de prevalentie op diernivo, wordt tevens een methode besproken waarmee het mogelijk is om gegevens uit gepoolde monsters te gebruiken voor het schatten van zowel de prevalentie op koppel- als op diernivo. Tenslotte worden de laatste twee fasen, de winkel- en de consumentfase, besproken. Hier is de modellering nog niet daadwerkelijk ter hand genomen. Na de winkelfase blijkt de prevalentie op productnivo ongeveer 32% te bedragen, terwijl schattingen wijzen op een prevalentie op diernivo van omstreeks 11% vóór het slachten. Hier is sprake van een enorme toename, waar nog geen goede verklaring voor te geven is. Onderzoek hiernaar zal hoge prioriteit moeten hebben. Na de consumentfase vindt dan de uiteindelijke blootstelling plaats. Deze consumentfase kenmerkt zich door een hoge complexiteit en een slechte controleerbaarheid. Alleen door een goede integratie met experimenteel en observationeel onderzoek zal modellering van deze fase succesvol kunnen zijn. Dit is noodzakelijk om de blootstellingsmodellering daadwerkelijk te voltooien.

Het in dit rapport beschreven onderzoek geeft de stand van zaken weer en dit onderzoek is zeker nog niet afgerond. Desalniettemin kan het belang van modellering er duidelijk mee geïllustreerd worden. Modellen maken het noodzakelijk de gehele productieketen zo exact mogelijk te beschrijven. Ze leggen daarbij plekken bloot waar essentiële kennis ontbreekt (zoals tussen de slachterij- en de winkelfase) en kunnen al snel een nuttig hulpmiddel zijn bij beleidskeuzes (zoals het model van de productiebedrijven). In samenwerking met andere disciplines zal het werk dan ook moeten worden voortgezet.

1. INLEIDING

De veiligheid voor de mens van voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong is een belangrijk onderwerp voor het volksgezondheidsbeleid. Met de schaalvergroting en intensivering binnen de veehouderij is sinds de jaren zestig het belang van bepaalde zoönose-verwekkers, die via dierlijke producten overgedragen kunnen worden, toegenomen. Voorbeelden hiervan zijn de gastro-enteritis verwekkers *Campylobacter jejuni/coli* en *Salmonella spp.*. Deze zoönose-verwekkers geven over het algemeen geen gezondheidsproblemen bij dieren, hetgeen identificatie van besmette dieren bemoeilijkt. Bij de mens kunnen ze echter al bij lage aantallen tot infectie leiden. Daarom wordt de laatste jaren in toenemende mate gekozen voor een ketengerichte aanpak, waarbij niet zozeer sprake is van eindproductcontrole, maar het accent ligt op controle en beheersing langs de gehele productieketen. Bij de voedingsmiddelenproductie heeft een dergelijke aanpak gestalte gekregen in het bekende beheersingssysteem HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points), dat gericht is op het identificeren en beheersen van de (voor de voedselveiligheid) cruciale punten in het productieproces. Binnen de veehouderij in Nederland wordt al veelvuldig de Integrale Keten Beheersing (IKB) toegepast.

De transmissieroute van zoönose-verwekkers via de dierlijke productieketen kan schematisch worden weergegeven als in figuur 1.1. De zoönose-verwekker komt (per



Figuur 1.1. Transmissieroute van zoönose-verwekkers door de dierlijke productieketen.

definitie) in de eerste schakel, de dierlijke productiebedrijven, in de keten terecht. Het dierlijk product belandt via de detailhandel bij de consument. Deze kan hiervan vervolgens een nadelig gezondheidseffect ondervinden. Dat is de reden waarom we in het proces geïnteresseerd zijn.

Voor een goede ketengerichte aanpak is een kwantitatieve, modelmatige benadering essentieel. Hierbij is de kwantitatieve risicoanalyse een methode die in toenemende mate wordt gebruikt. Het is een methode die op gestructureerde wijze inzicht verschaft in de risico's die mensen lopen, in dit geval door voedsel. De essentie is dat na identificatie van potentieel gevaarlijke micro-organismen ('hazards'), op een kwantitatieve wijze een risicoschatting wordt gemaakt van de kans dat consumptie of bereiding van voedsel leidt tot nadelige gevolgen voor de volksgezondheid. Deze gevolgen moeten nader gekarakteriseerd worden, om vervolgens de risicoschatting te gebruiken voor beleidsbeslissingen en communicatie naar buiten (o.a. Notermans and Teunis 1996). Concrete gevallen waarbij een kwantitatieve risicoanalytische benadering is toegepast zijn o.a., *E. coli* O157:H7 via hamburgers (Marks *et al.* 1997, Cassin *et al.* 1997), *B. cereus* via gepasteuriseerde melk (Notermans *et al.* 1997), *S. enteritidis* via gepasteuriseerde ei-producten (Whiting & Buchanan 1997) en *M. paratuberculosis* via gepasteuriseerde melk (Nauta & Van der Giessen 1997).

Blootstellingsschatting is een belangrijk onderdeel van de risicoschatting. Hierbij wordt de kans geschat dat mensen aan een bepaalde 'hazard' worden blootgesteld, en aan welke hoeveelheid hiervan zij dan worden blootgesteld. Bij voedsel zal die blootstelling gewoonlijk bestaan uit consumptie, al kunnen andere soorten blootstelling, zoals bij de bereiding, eveneens belangrijk zijn. Het doel van de blootstellingsschatting is daarmee het construeren van een kansverdeling voor de kans dat een persoon per tijdseenheid een bepaalde concentratie aan pathogenen binnenkrijgt. Is dit bekend, dan kan de effectschatting, met behulp van dosis-response modellering, een schatting geven van de kans op infectie en/of de kans op ziekte (Haas 1983, Teunis *et al.* 1996). Om de blootstelling op deze wijze in te schatten is ketenmodellering meestal noodzakelijk. Het is gewoonlijk niet mogelijk de concentraties pathogeen in het voedsel op het moment van consumptie te meten, zowel om logistieke redenen (b.v. bij vele mensen thuis het eten op het bord doormeten) als vanwege de beperkingen van de meetmethoden (zoals de hoogte van detectielimiet). Daarom moet een schatting worden gemaakt die afgeleid is van kennis van het productieproces, het gedrag van mensen en pathogenen, en metingen in schakels hogerop in de keten, waar het meten van pathogeconcentraties wel mogelijk is.

In dit rapport wordt verslag gedaan van blootstellingsonderzoek naar een specifieke zoönose-verwekker (*Salmonella*) zoals die via één bepaald type productieketen (pluimveevlees) overgedragen kan worden. Een dergelijke expliciete keuze voor een pathogeen en een productieketen is gemaakt om direct de blootstellingsmodellering te kunnen illustreren. Deze keuze is om verschillende redenen op *Salmonella* in pluimveevlees gevallen. *Salmonella* is een bekende ziekteverwekker, die met een geschat aantal van 100000 ziektegevallen per jaar in Nederland (De Wit *et al.* 1996) belangrijk is voor de volksgezondheid. Pluimvee wordt, als bron van 75% van de gevallen van salmonellose,

gezien als de belangrijkste transmissieroute naar de mens (Stappenplan, 1997). Het onderzoek naar *Salmonella* in pluimvee is urgent geworden door het streven van de 'Task Force Terugdringing Voedselinfecties' het aantal gevallen van gastro-enteritis dat veroorzaakt wordt door voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong binnen 5 jaar na 1996 met 50% te reduceren. Deze doelstelling kan in theorie bereikt worden door de pluimveesector vrij te maken van *Salmonella* (ca. 75000 gevallen via pluimvee) en *Campylobacter* (ca. 300000 gevallen via pluimvee) (Stappenplan, 1997). Deze situatie heeft geleid tot de instelling van twee werkgroepen die met plannen zijn gekomen om de mate van voorkomen van deze zoönoseverwekkers terug te dringen: een werkgroep ingesteld door de ministeries VWS en LNV en een werkgroep van de Productschappen Vee, Vlees en Eieren (PVE). (Het plan van de eerste werkgroep wordt hierna genoemd 'Stappenplan' en het plan van de tweede werkgroep 'Plan van Aanpak')

Aangezien bij de twee belangrijkste pluimveeproducten, vlees en ei, sprake is van een geheel verschillend productieproces, zijn deze beide processen afzonderlijk bestudeerd. In dit rapport staat het pluimveevlees centraal, de eierproductieketen is afzonderlijk onderzocht (Ploeger 1998). Enkele cijfers kunnen inzicht geven in het economisch belang van de pluimveevleesproductieketen: In Nederland bestaan ongeveer 1700 bedrijven, met een jaarlijkse productie van ongeveer 300 miljoen dieren (Henken *et al.* 1992), waarvan 60-70% voor de export bestemd is (PVE, 1997). Het verbruik van pluimveevlees lag in Nederland in 1996 op 21.5 kg per persoon, waarvan zo'n 50% ook werkelijk geconsumeerd wordt. Hiervan is 15.9 kg (74%) kuikenvlees (PVE, 1997).

Het uiteindelijke doel van de modellering is een kwantitatieve beschrijving geven van de transmissie van *Salmonella* door de productieketen heen, vanaf de top van de productiefase (de fokdieren) tot en met de consumentfase, waar we een schatting willen maken van de doses die de consument binnenkrijgt door de aankoop en consumptie van pluimveevlees. Deze beschrijving heeft als doel om enerzijds te begrijpen hoe de blootstelling in de huidige situatie tot stand komt en anderzijds de effecten van interventie maatregelen in het proces te voorspellen. Hiervoor is het uiteraard nodig informatie te hebben over het vóórkomen van *Salmonella* in de verschillende schakels van de keten. Enkele schattingen en gegevens over de prevalenties zijn samengevat in tabel 1.1. Hierbij valt op dat er op veel plaatsen in de keten gegevens ontbreken en dat de geschatte en gemeten prevalenties in verschillende eenheden worden uitgedrukt. Bij de productiebedrijven is sprake van een prevalentie op koppelnivo, de fractie pluimveekoppels met *Salmonella*, en bij aanschaf van het product is sprake van het percentage besmette producten. De uiteindelijke blootstelling moet worden uitgedrukt in concentraties bacteriën per eenheid voedsel, en dan gecombineerd worden met gegevens over de verdeling van hoeveelheden geconsumeerd product per persoon.

Aangezien een doel van het modelleren is om de effecten van ingrepen boven in de keten op de blootstelling onder in de keten te schatten, is het nodig om de gemeten prevalenties (ook op verschillende niveaus) aan elkaar te relateren, en schattingen te maken van de ontbrekende waarden. Bovendien zullen in het model de mechanismen terug te vinden moeten zijn die leiden tot toe- en afname van de *Salmonella*-prevalentie, uitgedrukt in eenheden die in de

betreffende schakel relevant zijn. Dit betekent dat kennis omtrent prevalenties in het model geïntegreerd moet worden met kennis omtrent processen die zich in de keten afspelen.

Tabel 1.1. Geschatte of gemeten prevalenties bij de uitgang van verschillende stadia van de pluimveevleesproductieketen.

<i>Stadium in keten</i>	<i>Prevalentie</i>	<i>Referentie</i>
Grootouderdieren: topfok-bedrijven	5% van de koppels	Stappenplan (1997)
Ouderdieren: vermeerderingsbedrijven	20% van de koppels	Stappenplan (1997)
Vleeskuikens	50% van de koppels, ± 10% dieren	Stappenplan (1997)
Slachterij	75% van de koppels	Stappenplan (1997)
Winkel	32% kipproducten	Van der Zee & De Boer (1996)

Het ideaal is om in het model zo exact mogelijk de transmissie door de keten te beschrijven in de huidige situatie. (Hierbij moet in dit rapport onder 'huidig' de situatie van 1996 gelezen worden, omdat de beschikbare getallen veelal voor dat jaar gelden.) Parameters staan in dit model voor de essentiële karakteristieken van het transmissie-proces, en voor die kenmerken waarop interventie maatregelen geacht worden in te grijpen. Daarbij moeten keuzes gemaakt worden tussen eenvoud en complexiteit. Enerzijds moet het aantal parameters zoveel mogelijk beperkt worden om het model inzichtelijk te houden. Anderzijds is het noodzakelijk de werkelijk essentiële processen te identificeren, waardoor het aantal parameters kan oplopen en de complexiteit van het model toeneemt. Hierbij is het belangrijk om te realiseren dat de modellering zich altijd in eerste instantie moet laten leiden door de vraagstelling. Een gedetailleerd model is alleen noodzakelijk als de betreffende details noodzakelijk zijn voor het (zo correct mogelijk) beantwoorden van de vraagstelling.

Dit rapport beschrijft de stand van zaken in de voortgang van de blootstellingsmodellering van *Salmonella* in de pluimveevleesproductieketen (MAP-project 257851, MGB054). Het werk hieraan is nog niet voltooid. Er is nog geen volledig model van de pluimveevleesproductieketen van productiebedrijven tot en met consument. Dit heeft te maken met zowel de complexiteit als de diversiteit van de te modelleren processen. Het concrete modelleringswerk heeft zich tot nu toe geconcentreerd op het bovenste gedeelte van de keten, de keten van productiebedrijven. Dit wordt beschreven in hoofdstuk 2. Werk aan de modellering van het slachtproces bevindt zich nog in de beginfase. In hoofdstuk 3 wordt een aanzet gegeven over de aanpak van dit probleem. Bovendien wordt hier een methode

geopperd die (ook in andere stadia) gebruikt kan worden om gegevens uit gepoolde steekproeven te gebruiken voor prevalentieschattingen op dier- en koppelnivo. Dergelijke schattingen kunnen de schaarse kwantitatieve gegevens aanvullen en zijn daarom in dit stadium van groot belang. In hoofdstuk 4 worden tenslotte kort de laatste fases van de keten besproken. De modellering hiervan is nog niet ter hand genomen, maar dat zal in de toekomst wel moeten gebeuren om de ketenmodellering te voltooien.

Dit rapport is daarmee een momentopname van de stand van zaken van de blootstellingsmodellering van *Salmonella* in de pluimveevleesproductieketen. Deze rapportage beoogt niet alleen verslag te leggen van werkzaamheden, maar wil ook een handvat zijn voor verdere discussie over de mogelijke aanpak, met een ieder die daartoe bereid is.

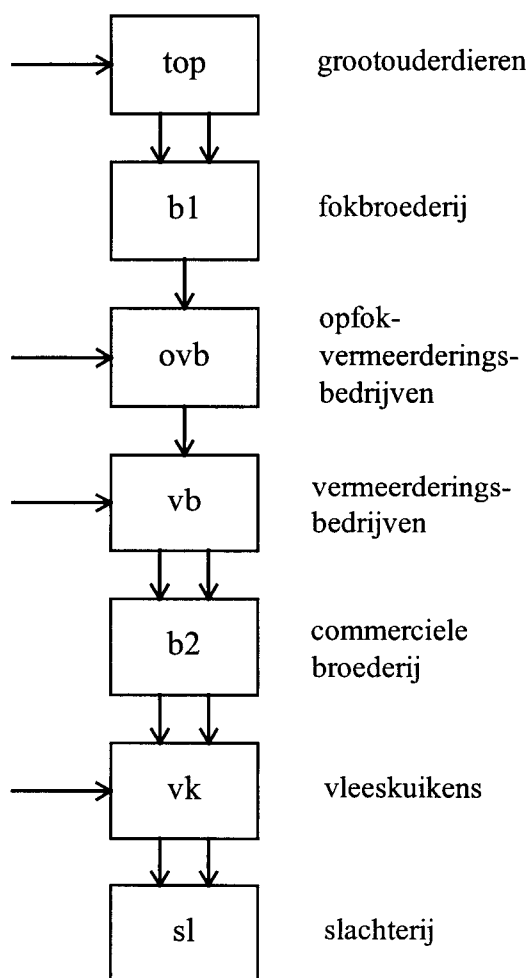
2. DE PLUIMVEEVLEESPRODUCTIEBEDRIJVEN

(met A.W. van de Giessen en A.M. Henken)

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt een model beschreven dat in eerste instantie ontwikkeld is ten behoeve van het 'Stappenplan Salmonella Pluimveehouderij' (1997), naar aanleiding van een verzoek om modelmatige ondersteuning vanuit de werkgroep die dit plan heeft opgesteld. De doelstelling hierbij was een model te ontwikkelen dat de *Salmonella*-prevalenties op koppelnivo in de pluimveevleesproductieketen beschrijft, vanaf de grootouderbedrijven tot aan de slachterij (zie figuur 2.1). Met het model dienden de effecten van interventie maatregelen ter bestrijding van *Salmonella*, zoals voorgesteld door de werkgroep, ingeschat te worden.

In dit rapport wordt, na de beschrijving van het model, zowel het pakket maatregelen zoals voorgesteld door bovengenoemde werkgroep, als het Plan van Aanpak van de Productschappen Vee, Vlees en Eieren (PVE) (1997) geëvalueerd. Dit laatste plan wordt momenteel geïmplementeerd in de pluimveesector.

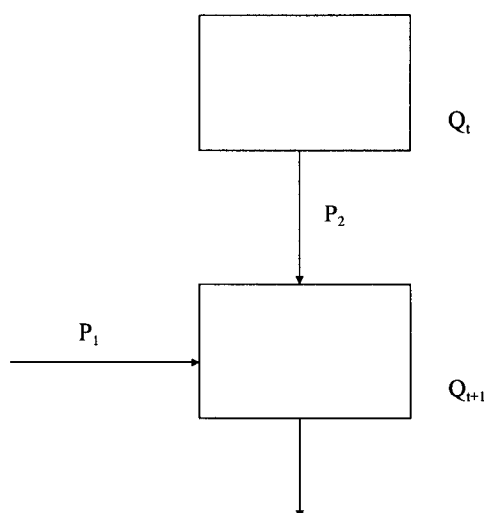


Figuur 2.1 De keten van pluimveevleesproductiebedrijven

2.2 Structuur van het model

De pluimveevleesproductieketen doorloopt verschillende stadia waarin besmette koppels kunnen voorkomen, zoals geïllustreerd in figuur 2.1. In het model wordt het besmettingsproces over de gehele keten beschreven door in elke schakel de verandering van de prevalenties op koppelnivo op een uniforme manier te beschrijven. Een ‘koppel’ is hierbij een afgesloten groep dieren of eieren, die in onderling contact staat en langere tijd binnen het bedrijf als afzonderlijke eenheid wordt behandeld. In een bepaald stadium kan een koppel bij binnenkomst zijn samengesteld uit meerdere koppels uit het vorige stadium (b.v. in broederijen, waar eieren van verschillende bedrijven worden samengevoegd), maar een koppel kan ook een deel zijn van een koppel uit het vorige stadium.

De prevalentie op koppelnivo, dat is de fractie besmette koppels, aan het eind van stadium t wordt genoemd: Q_t ($0 \leq Q_t \leq 1$). Hierbij kan t elk van de in figuur 2.1 genoemde stadia zijn. Het model gaat ervan uit dat besmetting van een koppel een kansproces is. De kans op een besmet koppel is dan gelijkwaardig met de prevalentie op koppelnivo. Elk koppel kan in dit proces ruwweg via twee routes besmet worden (zie figuur 2.2). Er is ten eerste een ‘onafhankelijke’ route met een besmettingskans P_1 , die niet afhankelijk is van de prevalentie in het vorige stadium Q_t , en ten tweede een ‘afhankelijke’ route met besmettingskans P_2 , die wèl afhankelijk is van Q_t . Door te rekenen met de kans om niet via één van deze twee routes besmet te geraken, kan de prevalentie in elk (volgende) stadium uitgedrukt worden via de formule $1 - Q_{t+1} = (1 - P_1) \cdot (1 - P_2)$. Door te kiezen voor deze formulering wordt er rekening gehouden met het feit dat er ook bij ‘dubbele’ infectie (via beide routes) maar één keer besmetting optreedt.



Figuur 2.2. Schematische weergave van het besmettingsproces. In elk stadium kan besmetting van een koppel (rechthoek) optreden door onafhankelijke besmetting (met kans P_1 , niet beïnvloed door de prevalentie van de koppels in de productieketen) en afhankelijke besmetting (met kans P_2 , afhankelijk van de prevalentie in het vorige stadium, Q_t). De kans op een besmet koppel in stadium $t+1$ is dan $Q_{t+1} = 1 - (1 - P_1)(1 - P_2)$.

De 'onafhankelijke' besmettingsroute wordt gevormd door besmettingen die van buiten het bedrijf naar binnen komen (door voer, ongedierte, etc.), en vormt voor een bedrijfstype altijd een constant besmettingsrisico, per definitie onafhankelijk van de fractie besmette koppels in het vorige stadium. In het model wordt de simpele aanname gedaan dat de besmettingskans P_1 afhangt van de hygiëne (h) en de maximale besmettingskans P_{\max} volgens de formule

$$P_1 = h \cdot P_{\max} \quad (2.1)$$

De parameters zijn dan gedefinieerd als:

P_{\max} = de maximale kans op onafhankelijke besmetting in een bepaald stadium ($0 \leq P_{\max} \leq 1$), bepaald door het 'ecosysteem' van het bedrijfstype. Deze kans is sterk afhankelijk van de duur van het verblijf van dieren op een bedrijf.

h = het effect van risicoreducerende (hygiëne-)maatregelen zoals die binnen het bedrijfstype toegepast worden ($0 \leq h \leq 1$). Als $h=0$ is de hygiëne extreem goed, met kans nul dat *Salmonella* van buiten het bedrijf binnenkomt. Dit zal in de praktijk niet haalbaar zijn. Als $h=1$ worden er geen risicoreducerende maatregelen genomen en is de kans op onafhankelijke besmetting $P_1 = P_{\max}$.

De 'afhankelijke' besmettingsroute bestaat ruwweg uit twee componenten:

- 1) verhoging van de prevalentie doordat een koppel uit meerdere koppels van het vorige stadium wordt samengesteld; en
- 2) kruiscontaminatie tussen koppels binnen een bedrijfstype (b.v. tussen twee stallen binnen een bedrijf).

Beiden zijn afhankelijk van de prevalentie in het vorige stadium. Dit is eenvoudig in te zien door na te gaan dat beiden geen effect hebben als er geen besmette koppels voorkomen in het vorige stadium. We weten niet hoe de afhankelijkheid tussen nieuwe en oude prevalentie via deze route er precies uitziet. In het model nemen we het volgende aan:

1) Een koppel is altijd besmet als het voorouderkoppel besmet is: als een groep eieren besmet is, is de groep kuikens die er uit komt ook besmet, en als een koppel kippen besmet is, is de groep eieren die ze leggen ook besmet. Voor een willekeurig koppel in stadium $t+1$ is de kans om op deze manier besmet te raken Q_t . De kans om vrij te blijven van besmetting is dan $1-Q_t$. Het samenvoegen van koppels is nu te beschrijven met een 'kanalisatie'-factor ν ($\nu \geq 1$), het gemiddelde aantal voorouderkoppels. Er is dan een kans op vrijblijven van besmetting van $(1-Q_t)^\nu$; en

2) Kruiscontaminatie tussen verschillende koppels wordt beschreven met een kruiscontaminatiefactor c ($c \geq 0$). De kans op vrijblijven van besmetting via kruiscontaminatie wordt gelijk gesteld aan $(1-cQ_t)$. Er moet altijd gelden dat $cQ_t \leq 1$. De waarde van de factor c is afhankelijk van de risicoreducerende maatregelen binnen het bedrijf en bijvoorbeeld het aantal stallen per bedrijf. Evenals bij de factor h kan dus ook c door hygiënemaatregelen beïnvloed worden.

Voor de kans op afhankelijke transmissie geldt nu

$$P_2 = 1 - (1 - c Q_t)(1 - Q_t)^v \quad (2.2)$$

In deze formule (2.2) staan twee onbekende parameters, die allebei geschat zouden moeten worden. Dit kan gereduceerd worden tot één onbekende parameter, k , die de toename in prevalentie door afhankelijke transmissie weergeeft, veroorzaakt door kanalisatie (samenstelling van een koppel uit verschillende koppels in het vorige stadium) en/of kruiscontaminatie tussen koppels in een bepaald stadium. Stel $k \approx c + v - 1$ ($k \geq 0$, $(k+1) \times Q_t \leq 1$). Formule (2.2) verandert dan in

$$P_2 = (k+1) Q_t \quad (2.3)$$

In de formule betekent $k=0$ dat er geen toename in prevalentie is via de ‘afhankelijke’ besmettingsroute. $k>0$ geeft wel een dergelijke toename. We werken hieronder alleen met deze k -waarde, om het aantal (onbekende) parameters te beperken. In een later stadium van modelontwikkeling zou deze k wel weer nader gespecificeerd kunnen worden. Ook het feit dat $k = c+v-1$ alleen opgaat voor lage waarden van Q kan verwaarloosd worden, aangezien er vooralsnog toch geen afzonderlijke schattingen van c en v te maken zijn.

Dit alles leidt tot de volgende formule voor de kans op een besmet koppel in stadium $t+1$:

$$Q_{t+1} = 1 - (1 - h \cdot P_{\max})(1 - (k+1)Q_t) \quad (2.4)$$

Deze formule (2.4) beschrijft de transmissie van *Salmonella* door de gehele keten van productiebedrijven.

2.3 Beschrijving van de huidige situatie

De parameterwaarden van het hierboven beschreven model moeten vervolgens geschat worden om de huidige situatie te beschrijven. (Zoals reeds opgemerkt is ‘huidig’ hier 1996.) Er zijn (ruwe) schattingen van de prevalenties op koppelnivo in verschillende stadia bekend (Stappenplan, 1997), zoals gegeven in tabel 2.1

Tabel 2.1 Geschatte prevalenties op koppelnivo (Q) per stadium t (Stappenplan, 1997)

<i>stadium</i>	Q_t
top	5 %
ovb	10 %
vb	20 %
vk	50 %
sl	75 %

Deze schattingen kunnen gebruikt worden als schattingen van Q_t in de genoemde stadia.

Er wordt verondersteld dat 10% van de totale prevalentie in de stadia *ovb* en *vk* afkomstig is uit onafhankelijke transmissie (Stappenplan, 1997). Omdat er volgens de werkgroep in deze stadia geen toename door afhankelijke transmissie plaatsvindt ($k=0$), zijn ook de besmettingsgraden (Q) in de broederijen (stadia *b1* en *b2*) af te leiden. (resp. 9 en 45%)

We gaan er in eerste instantie van uit dat in elk stadium de toename in prevalentie in principe veroorzaakt wordt door onafhankelijke of afhankelijke transmissie, dwz of $k=0$ en $hP_{\max} > 0$ of $k > 0$ en $hP_{\max} = 0$.

De aannames die volgens het Stappenplan (1997) in de verschillende stadia gedaan kunnen worden zijn weergegeven in tabel 2.2.

We nemen hiermee aan dat in de broederijen en de slachterij géén besmetting van buitenaf optreedt. Er is wel afhankelijke transmissie omdat de koppels eieren/ slachtkuikens uit meerdere koppels uit het vorige stadium worden samengesteld en er kruiscontaminatie op kan treden. In de andere stadia treedt dit laatste niet op, of we nemen aan dat het effect daarvan verwaarloosbaar is. Hier neemt de prevalentie juist toe door besmetting van buiten het bedrijf.

Tabel 2.2 Aannames omtrent de te verwaarlozen transmissieroute in de verschillende stadia van de productieketen. Als $k=0$ wordt de afhankelijke route verwaarloosd, als $h.P_{\max} = 0$ de onafhankelijke route.

<i>Bedrijf</i>	
top	$k=0$
b1	$h.P_{\max}=0$
ovb	$k=0$
vb	$k=0$
b2	$h.P_{\max}=0$
vk	$k=0^*$
sl	$h.P_{\max}=0$

* Zoals hieronder blijkt is deze aanname niet te handhaven als we de huidige situatie willen beschrijven.

Uitgaande van de geschatte prevalenties Q , kunnen nu de waarden voor $P_1=h.P_{\max}$ en k berekend worden die noodzakelijk zijn om met vergelijking (2.4) de huidige situatie te verklaren. Deze zijn gegeven in tabel 2.3.

Tabel 2.3. De waarden voor $h.P_{\max}$ en k , uitgerekend met vergelijking (2.4) na schattingen van Q .

<i>stadium</i>	$P_1 = h.P_{\max}$ (%)	k	Q (%)
top	5	-	5
b1	-	0.8	9
ovb	1.1	-	10
vb	11.1	-	20
b2	-	1.25	45
vk	9.1	-	50
sl	-	0.5	75

Er is hier nog geen onderscheid gemaakt tussen h en P_{\max} . Om daarover iets te zeggen moeten we gebruik maken van de aanwezige kennis omtrent de hygiëne e.d. bij de verschillende bedrijfstypen. We veronderstellen dat de hygiëne in stadium *vk* en *top* het best is en bij *vb* het minst goed. De stadia *top* en *vb* duren het langst (resp. 60 en 40 weken) en de stadia *ovb* en *vk* duren veel korter (resp. 20 en 6 weken), wat is uit te drukken in verschillende waarden voor P_{\max} . (Immers, bij een langere verblijfstijd is de kans op infectie van buitenaf groter.) Dit leidt tot de schattingen van de parameters h en P_{\max} , die gegeven zijn in tabel 2.4. (Stappenplan, 1997).

Tabel 2.4 De waarden voor h , P_{\max} en k , uitgerekend met vergelijking (2.4) na schattingen van Q en rekening houdend met bekende verschillen dus de verschillende bedrijfstypen. Aangenomen wordt dat het model met deze parameterwaarden de huidige situatie (in 1996) beschrijft.

<i>stadium</i>	h	P_{\max} (%)	k	Q (%)
top	0.2	25	-	5
b1	-	-	0.8	9
ovb	0.22	5	-	10
vb	0.555	20	-	20
b2	-	-	1.25	45
vk	0.2	5	0.1	50
sl	-	-	0.5	75

In tabel 2.4. is in het stadium *vk* afgestapt van de aanname $k=0$, omdat de toename in de prevalentie Q niet te verklaren was met realistische waarden van de parameters h en P_{\max} (Stappenplan, 1997). Kennelijk is afhankelijke transmissie (b.v. door kruiscontaminatie tussen verschillende koppels binnen één bedrijf) hier niet te verwaarlozen. Met $k=0.1$ beschrijft het model de huidige situatie.

2.4 De effecten van mogelijke interventie maatregelen

Er is een scala aan interventie maatregelen denkbaar om de prevalentie van *Salmonella* in de keten omlaag te brengen. Het model is te gebruiken om de effecten van (combinaties van) dergelijke maatregelen in te schatten door achtereenvolgens

- 1) het effect van maatregelen op de modelparameters te beschrijven, en daarna
- 2) met veranderde waarden van de modelparameters het model door te rekenen.

De effecten van een reeks van mogelijke interventie maatregelen op de modelparameters zijn door experts ingeschat zoals weergegeven in tabel 2.5. (o.a. Stappenplan, 1997). Deze schattingen vormen het uitgangspunt van de verdere berekeningen.

2.5 De gevolgen van de maatregelen voorgesteld in het Stappenplan (1997)

In het Stappenplan (1997) worden maatregelen voorgesteld in drie opeenvolgende perioden. De bedoeling hiervan is om per periode de effectiviteit van het pakket maatregelen te evalueren en als de resultaten niet afdoende blijken naar een periode met ernstiger maatregelen over te stappen. De maatregelen zijn weergegeven in tabel 2.6.

De effecten van de maatregelen zoals voorgesteld in het Stappenplan (1997) zijn volgens tabel 2.5. in het model geïmplementeerd. In tabel 2.6. wordt in een overzicht weergegeven wat dit betekent ten opzichte van de huidige situatie, zoals beschreven in paragraaf 2.3 (zie tabel 2.4).

Tabel 2.5 Overzicht van mogelijke interventie maatregelen, met hun geschatte effect in het model

Maatregel	Beschrijving	Effect
Logistiek broeden	Het samenvoegen van eieren van <i>Salmonella</i> positieve koppels in de broederij. Leidt tot minder kruiscontaminatie	Verlaagt k met 80% (geldt alleen in broederijen)
Hygiëne	Verbetering van de hygiëne op bedrijven. Het effect op kruiscontaminatie (afhankelijke transmissie) wordt verwaarloosd	Verlaagt h met een percentage afhankelijk van de specifieke maatregelen. Er zal altijd een minimale $h_{\min} > 0$ zijn. Aangenomen wordt dat de huidige hygiëne bij vk ($h=0.2$) het hoogst haalbare is voor ovb en vb . Bij vk is halvering van h (tot $h=0.1$) nog mogelijk. (zie paragraaf 2.6)
Logistiek slachten	<i>Salmonella</i> positieve koppels worden in de slachterij na de negatieve koppels geslacht. Dit leidt tot minder kruiscontaminatie. Aangenomen wordt dat de koppels wel in het productieproces blijven	Verlaagt k met 90% (geldt alleen in de slachterij)
Slachten <i>Salmonella</i> +	Het slachten en uit de productie nemen van <i>Salmonella</i> positieve koppels	Verlaagt Q met 90%
Vaccineren <i>S. enteritidis</i> en <i>S. typhimurium</i>	Vaccineren voorkomt transmissie van deze <i>Salmonella</i> species	Halveert Q van <i>S.e/S.t</i> positieve koppels. Dit is maar een laag percentage van alle koppels (T.S. de Vries, pers. comm.)
Behandelen <i>Salmonella</i> + koppels	Met antibiotica en KR flora <i>Salmonella</i> bestrijden	Verlaagt Q met 75%
Voer- maatregelen	Maatregelen om besmetting van voer tegen te gaan	Verlaagt $h.P_{\max}$. Effect afhankelijk van het stadium (zie paragraaf 2.6)

Tabel 2.6 Overzicht van de maatregelen voorgesteld in het Stappenplan (1997), met hun effect op modelparameters zoals beschreven in tabel 2.5. De parameter met een accent (‘) geeft de gewijzigde waarde van de parameter weer. Als ze niet worden aangepast, blijven alle maatregelen uit vorige periodes blijven van kracht. Voor toelichting (toel.), zie tekst.

	<i>Periode 1</i>	<i>Periode 2</i>	<i>Periode 3</i>
top	Vaccinatie <i>S.ent.</i> en <i>S. typh.</i> $Q' = Q$ (zie toel.)	Slachten <i>Salmonella</i> +: $Q' = 0.1 Q$	
b1	Logistiek broeden: $k' = 0.2$ $k = 0.16$		
vb	Vaccinatie 50% van <i>S. enteritidis</i> $Q' = Q-0.25\%$ (zie toel.)	idem + slachten 90% van <i>S. enteritidis</i> $Q' = Q-0.4 \%$ (zie toel.)	Slachten <i>Salmonella</i> + $Q' = 0.1 Q$
b2	Logistiek broeden: $k' = 0.2$ $k = 0.25$		
sl	Logistiek slachten 90% $k' = 0.1$ $k = 0.05$	idem + decontamineren (zie toel.)	idem + Slachten <i>Salmonella</i> + $Q' = 0.1 Q$

Toelichting op tabel 2.6:

top: Het effect van de voorgestelde vaccinatie van koppels waar *S. enteritidis* / *S. typhimurium* gevonden is, is verwaarloosbaar, omdat de prevalentie van deze serotypen in dit stadium in 1996 erg laag was. (T.S. de Vries, *pers. comm.*)

vb: Tot voor kort was ca. 2% van de koppels in de vermeerderingsfase besmet met *S. enteritidis* / *S. typhimurium* (T.S. de Vries, *pers. comm.*). Door maatregelen (behandelen met antibiotica en KR-flora) wordt dit in de huidige situatie met 75% effectiviteit teruggedrongen tot 0.5%. Dat betekent dat in de huidige situatie 0.5% van de koppels besmet is met *S. enteritidis* / *S. typhimurium*. Het effect van vaccineren (in periode 1) is dan halvering van dit percentage tot 0.25%, een winst van 0.25% op de totale prevalentie en dus in feite verwaarloosbaar.

Slachten (periode 2) vervangt het behandelen met antibiotica en KR-flora en brengt de na vaccinatie overgebleven $2\% \times 50\% = 1\%$ met 90% effect terug tot 0.1%. De afname in prevalentie door deze maatregelen is daarmee $0.5 - 0.1 = 0.4\%$, opnieuw zeer gering.

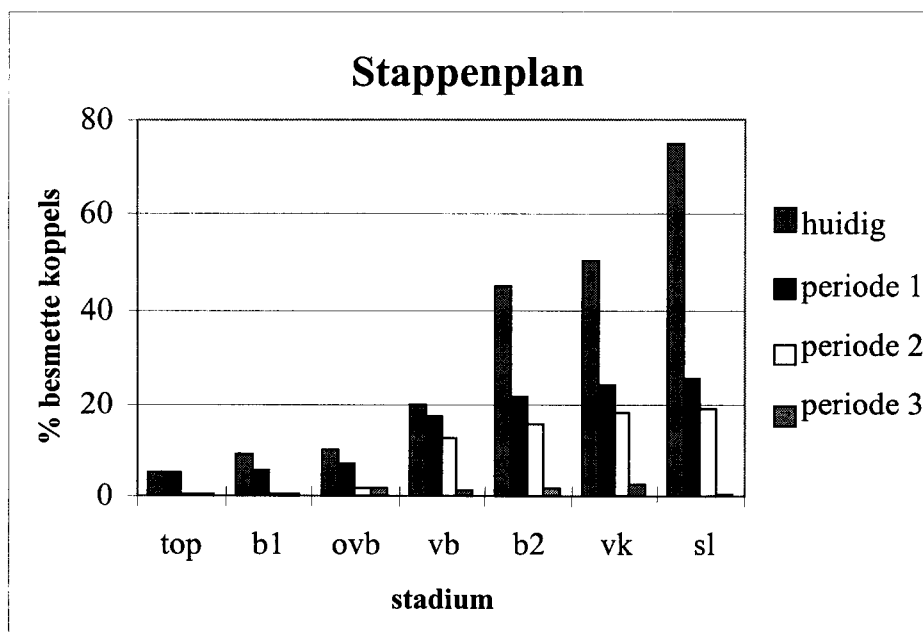
sl: De effecten van maatregelen als decontaminatie in de slachterij (voorgesteld in het Stappenplan) zijn niet met het model te berekenen, omdat dat niet in cijfers op koppel-nivo is uit te drukken.

In periode 3 wordt naast logistiek slachten (het slachten van negatieve koppels vóór de positieve koppels, zie ook hoofdstuk 3) ook het uit de vers-pluimveevleesproductieketen nemen van *Salmonella* positieve koppels doorgevoerd. [Dit is een wijziging t.o.v. de beschrijving in de bijlage van het Stappenplan (1997).]

Eén en ander leidt tot de prevalenties op koppelnivo, Q (%), zoals gegeven in tabel 2.7 en figuur 2.3.

Tabel 2.7. De prevalenties op koppelnivo in de huidige situatie (tabel 2.4) en zoals voorspeld voor de drie opeenvolgende periodes na het doorvoeren van de maatregelen voorgesteld in het Stappenplan (1997).

	<i>huidig</i>	<i>periode 1</i>	<i>periode 2</i>	<i>periode 3</i>
top	5.00	5.00	0.50	0.50
b1	9.00	5.80	0.58	0.58
ovb	10.00	6.84	1.67	1.67
vb	20.00	16.94	12.20	1.26
b2	45.00	21.17	15.25	1.57
vk	50.00	24.06	17.60	2.71
sl	75.00	25.26	18.48	0.29



Figuur 2.3 Prevalentieschattingen in de huidige situatie en na de maatregelen voorgesteld in het Stappenplan (1997)

Daarmee is volgens het model de verwachting dat de maatregelen uit periode 1 de prevalentie op koppelnivo in de slachterij met 2/3 zullen reduceren. Na de derde periode is deze besmettingsgraad enorm gedaald, van 75% naar zo'n 0.3 %.

2.6 De gevolgen van de maatregelen voorgesteld in het Plan van Aanpak van de PVE (1997)

Ook in het Plan van Aanpak van de Productschappen Vee, Vlees en Eieren (PVE) (1997) worden maatregelen voorgesteld, die vanaf april 1997 samen met een uitgebreid monitoringsprogramma worden doorgevoerd in de vleesproductieketen.

De technische invulling van het plan is gebaseerd op vijf belangrijke onderdelen:

- 1) Verplicht hygiënemanagement
- 2) Verplichte reiniging en ontsmetting
- 3) In- en uitgangscntrole voor elke schakel
- 4) Informatie-overdracht tussen de schakels
- 5) Corrigerende maatregelen bij besmetting

De voorgeschreven interventie maatregelen zijn te vertalen in hygiënemaatregelen, voermaatregelen en logistiek broeden. Deze zijn, met hun geschatte effecten op de modelparameters, weergegeven in tabel 2.8. Corrigerende maatregelen als het slachten of behandelen van *S. enteritidis* of *S. typhimurium* positieve koppels in de (opfok)-vermeerderingsbedrijven zijn niet meegenomen, omdat het effect hiervan vrijwel verwaarloosbaar is (zie paragraaf 2.5). Behandelen met antibiotica wordt slechts aanvullend instrument gezien om de besmettingen verder terug te dringen. Aangezien logistiek slachten op vrijwillige basis is voorgeschreven (H. Rang, *pers. comm.*), worden de effecten van het plan zowel met als zonder logistiek slachten in de slachterij doorgerekend.

De in tabel 2.8 genoemde periodes zijn niet te vergelijken met de periodes zoals bedoeld in het Stappenplan (1997) (zie paragraaf 2.5). Hier worden ze opgevat als drie arbitrair benoemde fasen, waarin de genoemde maatregelen steeds effectiever worden. Ze lopen min of meer vloeiend in elkaar over. In periode 3 is het Plan van Aanpak volledig in werking. Dit dient 1 juli 1998 het geval te zijn.

Het model is doorgerekend met de veranderde parameterwaarden uit tabel 2.8 De resultaten daarvan zijn weergegeven in tabel 2.9 en figuur 2.4.

Tabel 2.8. Overzicht van de maatregelen voorgesteld in het Plan van Aanpak (1997), met hun effect op modelparameters zoals beschreven in tabel 2.5. De parameter met een accent (') geeft de gewijzigde parameter weer t.o.v. de huidige situatie, gegeven in tabel 2.3. Als ze niet worden aangepast, blijven alle maatregelen uit vorige periodes blijven van kracht. Voor toelichting, zie tekst.

	<i>Periode 1</i>	<i>Periode 2</i>	<i>Periode 3</i>
top		Voermaatregelen $P_{\max}' = 0.95 P_{\max} = 23.75\%$	
b1		Logistiek broeden in 50% van de broederijen $k' = 0.6$ $k = 0.48$	Logistiek broeden in alle broederijen $k' = 0.2$ $k = 0.16$
ovb	Hygiëne 50% $h' = h - (h - 0.2) / 2 = 0.21$	Voermaatregelen $P_{\max}' = 0.875 P_{\max} = 4.38\%$ Hygiëne 100% $h' = h_{\min} = 0.2$	Voermaatregelen $P_{\max}' = 0.75 P_{\max} = 3.75\%$
vb	Hygiëne 50% $h' = h - (h - 0.2) / 2 = 0.38$	Voermaatregelen $P_{\max}' = 0.875 P_{\max} = 17.5\%$ Hygiëne 100% $h' = h_{\min} = 0.2$	Voermaatregelen $P_{\max}' = 0.75 P_{\max} = 15\%$
b2		Logistiek broeden in 50% van de broederijen $k' = 0.6$ $k = 0.75$	Logistiek broeden in alle broederijen $k' = 0.2$ $k = 0.25$
vk	Hygiëne 50% $h' = h - (h - 0.1) / 2 = 0.15$	Hygiëne 100% $h' = h_{\min} = 0.1$	Voermaatregelen $P_{\max}' = 0.9 P_{\max} = 4.5\%$
sl	Eventueel Logistiek slachten 90% effect $k' = 0.1$ $k = 0.05$		

Toelichting op tabel 2.8:

- Hygiëne: In *ovb* en *vb* is de huidige hygiëne in *vk* ($h_{\min}=0.2$) het best haalbare. Bij *vk* valt de hygiënelast hooguit nog te halveren ($h_{\min}=0.1$). Door maatregelen treedt in 'periode 1' 50% verbetering op, dus de huidige h wordt gereduceerd met 50% van de maximale reductie $h-h_{\min}$. Vanaf 'periode 2' treedt 100% verbetering op en worden de waarden voor h_{\min} bereikt.

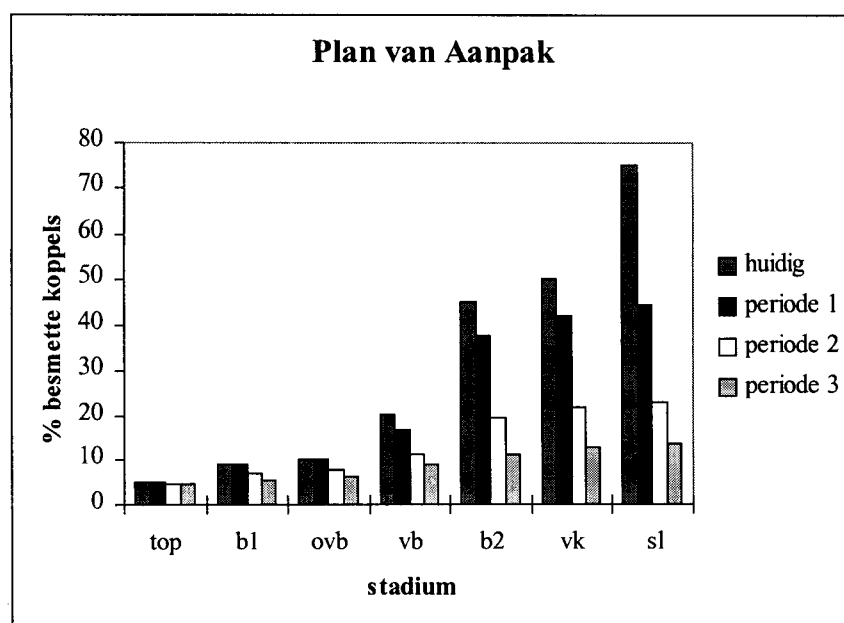
- Voermaatregelen: Door aanzuren en/of verhitting is de kans op besmet voer te verkleinen. Dit betekent een verlaging van de kans op onafhankelijke transmissie, en wordt geïmplementeerd als een verlaging van P_{\max} . (De keuze tussen P_{\max} en h is arbitrair.) In de *top* is het voer al vrijwel Salmonella-vrij en valt dus nauwelijks iets aan het voer te verbeteren (hooguit 5% effect). In *ovb* en *vb* is uiteindelijk 25% verlaging van P_{\max} mogelijk. In *vk* is 10% effect haalbaar door het toevoegen van tarwe. (Voorlopige schattingen via P. van Horne, *pers. comm.*)

-Logistiek broeden: Effect wordt in loop van tijd optimaal (zie tabel 2.5).

Tabel 2.9 De prevalenties op koppelnivo in de huidige situatie (tabel 2.4) en zoals voorspeld voor de drie opeenvolgende periodes na het doorvoeren van de maatregelen voorgesteld in het Plan van Aanpak (1997). Omdat het plan zowel met als zonder logistiek slachten (l.s.) in de slachterij kan worden doorgevoerd, zijn de resultaten met beide opties afzonderlijk vermeld.

	<i>huidig</i>	<i>periode 1</i>	<i>periode 2</i>	<i>periode 3</i>
<i>top</i>	5.00	5.00	4.75	4.75
<i>b1</i>	9.00	9.00	7.03	5.51
<i>ovb</i>	10.00	9.96	7.84	6.22
<i>vb</i>	20.00	16.80	11.07	9.03
<i>b2</i>	45.00	37.80	19.37	11.29
<i>vk</i>	50.00	42.02	21.70	12.81
sl zonder l.s.	75.00	63.02	32.55	19.22
sl met l.s.		44.12	22.79	13.45

Na drie periodes is de prevalentie (met logistiek slachten) gedaald tot zo'n 13%. Dit is beduidend meer dan de prevalentie die volgens de maatregelen uit het Stappenplan (1997) bereikt kan worden (0.3%, zie paragraaf 2.5). Het relatieve effect van logistiek slachten is in alle drie genoemde periodes gelijk, 30% reductie van de prevalentie op koppelnivo.



Figuur 2.4 Prevalentieschattingen in de huidige situatie en na de maatregelen voorgesteld in het Plan van Aanpak (1997), met logistiek slachten.

2.7 Discussie

Het in dit hoofdstuk beschreven model, dat het verloop van prevalenties over de opeenvolgende schakels in een productieketen beschrijft, is gebruikt om de effecten van verschillende pakketten interventie maatregelen in te schatten. Door eerst de effecten van afzonderlijke maatregelen in modeltermen te vertalen en daarna combinaties van maatregelen te implementeren, kunnen onafhankelijke en gelijkwaardige berekeningen uitgevoerd worden. Hierbij blijkt dat een model als dit een goed hulpmiddel kan zijn om verschillende pakketten met maatregelen op een objectieve manier met elkaar te vergelijken.

Toch biedt het model in de huidige vorm waarschijnlijk nog slechts weinig betrouwbare kwantitatieve voorspellingen. Hiervoor zijn ruwweg twee redenen aanwijsbaar:

- Ten eerste door de grote hoeveelheid op meningen van experts gebaseerde schattingen, van zowel de prevalenties en de parameterwaarden in de huidige situatie (paragraaf 2.3) als van de effecten van maatregelen (paragraaf 2.4). Deze schattingen zouden eigenlijk op door wetenschappelijk onderzoek verkregen kennis gebaseerd moeten zijn. Helaas is dergelijke kennis echter schaars of zelfs helemaal afwezig. De gebruikte schattingen zijn desalniettemin waardevol, want het zijn de cijfers waar het beleid ook zonder gebruik van het model op gebaseerd zou zijn.

- Ten tweede door het ontbreken van een onzekerheids- en/of gevoeligheidsanalyse, waarin de effecten van het bestaan van onzekerheden en variaties in parameterwaarden onderzocht wordt. Het is de bedoeling een dergelijke analyse in de toekomst uit te voeren, om meer inzicht te krijgen in de effecten van verkeerd geschatte parameters en de robuustheid van het model. Ook verschillen tussen *Salmonella* serotypen zouden in een dergelijke analyse

meegenomen kunnen worden. Naar verwachting zal een dergelijke analyse echter geen grote invloed hebben op de kwalitatieve tendensen die uit de modelvoorspellingen naar voren komen, en die thans de belangrijkste praktische waarde van het model vormen.

Een vergelijking van de in dit hoofdstuk geschatte effecten van de twee genoemde plannen, het Stappenplan (1997) en het Plan van Aanpak (1997), geeft aan dat het Stappenplan uiteindelijk effectiever zal zijn. Dit hoeft echter nog geen aanleiding te zijn om het Stappenplan zonder meer als 'het beste plan' aan te wijzen. Om een goede vergelijking te maken is het noodzakelijk meer factoren mee te nemen die in de besluitvorming van belang zijn dan alleen het verwachte effect op de prevalentie. Ook financiële overwegingen en maatschappelijke acceptatie zullen een belangrijke rol spelen. Het is bijvoorbeeld gemakkelijk om met het model in de hand te beweren dat het slachten van alle *Salmonella* positieve koppels de beste maatregel is, omdat dit de prevalentie van *Salmonella* positieve koppels vrijwel tot nul zal reduceren. Dat wordt echter anders zo als bedrijfseconomische gevolgen ter sprake komen. Er is daarom een samenwerking met het LEI-DLO opgestart, waarin het model zal worden uitgebreid met een economische analyse (rapportage naar verwachting medio 1998).

Worden de twee genoemde plannen toch naast elkaar gezet, dan valt vooral op dat de voorgestelde maatregelen sterk van elkaar verschillen. In het Stappenplan (1997) bestaan de pakketten maatregelen uit logistiek broeden, slachten van *Salmonella* positieve koppels en logistiek slachten in de slachterij, met daarnaast maatregelen (zoals vaccineren) die vooral tegen de species *S. enteritidis* en *S. typhimurium* gericht zijn. Deze laatste zullen in de pluimveevleesproductieketen waarschijnlijk weinig effect sorteren, omdat de prevalenties van deze serotypen in deze bedrijven op dit moment relatief laag zijn (T.S. de Vries, *pers. comm.*). Logistiek broeden is, naast de mogelijkheid tot logistiek slachten in de slachterij, de enige belangrijke maatregel die zowel in het Plan van Aanpak (1997) als in het Stappenplan is voorgesteld. Het Plan van Aanpak richt zich verder vooral op hygiënemaatregelen en voermaatregelen. Dit maakt het helaas moeilijk de effecten van de beide plannen op een eerlijke manier te vergelijken. Een fout in de inschatting van het effect van een bepaalde maatregel, die slechts in één plan genoemd wordt, heeft ook slechts gevolgen voor één van de plannen en staat een evenwichtige vergelijking in de weg.

Tenslotte dient opgemerkt te worden dat het model in eerste instantie ontwikkeld is als hulpmiddel bij het Stappenplan. Dit betekent dat daarbij niet gedacht is aan verschil tussen specifieke 'hygiëne'- en 'voer'-maatregelen. Was dat wel het geval, dan zou de kans op onafhankelijke transmissie mogelijk niet in één term als $h.P_{\max}$ geformuleerd zijn, maar eerder als twee afzonderlijke termen voor 'voer' en 'hygiëne', gecombineerd met verblijftijd in de stal.

Deze laatste suggestie zou het begin kunnen zijn van het formuleren van een uitgebreider model dat de verschillende factoren waarop maatregelen kunnen ingrijpen explicieter beschrijft. Ook de parameter k is bijvoorbeeld niet goed te interpreteren doordat de 'kruiscontaminatie-factor' c niet eenduidig gedefinieerd is (zie paragraaf 2.2). De gevolgen van maatregelen die hierop ingrijpen zijn daarom moeilijk op objectieve gronden in te schatten. Het probleem is echter dat uitbreiding van het model meer parameters en daarmee

meer schattingen noodzakelijk maakt. Meer (onnauwkeurige) schattingen zullen per saldo waarschijnlijk niet veel voorspellende waarde aan het model toevoegen.

Een geheel andere aanpak van de modellering van de pluimveebedrijven kan ook licht werpen op mogelijkheden om *Salmonella* in de pluimveehouderij uit te bannen. Door de dynamica van de besmetting epidemiologisch te modelleren, zoals bij bijvoorbeeld bij humane infectieziekten gebruikelijk is (Anderson & May 1991), kan onderzocht worden wat noodzakelijk is om verspreiding van *Salmonella* binnen de stal of tussen koppels te voorkomen. (Dit kan door maatregelen te nemen die er toe leiden dat het 'basic reproductive number' R_0 - het aantal secundaire infecties dat in een populatie door één geïnfecteerd individu geproduceerd wordt, als de gehele populatie gevoelig is - kleiner dan 1 wordt). Een model van deze dynamica kan ook licht werpen op de relatie tussen de prevalentie op diernivo op het moment dat de koppels een bedrijf binnenkomen en er weer uitgaan. Vooral nog vraagt een dergelijke aanpak om verdergaand onderzoek naar de epidemiologie binnen pluimveekoppels.

Een nadeel van het model in de huidige vorm is dat de prevalenties op diernivo er niet in voorkomen. Dit komt weliswaar de eenvoud van het model ten goede, maar zeker in de laatste stadia van het model (vleeskuikens en slachterij) zijn deze prevalenties wel van belang. Daar het uiteindelijke doel van de modellering (en de interventie maatregelen) het effect op de volksgezondheid is, willen we inschatten wat de blootstelling is, en daarmee (onder andere) de kans op een besmet product. Dit laatste zal gerelateerd zijn aan de prevalentie op diernivo. Helaas zijn er slechts weinig schattingen van de prevalentie op diernivo bekend. Daarom wordt in het volgende hoofdstuk beschreven hoe dergelijke prevalenties af te leiden zijn uit monsters met gepoolde steekproeven. Deze methode wordt hier toegespitst op de situatie van de slachterij, maar is in principe ook toepasbaar bij vleeskuikenkoppels.

3. DE SLACHTERIJ

3.1 Inleiding

De slachterij is als laatste schakel van de in het vorige hoofdstuk beschreven keten van productiebedrijven een belangrijke punt in het transmissieproces van *Salmonella*. Geschat wordt dat de prevalentie op koppelnivo hier ruwweg toeneemt van 50% naar 75 % (Stappenplan, 1997). Helaas is van de prevalentie op diernivo niet veel bekend. Omdat er na het slachtproces geen sprake meer is van groepen dieren, en kort daarna de stap naar het 'product' gemaakt wordt, is 'het dier' wel de meest voor de hand liggende eenheid om de prevalentie in dit stadium in te meten. Jacobs-Reitsma *et al.* (1994) vonden onder 181 vleeskuiken-koppels 49 koppels (27%) die positief waren voor *Salmonella*. Hun bemonsteringsmethode bestond uit het nemen van swabs, die over het algemeen gepoold werden in acht mengmonsters van drie (dus totaal 24 monsters). Hieronder (paragraaf 3.3.) laten we zien dat hun resultaten wijzen op een gemiddelde prevalentie op diernivo van omstreeks 11% vóór de slacht. Over de situatie ná de slacht zijn ons geen gepubliceerde gegevens bekend.

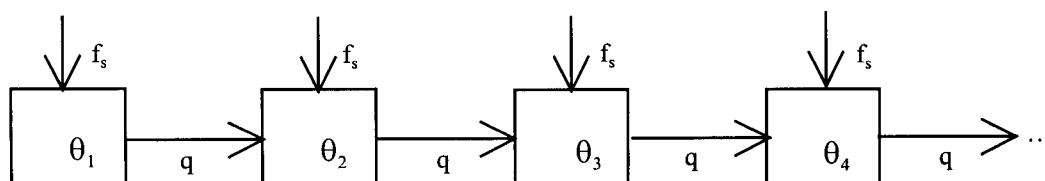
De voornaamste reden voor de duidelijke toename in prevalentie op koppelnivo is kruisbesmetting tussen koppels tijdens het slachtproces. Een koppel dat besmet is kan de apparatuur (en met name de broeibakken) besmetten en daarmee de *Salmonella* indirect naar een koppel dat daarna geslacht wordt doorgeven. Ook het aantal besmette dieren binnen een koppel zal dan, naar verwachting, toenemen. Tijdens het transport naar de slachterij kan eveneens kruisbesmetting optreden, maar dit zal vooral kruisbesmetting tussen dieren binnen een koppel zijn. Er zijn geen goede kwantitatieve gegevens over deze processen beschikbaar.

In dit hoofdstuk worden twee methoden beschreven die gebruikt zouden kunnen worden om de slachtfase te beschrijven. Ten eerste een eenvoudig model dat inzicht kan verschaffen in de wijze waarop de kruisbesmetting tussen koppels plaatsvindt. Dit model is zeer algemeen en heeft in de huidige versie geen praktische toepassing, maar dient met name om de gedachten over het proces te bepalen en kan dienen als uitgangspunt voor verdere modellering. Ten tweede wordt een methode beschreven waarmee gegevens uit gepoolde monsters geanalyseerd kunnen worden. Dergelijke monsters worden momenteel ter controle genomen op verschillende slachterijen, en zijn ook voorgeschreven in het monitoring-programma zoals dat binnen de pluimveehouderij wordt toegepast. Volgens de richtlijnen het Plan van Aanpak (1997) dienen er maximaal 14 dagen voor de slacht in de vleeskuikenkoppels 2 gepoolde monsters van 15 verse droppings at random uit de stal genomen te worden. Bij binnenkomst van de slachterij worden dan 30 blindedarmmonsters genomen die tot twee deelmonsters worden gepoold. Na de slacht worden tenslotte 30 nekvelletjes per stal geanalyseerd. Er kunnen echter ook andere steekproefschema's in gebruik zijn.

3.2 Een eenvoudig model van kruisbesmetting tijdens de slacht

In de slachterij wordt telkens een opeenvolgende reeks van (omstreeks vijf) koppels uit verschillende stallen geslacht. Na elke reeks (b.v. aan het eind van de dag) wordt alle apparatuur grondig gereinigd. Aangenomen kan worden dat binnen elke reeks een besmet koppel een volgend koppel, dat daarna in het proces komt, kan besmetten. (Op dit principe is het logistiek slachten gebaseerd: Alle besmette koppels worden aan het eind van de dag geslacht om kruisbesmetting naar onbesmette koppels te voorkomen.) In het hier beschreven model wordt dit principe van kruisbesmetting tussen koppels nader uitgewerkt om een schatting te kunnen maken van de toename in prevalentie op koppelnivo.

3.2.1 Model van het slachtproces



Figuur 3.1. Schematische weergave van het slachtproces. Elk koppel is voor het de slachterij binnenkomt besmet met kans f_s . Na het slachtproces is het besmet met kans θ_i . Als een koppel besmet is, raakt het volgende koppel ook besmet met kans q .

Het proces van kruisbesmetting tijdens de slacht is in zekere zin vergelijkbaar met het besmettingsproces beschreven in het vorige hoofdstuk. Elk koppel kan om twee redenen besmet zijn: Het was al besmet bij ingang van de slachterij (kans f_s) of het raakt besmet tijdens de slacht omdat het vorige koppel in het slachtproces besmet was (kans q). Dan is de kans θ_i dat het koppel met rangnummer i besmet is:

$$\theta_i = 1 - (1 - q \cdot \theta_{i-1})(1 - f_s) \quad (3.1)$$

met $\theta_1 = f_s$

Dit is hetzelfde als

$$\theta_{i+1} = \sum_{j=0}^i \sum_{k=0}^j \binom{j}{k} (-1)^k f_s^{k+1} q^j \quad (3.2)$$

Zoals in de praktijk verwacht, neemt de kans op besmetting tijdens het slachtproces toe: θ_i wordt groter bij toenemende i . Af te leiden is dat in het limietgeval, bij een oneindig lange reeks koppels, omdat $\theta_{i+1}/\theta_i = 1$ als $i \rightarrow \infty$:

$$\theta_{i \rightarrow \infty} = f_S / (1 - q(1 - f_S)) \quad (3.3)$$

Hieruit valt af te lezen dat bij $q=1$ (wat betekent dat *Salmonella* niet meer uit het slachtproces verdwijnt als er eenmaal een besmet koppel in de slachtrij terechtgekomen is), de kans op een besmet koppel uiteindelijk altijd één zal worden, als de slachtrij maar lang genoeg is. Dat is uiteraard volgens verwachting, want er kan tijdens het proces geen *Salmonella* verdwijnen, maar er kan wel *Salmonella* bij komen.

Met deze formules is een eenvoudig model beschreven met twee onbekende parameters, f_S en q . Hieronder wordt dieper op deze parameters ingegaan:

de kans f_S : De parameter f_S is de prevalentie op koppelnivo bij ingang van de slachterij. Noem de prevalentie op koppelnivo zoals gemeten in het vleeskuikenbedrijf f_V . Onder de aannames dat de meting op het vleeskuikenbedrijf de situatie bij ingang van de slachterij weergeeft en dat het vleeskuikenkoppel dus na het nemen van de steekproef niet besmet raakt, ook niet tijdens het transport, geldt dat zonder logistiek slachten $f_S = f_V$. (De gestelde aannames zijn waarschijnlijk niet erg realistisch, maar getallen over de prevalentie bij ingang van de slachterij zijn tot op heden niet beschikbaar. Als die getallen er wel zijn, zijn die uiteraard te prefereren.)

Mèt logistiek slachten wordt het iets ingewikkelder. Een deel van de besmette koppels zullen niet gedetecteerd worden door het steekproefschema dat gebruikt wordt om te testen of koppels *Salmonella* positief zijn. Op de vleeskuikenbedrijven is bij uitgang een fractie f_V van de koppels besmet. Hier is de prevalentie (de fractie besmette dieren) p . De overige koppels ($1 - f_V$) zijn niet besmet ($p=0$). Er wordt een steekproef ter grootte r genomen, en een test uitgevoerd met sensitiviteit s (en specificiteit 100%). Zodra er één positief dier tussen zit wordt het koppel positief genoemd en wordt dit d.m.v. logistiek slachten apart gehouden. Zijn alle dieren negatief dan wordt het koppel onbesmet verklaard.

Dan geldt: De kans op het vinden van een positief dier in een positief koppel is ps . De kans op r keer geen positief dier in een positief koppel is $(1 - ps)^r$. De kans op één of meer positieve dieren in de steekproef in een positief koppel is dan $1 - (1 - ps)^r$. De kans op een positief koppel was f_V , dus de kans op een positief testresultaat (wat leidt tot logistiek slachten) is dan $f_V (1 - (1 - ps)^r)$. De kans op een negatief testresultaat is daarmee $1 - f_V (1 - (1 - ps)^r)$.

Dat betekent dat onder de koppels die in het slachtproces worden meegenomen (d.w.z. degenen die negatief verklaard zijn) de volgende fractie f_S vals negatieven zit:

$$f_S = \frac{f_V (1 - ps)^r}{1 - f_V (1 - (1 - ps)^r)} \quad (3.4)$$

Bij ingang van het slachtproces mèt logistiek slachten is de fractie besmette koppels (toch nog) f_S . Zonder logistiek slachten is die fractie f_V .

(Merk op dat het effect van logistiek slachten in dit hoofdstuk niet op dezelfde manier geïnterpreteerd wordt als in hoofdstuk 2. Daar worden de positieve koppels nog meegenomen in de bepaling van de uiteindelijke prevalentie op koppelnivo, hier niet. Wat effectiviteit op dit nivo betreft is logistiek slachten in dit hoofdstuk vergelijkbaar met het slachten van *Salmonella* positieve koppels in het vorige hoofdstuk.)

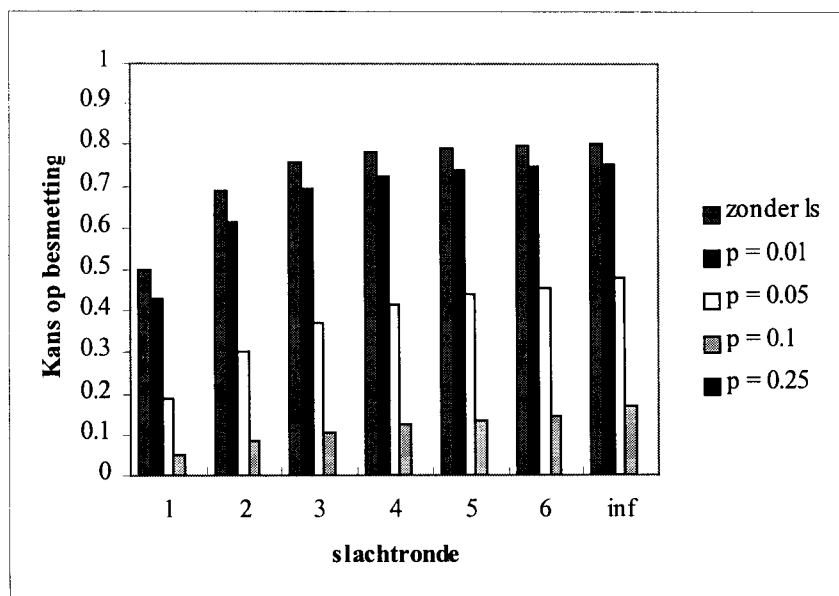
De kans q : De parameter q uit vergelijking (3.1) is de kans dat een koppel besmet raakt met *Salmonella*, gegeven dat het vorige koppel in het slachtproces met *Salmonella* besmet was. De meest eenvoudige aanname is te stellen dat deze kans constant is. Deze aanname is niet erg realistisch, omdat de q zal afhangen van de mate van besmetting van het vorige koppel, en dan niet alleen het aantal dieren dat besmet is, maar ook de concentraties *Salmonella* waarmee ze besmet zijn. Bij een koppel dat tijdens het slachtproces besmet is geraakt zal de kans op besmetting van een daaropvolgend koppel ook anders zijn, dan bij een koppel dat bij binnenkomst op de slachterij al besmet was. Om de situatie niet direct te ingewikkeld te maken, gaan we in het voorbeeld hieronder echter wel van de aanname van een constante q uit.

3.2.2 Voorbeeld modelresultaat

Het model, gegeven door de vergelijkingen (3.1) en (3.4), en onder aanname van constante waarden van de parameters q , f_v en p , kan worden doorgerekend om een indruk te krijgen van het proces van kruisbesmetting tijdens het slachtproces.

In het huidige scenario van de monitoring worden 2x 15 monsters genomen voor binnenkomst in de slachterij, dus $r = 30$ (Plan van Aanpak, 1997). De prevalentie op koppelnivo voor de slacht $f_v = 0.5$ (Stappenplan, 1997). De sensitiviteit van de test is hoog, stel $s=0.95$ (Van Asseldonk 1992). De kans op kruisbesmetting schatten we in dit voorbeeld op $q=0.75$.

In figuur 3.2 zijn de geschatte prevalenties op koppelnivo (% besmette koppels) na de slacht weergegeven, zowel bij verschillende prevalenties op diernivo p met logistiek slachten, als zonder logistiek slachten (waar die prevalentie niet van belang is). In de figuur is o.a. af te lezen dat een prevalentie $p = 0.1$ minder dan 5% kans op een vals negatief koppel in de eerste slachtronde geeft. Dat is ook de reden dat steekproefgrootte $r=30$ is gekozen. Toch is volgens het model de kans op een positief koppel bij een dergelijk steekproefschema na de vierde ronde al opgelopen tot meer dan 12%.



Figuur 3.2. De kans op een besmet koppel θ_i volgens het model, uitgaande van $f_v = 0.5$, $q = 0.75$, $s = 0.95$ en $r = 30$, na $i = 1, 2 \dots 6$ en 'oneindig veel' (inf) slachtronden. zonder ls = zonder logistiek slachten. Bij hoge prevalentie op diernivo ($p=0.25$) is de kans op besmetting met logistiek slachten nihil.

3.2.3 Discussie

Het hierboven beschreven model van kruisbesmetting tijdens de slacht laat zien hoe de kans op een besmet koppel tijdens het slachtproces ook bij het toepassen van logistiek slachten kan oplopen. De prevalentie op diernivo, p , is hierbij een belangrijke parameter. Bij een lage prevalentie zullen veel koppels vals negatief zijn, waardoor logistiek slachten minder effectief wordt (zie figuur 3.2). Toch is dit probleem waarschijnlijk minder groot dan het volgens dit model lijkt. De kans op kruisbesmetting q zal waarschijnlijk ook afhangen van de prevalentie op diernivo p . Immers, als er slechts een paar dieren in een koppel besmet is, is de kans op kruisbesmetting veel kleiner dan bij een hoge prevalentie. Een lagere q zal weer tot minder kruisbesmetting leiden.

Daarmee is één van de manco's van het model blootgelegd. De kans op kruisbesmetting q zal niet constant zijn, en dat lijkt relevant. Een ander punt is de aanname dat de prevalentie op diernivo p constant is. Dat is natuurlijk ook niet het geval. In de volgende paragraaf zal dieper op dat probleem worden ingegaan. Daar wordt een methode beschreven om een (kans-) verdeling van prevalenties op diernivo af te leiden uit gegevens uit gepoolde monsters. Het hier beschreven model kan dan als uitgangspunt dienen van een completer model dat expliciet rekening houdt met variatie in prevalenties op diernivo en de effecten daarvan.

3.3 Een methode om prevalenties te schatten uit gegevens van gepoolde monsters

(met N. Nagelkerke en P. Teunis)

Zoals hierboven aangegeven is het belangrijk inzicht te hebben in de bestaande prevalenties op diernivo in koppels dieren, zowel in de vleeskuikenbedrijven als in de slachterij. Dit is niet alleen van belang voor de modellering, maar ook van direct belang om de effectiviteit van de thans voorgestelde steekproefschema's in te kunnen schatten. Bij lage prevalentie op diernivo is de kans op vals negatieve koppels namelijk groot, en het kan niet de bedoeling zijn dat er veel koppels onterecht 'Salmonella-vrij' worden verklaard.

Hieronder wordt een wiskundige methode beschreven om met behulp van gegevens uit gepoolde monsters inzicht te krijgen in zowel de prevalenties op diernivo, als de prevalenties op koppelnivo. De beschreven methode is heel algemeen en kan worden toegepast op praktijkgegevens. We laten dit ter illustratie zien met een prevalentieschatting in vleeskuikenkoppels aan de hand van de bevindingen van Jacobs-Reitsma *et al.* (1994 en *unpubl. res.*).

3.3.1 Methode

Het schatten van prevalenties uit gepoolde monsters gebeurt o.a. ook bij onderzoek naar het voorkomen van AIDS, waar gepoolde sera worden gebruikt om de seroprevalentie te schatten (Kline *et al.* 1989; Behets *et al.* 1990; Tu *et al.* 1994). Uitgangspunt zijn m gepoolde monsters van n (b.v. dieren). De totale steekproefgrootte is daarmee $r = n \cdot m$. De monsters worden volledig onafhankelijk en willekeurig genomen. Hieronder gaan we uit van 100% sensitiviteit en specificiteit van de test.

Bij een prevalentie p (op diernivo) is de kans ρ op een positief resultaat in één gepoold monster:

$$\rho = 1 - (1 - p)^n \quad (3.5)$$

Bij m gepoolde monsters wordt de kans op x positieven dan gegeven door de likelihoodfunctie

$$\Pi(x | p) = \binom{m}{x} \rho^x (1 - \rho)^{m-x} = \binom{m}{x} (1 - (1 - p)^n)^x (1 - p)^{n(m-x)} \quad (3.6)$$

Wat we nu willen is een schatting maken van de prevalentie p , gegeven een aantal positieve (gepoolde) monsters x . Dit kan met een Maximum Likelihood (ML) schatter van p , gegeven een x in één steekproef. Deze is af te leiden door de afgeleide van (de logaritme van) $\Pi(x | p)$ naar p gelijk aan nul te stellen. Het blijkt dan dat (Kline *et al.* 1989):

$$\hat{p} = 1 - (1 - x/m)^{1/n} \tag{3.7}$$

We willen hierbij ook een betrouwbaarheidsinterval van p hebben. Daartoe kunnen we een methode gebruiken die o.a. beschreven is door McCullagh & Nelder (1989) en door Teunis *et al.* (1996).

Neem de log-likelihoodfunctie

$$l(p|x) = \log(\Pi(x|p)) \tag{3.8}$$

Bekend is dan dat de ‘Deviance’ D , gedefinieerd als $-2 \times$ likelihoodratio van ML schatter (\hat{p}) t.o.v. de alternatieve p , ofwel

$$D = 2l(\hat{p}|x) - 2l(p|x) \tag{3.9}$$

χ^2 verdeeld is met 1 vrijheidsgraad (want er is één parameter vrij).

Voor elke $x=0..m$ is daarmee af te leiden wat het betrouwbaarheidsinterval voor p is.

Het 95% betrouwbaarheidsinterval wordt bijvoorbeeld gevormd door die waarden van p waarvoor bij een bepaalde waarde van x , $D < \chi^2_{1,0.95}$. Bij $x=0$ ($\hat{p}=0$) en $x=m$ ($\hat{p}=1$) gaat het om een eenzijdig betrouwbaarheidsinterval $D < \chi^2_{1,0.9}$.

Tabel 3.1 Schatters en betrouwbaarheidsintervallen van de prevalentie op diernivo p , gegeven een steekproef van m gepoolde monsters van n met daarin x positieven ($x=0..m$)

	$m=8,$ \hat{p}	$n=3$ 95% CI	$m=5,$ \hat{p}	$n=5$ 95% CI	$m=2,$ \hat{p}	$n=15$ 95% CI
$x=0$	0	< , 0.0548>	0	< , 0.0527>	0	< ,0.0441>
1	0.0435	<0.0025, 0.178>	0.0436	<0.0025, 0.180>	0.0452	<0.0026, 0.196>
2	0.0914	<0.0158, 0.258>	0.0971	<0.0167, 0.276>	1	<0.0462, >
3	0.145	<0.0380, 0.338>	0.167	<0.0434, 0.395>		
4	0.206	<0.0683, 0.424>	0.275	<0.0888, 0.583>		
5	0.279	<0.108 , 0.521>	1	<0.250 , >		
6	0.370	<0.161 , 0.640>				
7	0.500	<0.236 , 0.804>				
8	1	<0.462 , >				

In tabel 3.1 zijn de resultaten weergegeven van deze procedure voor drie steekproefschema's die in de praktijk worden toegepast, ($m=8, n=3$), ($m=5, n=5$) en ($m=2, n=15$). Hieruit blijkt dat voor een betrouwbare schatting van p het eerste steekproefschema veruit de voorkeur geniet. Het laatste steekproefschema, dat wordt toegepast volgens het monitoring-programma (Plan van Aanpak, 1997) is niet goed te gebruiken voor prevalentieschattingen. Toch is in dit geval duidelijk dat, als zou blijken dat veel steekproeven slechts één positief mengmonster (van de twee) hebben, dit een duidelijke aanwijzing zou zijn dat de prevalentie p laag is.

Hierboven wordt beschreven hoe p te schatten is uit één waargenomen x . Echter, in de praktijk zal er een groot aantal steekproeven uit evenzoveel verschillende koppels genomen worden. Er zullen negatieve ($p=0$) en positieve koppels ($p>0$) zijn en de prevalenties in de positieve koppels zullen verschillen. Toch is de eenvoudigste aanname dat de prevalenties in die koppels niet verschillen. Dan gaan we er van uit dat de verschillen in prevalentie tussen positieve koppels verwaarloosbaar zijn en dat we van één ‘karakteristieke’ prevalentie voor alle positieve koppels uit mogen gaan. Onder die aanname is volgens hetzelfde principe zowel de prevalentie op diernivo als op koppelniveau in te schatten:

Stel dat er κ steekproeven zijn waarin elke $x=i$ ($i=0..m$) a_i keer voorkomt (met $\sum a_i = \kappa$). Als het koppel negatief is ($p=0$) zal er ook geen positief monster gevonden worden (er is aangenomen dat de specificiteit van de test 100% is). Stel dat een fractie f van de koppels positief is, en een fractie $1-f$ negatief (d.w.z. de prevalentie op koppelniveau is f). De uitkomst van een steekproef is negatief ($x=0$) als het koppel negatief is (een fractie $1-f$ van de koppels), of als uit een positief koppel (een fractie f van de koppels) geen positief dier in de steekproef terechtkomt (met kans $\Pi(0|p)$ volgens vergelijking (3.6)). De kans op een negatieve steekproef is dus:

$$\Pi(0|p, f) = (1 - f) + f (1 - p)^{nm} \quad (3.10a)$$

De kans op het vinden van een positieve steekproef met x positieven ($x > 0$) is:

$$\Pi(x|p, f) = f \binom{m}{x} (1 - (1 - p)^n)^x (1 - p)^{n(m-x)} \quad (3.10b)$$

De kans dat een negatief getest koppel vals negatief is, is dan (vgl. vergelijking (3.4)):

$$\frac{f(1 - p)^{nm}}{1 - f + f(1 - p)^{nm}} \quad (3.11)$$

En de log-likelihoodfunctie is:

$$l(p, f) = \sum_{i=0}^m a_i \log(\Pi(i|p, f)) \quad (3.12)$$

De ML-schatters voor p en f zijn dan die waarden voor p en f waar de functie $l(p, f)$ maximaal is. Dit maximum is numeriek te bepalen met b.v. het softwarepakket *Mathematica*. Net als bij de methode hierboven is ook in dit geval een betrouwbaarheidsinterval voor p en f af te leiden.

Analoog aan (3.9) is de ‘Deviance’ D , gedefinieerd als

$$D = 2l(\hat{p}, \hat{f}) - 2l(p, f) \quad (3.13)$$

χ^2 verdeeld met, in dit geval, twee vrijheidsgraden (want er zijn nu twee vrije parameters). Hierbij zijn \hat{p} en \hat{f} de ML schatters van p en f . De betrouwbaarheidsintervallen voor p en f zijn met behulp van de verdeling van de 'Deviance' volgens hetzelfde principe af te leiden als die voor p in één gepoold monster hierboven.

Het is wellicht realistischer om aan te nemen dat de prevalentie p niet voor alle koppels constant is, maar een bepaalde kansverdeling heeft, d.w.z. dat het is alsof elke p een trekking is uit een kansverdeling. Ook dan is de methode als hierboven geschetst is te gebruiken. Omdat deze methode in dit rapport niet wordt toegepast en mathematisch nogal ingewikkeld is, wordt hiervoor verwezen naar de Appendix.

3.3.2 Voorbeeld van een prevalentieschatting bij vleeskuikens

De hierboven geschetste methode, met de aanname van een constante prevalentie in alle positieve koppels, is (met een kleine aanpassing) te gebruiken om een schatting te maken van de prevalentie op diernivo in vleeskuikens aan de hand van gegevens uit het onderzoek van Jacobs-Reitsma *et. al.*(1994). Zij vonden onder $\kappa=181$ vleeskuikenkoppels 49 koppels die positief waren voor *Salmonella*. Hun bemonsteringsmethode bestond uit het nemen van swabs, die op twee verschillende manieren getest werden (W. Jacobs-Reitsma, *pers. comm.*). Er werden 169 keer acht mengmonsters van drie genomen ('dry pooling', $r=24$ monsters per koppel) en 12 keer vijf mengmonsters van vijf ('wet pooling', $r=25$ monsters per koppel).

Er is hier dus sprake van twee verschillende steekproefschema's ('dry' en 'wet'), met verschillende waarden voor de parameters m en n . Dat betekent dat de in 3.3.1. beschreven hierboven met een kleine aanpassing veralgemeniseerd moet worden:

Stel er is sprake van z verschillende steekproefschema's j zijn met m_j mengmonsters bestaande uit n_j monsters ($j=1..z$). Dan geldt, als in vergelijking (3.10), dat de kans op een negatieve uitkomst is

$$\Pi_j(0 | p, f) = (1 - f) + f(1 - p)^{n_j m_j} \quad (3.14a)$$

en de kans op het vinden van x positieven:

$$\Pi_j(x | p, f) = f \binom{m_j}{x} (1 - (1 - p)^{n_j})^x (1 - p)^{n_j(m_j - x)} \quad (3.14b)$$

Stel dat er volgens steekproefschema j κ_j steekproeven genomen zijn waarin elke $x=i$ ($i=0..m_j$) $a_{j,i}$ keer voorkomt (met $\sum_i a_{j,i} = \kappa_j$), dan is de log likelihoodfunctie

$$l(p, f) = \sum_{j=1}^z \sum_{i=0}^{m_j} a_{j,i} \log(\Pi_j(i | p, f)) \quad (3.15)$$

waarmee op dezelfde manier als bij één steekproefschema de ML-schatters van p en f en hun betrouwbaarheidsintervallen zijn af te leiden.

In de hierboven gebruikte termen hadden Jacobs-Reitsma *et al.* bij de ‘dry pooling’ een steekproefschema met $m_d=8$ en $n_d=3$. Ze vonden 124 maal $x=0$ en 45 maal $x>0$. De exacte verdeling van de waarden van x , uitgedrukt in $a_{d,i}$ ’s was als volgt (W. Jacobs-Reitsma, *unpubl. res.*):

$$a_d = \{124, 13, 14, 6, 5, 6, 1, 0, 0\}$$

D.w.z. 124 maal $x=0$, 13 maal $x=1$, 14 maal $x=2$ etc.

Bij de ‘wet pooling’ werd een steekproefschema met $m_w=5$ en $n_w=5$ gebruikt. Hier vonden ze 8 maal $x=0$ en 4 maal $x>0$. De exacte verdeling van de waarden van x , uitgedrukt in $a_{w,i}$ ’s was (W. Jacobs-Reitsma, *unpubl. res.*):

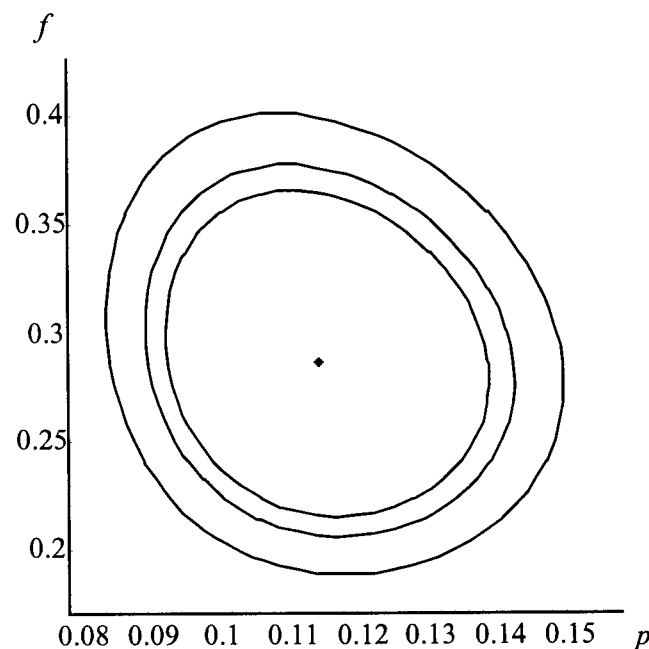
$$a_w = \{8, 0, 3, 0, 0, 1\}$$

We gaan hierbij uit van 100% sensitiviteit en 100% specificiteit van de gebruikte tests. Dit is waarschijnlijk niet juist, maar aangezien het in dit voorbeeld vooral gaat om een illustratie van de methode is dat hier van ondergeschikt belang.

Door het maximum van de functie (3.15) uit te rekenen, is af te leiden dat de ML-schatters voor p en f zijn:

$$\hat{p} = 0.1148 \text{ en } \hat{f} = 0.2859.$$

Ook het betrouwbaarheidsinterval voor het parameterpaar (p, f) is numeriek bepaald met behulp van *Mathematica*. Het resultaat hiervan is weergegeven in figuur 3.3.



Figuur 3.3. De betrouwbaarheidsintervallen rondom de parameters p (prevalentie op diernivo) en f (prevalentie op koppelnivo) zoals afgeleid uit de resultaten van bemonstering van *Salmonella* in vleeskuikenkoppels door Jacobs-Reitsma *et al.* (1994). De punt geeft (\hat{p}, \hat{f}) weer, en de lijnen, van binnen naar buiten, het 90%, 95% en 99%-betrouwbaarheidsinterval.

Uit deze analyse valt op te maken dat de prevalentie op diernivo in vleeskuikenkoppels naar verwachting laag is, zo'n 11%. De prevalentie op koppelnivo is naar verwachting ongeveer 29%. Dit laatste getal is hoger dan de $(49/181=)$ 27% zoals die op het eerste gezicht uit de steekproef naar voren komt, als de vals negatieven worden verwaarloosd. Uitgaande van de genoemde schattingen ($p=\hat{p}, f=\hat{f}$) zou volgens vergelijking (3.11) in het 'dry pooling' steekproefschema 2.10% van alle negatief gescoorde koppels vals negatief moeten zijn en in het 'wet pooling' steekproefschema 1.86 %. In de gehele steekproef van Jacobs Reitsma *et al.* zijn dat ongeveer 3 van de 132 koppels. Merk op dat de prevalentie op koppelnivo aanzienlijk lager is dan de 50% in vleeskuikens zoals aangenomen in het Stappenplan (1997).

Uit het bovenstaande valt op te maken dat de 'karakteristieke' prevalentie op diernivo in vleeskuikenkoppels behoorlijk laag kan zijn en in de buurt van de 10% ligt. Deze 10% is in het monitoring-programma als uitgangspunt gekozen voor de steekproefgrootte $r=30$ (Plan van Aanpak, 1997), omdat bij deze steekproefgrootte een prevalentie van hoger dan 10% naar verwachting minder dan 5% kans op een vals negatief testresultaat geeft. Deze vals negatieven zijn van cruciaal belang. Hun aantal moet zo laag mogelijk gehouden worden, omdat een hoog percentage vals negatieven bijvoorbeeld een verminderde effectiviteit van het logistiek slachten zal bewerkstelligen (zie paragraaf 3.2). Omdat een lage prevalentie op diernivo meer vals positieven zal opleveren, is het van groot belang te weten hoe betrouwbaar en variabel de geschatte prevalentie op diernivo is.

In dat verband dient ten eerste opgemerkt te worden dat de aanname van een constante prevalentie op diernivo in alle koppels niet juist zal zijn. Er zullen koppels met een hogere, maar ook koppels met een lagere prevalentie dan 10% bestaan. Bij die laatste categorie is de kans op een vals negatief testresultaat groter dan 5%. We moeten daarom meer weten over de variatie in de prevalentie op diernivo, p . Deze is bijvoorbeeld in te schatten door de in de Appendix beschreven methode toe te passen.

Ten tweede is het van belang dat sensitiviteit van de test waarschijnlijk lager is dan 100%, zodat de werkelijke prevalentie hoger zal liggen dan uit deze analyse blijkt. Deze hogere prevalentie leidt in dit geval echter niet tot minder vals negatieven. Door die lagere sensitiviteit zullen meer positieve koppels negatief gescoord worden, zodat er door een lagere sensitiviteit juist vals negatieven bij zullen komen.

De in dit voorbeeld gebruikte resultaten van Jacobs-Reitsma *et al.* (1994) dateren uit 1992 en 1993 en zijn daarom misschien niet meer actueel. Met meer getallen is het mogelijk met de beschreven methode schattingen te maken van de prevalentie(-verdeling) op diernivo en koppelnivo in de actuele situatie, en daarmee ook van de verwachte fractie vals negatieven. De methode is in elk stadium waar steekproeven worden genomen met gepoolde monsters te gebruiken. Het is hiervoor essentieel goede kwantitatieve kennis te hebben over sensitiviteit en specificiteit van de gebruikte test. De formules hierboven zullen bij sensitiviteit en specificiteit <100% aangepast moeten worden, maar dat zal geen invloed hebben op het principe van de gebruikte methode.

Door de beschreven methode toe te passen vóór en na het slachtproces kan een indruk verkregen worden van de verandering in prevalentie op diernivo door het slachten. Dit kan gedaan worden met (min of meer) onafhankelijke gegevens van voor en na de slacht, maar beter is dit te doen aan de hand van gepaarde data: een steekproef van koppels vóór de slacht en dezelfde koppels opnieuw na de slacht. De laatste methode geeft het beste beeld van het verloop van de prevalenties en kan erg nuttig zijn om het in 3.2. beschreven model te verbeteren.

4. DE WINKELFASE EN DE CONSUMENTFASE

De laatste onderdelen van de pluimveevleesproductieketen in de blootstellingmodellering zijn de 'winkelfase' en de 'consumentfase'. De dierproducten worden door de slachterij geleverd aan de detailhandel, vanwaar de producten door de consumenten worden aangeschaft en vervolgens worden bereid en geconsumeerd. De blootstellingsmodellering is pas gereed als ook dit traject beschreven is, omdat pas op het moment van consumptie sprake is van de eigenlijke blootstelling. De geschatte blootstelling kan vervolgens via de effectenmodellering gekoppeld worden aan de effecten op de volksgezondheid. Het effect van interventiemaatregelen hogerop in de productieketen op de volksgezondheid kan dan ook pas goed geëvalueerd worden als dit laatste stuk van de productieketen goed beschreven is. Op dit moment zijn de 'winkelfase' en de 'consumentfase' nog niet modelmatig beschreven en zijn alleen enkele (schaarse) gegevens omtrent prevalenties beschikbaar. Hieronder wordt in het kort een overzicht gegeven van de beschikbare kwantitatieve gegevens, aangevuld met een discussie over de modellering van deze fasen.

4.1 Winkelfase

Door de IGB's vindt een programma van 'Monitoring Pathogenen in Kip en Kipproducten' plaats. Hierin worden de prevalenties van *Salmonella* en *Campylobacter* in kip en kipproducten gemeten aan de hand van monsters van 250 g., verkregen bij verschillende verkooppunten in heel Nederland (Van der Zee & De Boer 1996). In het blootstellingsmodel, zoals weergegeven in figuur 1.1, is dat de uitgang van de detailhandel- (of winkel-)fase. Gemiddeld over alle product-typen (hele kip, poot en pootdelen, borst en borstdelen, en overige delen) en alle typen verkooppunten (slager, supermarkt, poelier en marktpoelier) wordt gevonden dat 31.6% van de producten besmet is met *Salmonella*. Er zijn geen grote verschillen tussen de product-typen en de verkooppunten.

Uitgaande van een prevalentie op diernivo van 10% bij ingang van de slachterij (zie hoofdstuk 3) lijkt een prevalentie op productniveau van zo'n 32% bij de uitgang van de winkel erg hoog. Er lijkt een enorme toename van *Salmonella*-besmetting op te treden met meer dan een factor drie. Deze toename kan zowel binnen de slachterij, als bij het transport naar de winkel of in de winkel zelf optreden. Zeker als er sprake is van producten die in de slachterij zelf zijn voorverpakt, lijkt het er op dat de toename alleen door kruisbesmetting in de slachterij kan zijn ontstaan. Echter, ook bij de behandeling van het product in de winkel is kruisbesmetting goed mogelijk. Om hier inzicht in te krijgen is het noodzakelijk dat er kwantitatieve gegevens komen over de prevalenties bij uitgang van de slachterij en bij ingang van de winkel. Daarbij is het, zoals hierboven al opgemerkt, van groot belang dat er tests gebruikt worden waarvan de sensitiviteit en specificiteit goed bekend zijn. Als de gevoeligheden van methodes sterk verschillen, is een vergelijking van de uitkomsten problematisch. De detectiegrens van *Salmonella* bij de bemonstering van nekvelletjes (van

een paar gram) na het slachten, zoals o.a. voorgesteld in het Plan van Aanpak (1997), zou bijvoorbeeld veel hoger kunnen liggen dan bij de door de IGB's gebruikte methode, waar 250 g product gespoeld wordt en op het vóórkomen van *Salmonella* onderzocht. Vergelijking van gevonden prevalenties, waarbij hiermee geen rekening gehouden wordt, zijn dan van weinig waarde.

Het is van cruciaal belang in de toekomst duidelijkheid te krijgen over deze zaken. Kwantitatieve metingen van besmetting op dier- en productniveau aan de uitgang van de slachterij en bij ingang van de winkel zijn hiervoor absoluut noodzakelijk. Als we een meer dan drievoudige toename in prevalentie niet kunnen verklaren, lijkt gedetailleerde modellering hogerop in de keten op zijn minst voorbarig. Mogelijk liggen er juist interessante mogelijkheden tot interventie in de productverwerking en de detailhandel. Bovendien zou het effect op de blootstelling van interventie maatregelen hogerop in de keten door dit alles wel eens heel anders kunnen zijn dan nu gedacht wordt.

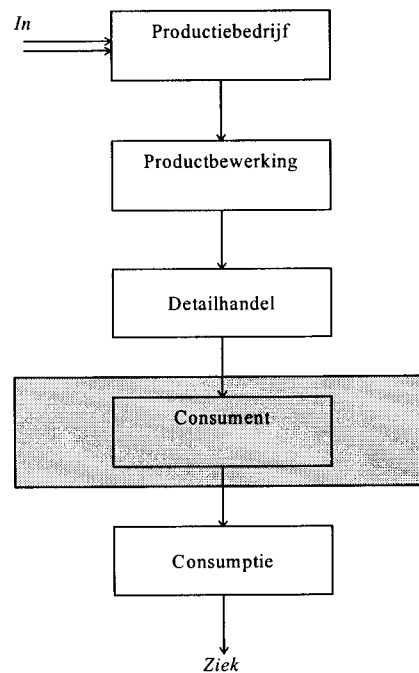
4.2 Consumentfase

Na aanschaf van het product door de consument is sprake van de 'consumentfase'. Hierin hanteert de consument het product, bewaart het, bereidt het en consumeert het. Als het product goed verhit wordt bij de bereiding, wordt de *Salmonella* afgedood en zal geen infectie optreden. Echter, niet alleen slechte verhitting zal tot besmetting kunnen leiden. Ook kruisbesmetting, via de handen of keukengerei en mogelijk een bijproduct als salade kan leiden tot besmetting van de consument met *Salmonella*. Het is duidelijk dat hier sprake is van een complex proces, waarin veel dingen met kleine kans fout kunnen gaan, en waaromtrent slechts weinig informatie beschikbaar is.

Concrete kwantitatieve gegevens omtrent de prevalentie in de consumentfase ontbreken. Na de gemeten prevalenties bij de verkooppunten (4.1) zijn geen waarden bekend. Toch willen we uiteindelijk iets zeggen over de humane blootstelling, dat is de kans op inname van een bepaalde concentratie aan *Salmonella*-bacteriën. Het zal duidelijk zijn dat hiertoe aanvullend observationeel, experimenteel en modelmatig onderzoek noodzakelijk is. Concreet betekent dit meten in huishoudens (surveillance), kruisbesmettings- en groei experimenten in het laboratorium, en een kwantitatieve procesbeschrijving, waarin groei modellen en kansprocessen gecombineerd worden. Binnen het MGB wordt op dit moment verdergaand experimenteel onderzoek naar kruisbesmetting bij de bereiding van kip overwogen. Enkele pilot-experimenten daarvoor zijn gestart.

Het is goed te realiseren dat de consumentfase ook voor wat betreft de mogelijkheden tot interventie niet te vergelijken is met de eerdere fasen in de keten. (zie figuur 4.1) Bij bedrijven is het mogelijk vanuit de overheid te interveniëren door veranderde regelgeving. Consumenten zijn echter veel moeilijker te beïnvloeden. Een voorgeschreven en gecontroleerde adequate verhitting van kipproducten in het privé-huishouden, bijvoorbeeld, zou waarschijnlijk veel problemen kunnen oplossen. In de praktijk is controle hierop echter niet mogelijk. Interventie kan alleen door publieksvoorlichting, in de hoop dat dit het gedrag

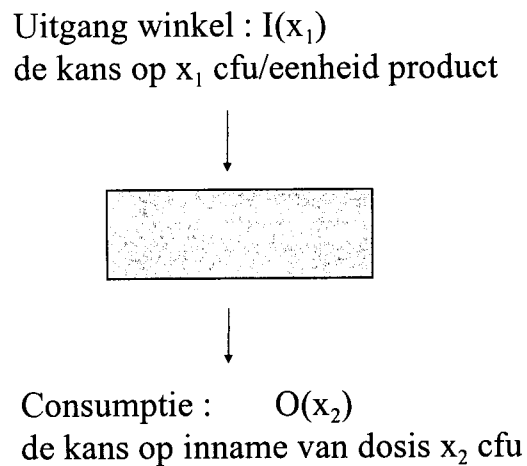
zal veranderen. Dat is echter een gecompliceerd en waarschijnlijk langdurig proces. Dit betekent dat het modelleren om de effecten van interventies te voorspellen, zoals in hoofdstuk 2, in de consumentfase veel moeilijker, of zelfs onmogelijk zal zijn. Dit moet gevolgen hebben voor de wijze van modelleren.



Figuur 4.1 In de productieketen is de consumentfase, vanwege de complexiteit, het gebrek gegevens en problemen met de beheersbaarheid, op te vatten als een moeilijk te beschrijven 'black box'. De fasen hogerop in de keten zijn veel beter te reguleren en te controleren, en daarmee ook beter te modelleren. Vanaf het moment van consumptie kan effectmodellering gebruikt worden om de kans op ziekte in te schatten.

Misschien is het in eerste instantie voldoende de relatie te kennen tussen de 'input' in de consumentfase (b.v. de kans op een besmet product met een bepaalde concentratie pathogeen) en de 'output', de blootstellingskansverdeling (zie figuur 4.2). Zonder interventies, waarbij 'de' consument zich op dezelfde manier blijft gedragen als thans, is te verwachten dat die relatie niet zal veranderen. De effecten van ingrepen hogerop in de keten kunnen dan voorspeld worden zonder dat het besmettingsproces nauwkeurig (mechanistisch) beschreven hoeft te worden. Om deze relatie tussen de toestand vóór en na de consumentfase kwantitatief goed te kunnen beschrijven zijn echter wél schattingen nodig van de geconsumeerde hoeveelheden *Salmonella* in praktijksituaties (de 'output'). Hiertoe zouden bijvoorbeeld op het moment van consumptie metingen uitgevoerd moeten worden in een groot aantal huishoudens. Echter, zoals reeds opgemerkt in hoofdstuk 1, is dat in de praktijk waarschijnlijk slecht te realiseren. Een andere mogelijkheid is dan om huishoudens zo reëel mogelijk na te bootsen in het laboratorium. Aan de hand van bijvoorbeeld informatie over kruisbesmetting, die daaruit

voortkomt, en afhankelijk van bewaartijden en -temperaturen, kunnen dan uiteindelijke blootstellingconcentraties geschat worden met behulp van groei modellen.



Figuur 4.2 Doelstelling van het modelleren van de consumentfase, als ingrepen in de consumentfase buiten beschouwing worden gelaten: het vinden van de relatie tussen 'input' I en 'output' O .

Een geheel andere methode om de transmissie van *Salmonella* tijdens de consumentfase te onderzoeken, is het uitvoeren van scenariostudies aan de hand van literatuurstudie en mogelijk onderzoek in huishoudens in Nederland. Hierin worden specifieke besmettingsroutes, die geassocieerd zijn met uit de literatuur bekende risicofactoren, nader onderzocht en nauwgezet beschreven. Ook dit kan, eventueel aangevuld met observationeel epidemiologisch onderzoek, het inzicht in de risico's tijdens de consumentfase vergroten.

Naast de gezinshuishoudens, zijn er uiteraard nog veel meer mogelijke routes waarlangs de consument besmet kan worden met *Salmonella*. Te denken valt hierbij aan restaurants, maar ook aan tehuizen, zoals verzorgings-, verpleeg- en ziekenhuizen, waar op grotere schaal eten wordt bereid voor groepen mensen, die vaak tot risicogroepen behoren (b.v. bejaarden). In dergelijke gevallen is gewoonlijk sprake van professionele koks, die volgens hygiënecodes zullen werken en controleerbaar zijn. Daarmee is de situatie hier fundamenteel anders dan in de gezinshuishoudens. Echter, ook professionals zullen zo nu en dan fouten maken. Dergelijke fouten zullen eerder tot ziekte-explosies leiden dan fouten in kleinere huishoudens en daarom gemakkelijker in de publiciteit terecht komen dan incidentele gevallen.

De modellering en het overige onderzoek naar de consumentfase zal uit moeten komen op een schatting van de blootstellingskansverdeling, d.w.z. een beschrijving van de kans dat mensen bij een maaltijd ('episode') een bepaalde dosis *Salmonella* binnenkrijgen. Dit kan dan aansluiten op de effectmodellering waarin middels dose-respons relaties de kans op infectie en ziekte ingeschat kan worden. Als de hele keten modelmatig beschreven is, kan uiteindelijk het effect van maatregelen op de pluimveebedrijven op de ziektelast in Nederland ingeschat worden.

5. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

In dit rapport zijn de opeenvolgende fasen van de pluimveevleesproductieketen in aflopende mate van detail besproken. In hoofdstuk 2 is geïllustreerd hoe een eenvoudig model een goed hulpmiddel kan zijn bij het evalueren van de effecten van interventie maatregelen in de keten van pluimveevleesproductiebedrijven. In hoofdstuk 3 is een aanzet gegeven voor de modellering van het slachtproces, met aanvullend een methode om gegevens uit gepoolde monsters te verwerken tot schattingen van de prevalentieverdeling op diernivo en de prevalentie op koppelnivo. Daarna zijn in hoofdstuk 4 de laatste fasen van de keten besproken.

De uiteindelijke doelstelling van het beschreven onderzoek is het ontwikkelen van een model waarmee de blootstelling van de mens kan worden ingeschat, om daarna de effecten van ingrepen in de productieketen op de ziektelast in te kunnen schatten. Daarmee kan het model een instrument zijn dat kan helpen bij het opstellen van volksgezondheidsbeleid. Het is echter duidelijk dat dit complete blootstellingsmodel nog niet 'af' is. Grote stukken van de keten zijn nog niet beschreven, en de koppeling van deze stukken is daarom ook nog niet gerealiseerd.

Wel is het mogelijk om aan de hand van de in dit rapport beschreven resultaten enkele aanbevelingen te doen voor vervolgonderzoek, zowel modelmatig als observationeel en/of experimenteel.

- 1) Onzekerheids- en gevoeligheidsanalyse van het productiebedrijvenmodel beschreven in hoofdstuk 1. Dit is noodzakelijk om inzicht te krijgen in de betrouwbaarheid van de voorspellingen van de effecten van interventie maatregelen op de productiebedrijven. Een dergelijke analyse kan ook aangeven waar essentiële gegevens ontbreken en daarmee suggesties opleveren voor het doen van nader experimenteel of observationeel onderzoek;
- 2) Uitwerking van de modellering van het slachtproces, waarbij met name naar de prevalentie op diernivo gekeken moet worden. Idealiter gebeurt dit aan de hand van onderzoek op de slachterij, waarbij de prevalenties vóór en na de slacht van een reeks koppels vergeleken worden en testmethodes gebruikt worden waarvan de sensitiviteit en specificiteit bekend is;
- 3) Het gebruiken (en verfijnen) van de methode om prevalentieschattingen op diernivo te doen m.b.v. gegevens uit gepoolde monsters. Dergelijke gegevens zijn ons al vertrouwelijk ter hand gesteld en zullen in de toekomst op grotere schaal ter beschikking komen uit het monitoring-programma in de pluimveehouderij. Mogelijk kunnen er adviezen voor verbeterde steekproefschema's uit voortkomen. Ook hier zal het volgen van een koppel door het proces heen (bijvoorbeeld vanaf de ingang van het vleeskuikenbedrijf tot en met de uitgang van de slachterij) het meest informatief zijn;

- 4) De relatie tussen de prevalenties bij uitgang van de slachterij, ingang van de winkel en uitgang van de winkel onderzoeken. Dit verdient veel meer aandacht dan tot dusver. Volgens de beschikbare gegevens lijkt er sprake van een toename van een prevalentie van omstreeks 11% op diernivo voor de slacht tot zo'n 32% op productniveau bij verkoop in de winkel. We weten niet waar deze drievoudige toename vandaan komt. Allereerst zullen daartoe groepen producten gevolgd moeten worden met prevalentie-, en zo mogelijk ook concentratiemetingen, op alle drie de genoemde momenten; en
- 5) Onderzoek naar de consumentfase, waar de blootstelling van de mens plaatsvindt. De processen die hier van belang zijn moeten in kaart worden gebracht en nader onderzocht worden. Mogelijkheden hiertoe zijn het uitvoeren van specifieke scenariostudies, het identificeren van risicofactoren middels observationeel epidemiologisch onderzoek en het uitvoeren van onderzoek bij consumenten thuis, zowel om inzicht te krijgen in consumentengedrag (bereiding en kruisbesmetting), als om metingen te doen van relevante pathogeenconcentraties in huishoudens. Hierin past ook experimenteel onderzoek waarin de bereiding van maaltijden in het laboratorium wordt nagebootst, om onder gecontroleerde omstandigheden inzicht te krijgen in het proces. Inzichten die door dit onderzoek verworven worden, kunnen vervolgens gebruikt worden bij de ontwikkeling van modellen voor de consumentfase.

Bij de verdere modellering van de keten is het belangrijk dat er goede keuzes worden gemaakt aangaande de gewenste complexiteit van het model. Eenvoud heeft ruwweg als voordeel dat het voornamelijk het inzicht vergroot, terwijl complexiteit de realiteit dichter kan benaderen. Een belangrijk argument bij deze keuze is of men in de betreffende schakel van de keten wil ingrijpen of niet. Als men wil ingrijpen, is het noodzakelijk het proces goed te kennen en te beschrijven, om de effecten van ingrepen te kunnen implementeren. Is er echter sprake van een fase waarin ingrijpen niet wordt overwogen of niet mogelijk is, dan is het in principe voldoende de relatie te kennen tussen de situatie vóór en de situatie na deze fase. Een voorbeeld van het laatste is mogelijk de consumentfase. In deze fase is ingrijpen erg problematisch, omdat controle onuitvoerbaar is, en de effecten van campagnes om gedragsveranderingen te bereiken erg moeilijk te voorspellen zijn. Het is in deze fase daarom vooral van belang de relatie te kennen tussen het percentage besmette producten (en liefst de mate van besmetting) bij aanschaf, en de doses die mensen bij consumptie door deze aanschaf binnenkrijgen. Als er een relatie tussen beiden bekend zou zijn (zie figuur 4.2), zou dit voldoende zijn om de effecten van maatregelen hoger in de keten (bijvoorbeeld in de productiebedrijven) in de schatten: Het effect van de ingreep op het percentage besmette producten is met het model te berekenen, en de gegeven relatie beschrijft dan het effect op de blootstelling.

Concreet zal het modelleringsonderzoek zich in eerste instantie kunnen richten op de onzekerheidsanalyse van het in hoofdstuk 2 beschreven model, en de analyse van slachterijgegevens, met de methode beschreven in paragraaf 3.3. Uitwerken van het model van het slachtproces beschreven in paragraaf 3.2 kan daarna ter hand genomen worden. Het beschrijven van de overgang van de slachterij-fase naar de winkel-fase is alleen zinvol als er nadere gegevens beschikbaar komen, die overigens voor de *Salmonella*-bestrijding op zich sowieso van cruciaal belang lijken te zijn. De consumentfase, tenslotte, is vooralsnog waarschijnlijk alleen in zeer algemene termen te modelleren. Hier zal de modellering nadrukkelijk met ander onderzoek geïntegreerd moeten worden.

Het zal duidelijk zijn dat het hierboven gesuggereerde verdere onderzoek alleen in een breed samenwerkingsverband (ook buiten het RIVM) kan worden uitgevoerd. Daarbij dient het duidelijk te zijn dat de doelstelling van het onderzoek niet alleen een goed blootstellingsmodel is, maar vooral de bestrijding van zoönose-verwekkers in de dierlijke productieketen. Het hierboven gesuggereerde onderzoek zal deze bestrijding ook in een breder verband nadrukkelijk ondersteunen.

LIJST MET GEBRUIKTE PARAMETERSHoofdstuk 2

t	stadium in de productieketen (zie figuur 2.1)
Q_t	prevalentie op koppelnivo aan het eind van stadium $t \sim$ kans op een besmet koppel aan het eind van stadium t
P_1	kans op onafhankelijke besmetting
P_2	kans op afhankelijke besmetting
P_{\max}	maximale kans op onafhankelijke besmetting voor een bepaald bedrijfstype
h	hygiënefactor ($0 \leq h \leq 1$)
c	kruiscontaminatiefactor (afhankelijke transmissie)
v	kanalisatiefactor, gemiddeld aantal voorouderkoppels
k	toename in prevalentie door afhankelijke transmissie

Hoofdstuk 3

θ_i	kans op een besmet koppel in de slachterij voor koppel met rangnummer i
q	kans dat een onbesmet koppel besmet raakt als het vorige koppel in de slachttrij besmet was
f_s	kans dat een koppel bij ingang van de slachterij besmet is
f_v	kans dat een vleeskuikenkoppel besmet is
p	prevalentie op diernivo in een koppel
s	sensitiviteit van de gebruikte test
r	totale steekproefgrootte (aantal monsters binnen een koppel)
m	aantal mengmonsters [$m_j : m$ in steekproefschema j]
n	aantal monsters in een mengmonster [$n_j : n$ in steekproefschema j]
ρ	kans op een positief resultaat in één mengmonster
x	aantal positieve (meng-)monsters
f	fractie besmette koppels = prevalentie op koppelnivo Q (hoofdstuk 2)
$\Pi(x p)$	kans op het vinden van x positieven, gegeven een prevalentie op diernivo p (etc.)
κ	aantal steekproeven (= aantal koppels waaruit een steekproef genomen is)
a_i	frequentie van $x=i$, totaal over alle steekproeven ($\sum a_i = \kappa$) [$a_{j,i} : a_i$ in steekproef in steekproeven volgens schema j]
$l()$	log-likelihoodfunctie
D	deviance (zie tekst)
j	naam of nummer van steekproefschema
z	aantal gebruikte steekproefschema's

LITERATUUR

- Anderson, R.M. & May, R.M. 1991 *Infectious diseases of humans. Dynamics and control*, Oxford University Press, Oxford.
- Behets, F., Bertozzi, S., Kasali, M., Kashamuka, M., Atikala, L., Brown, C., Ryder, R. & Quinn, T.C. 1990 Successful use of pooled sera to determine HIV-1 seroprevalence in Zaire with development of cost-efficiency models *AIDS* 4:737-741
- Cassin, M.H., Lammerding, A.M., Todd, E.C.D., Ross, W. & McColl, R.S. 1997 Quantitative risk assessment for *Escherichia coli* O157:H7 in ground beef hamburgers, *submitted*
- De Wit, M.A.S., Hoogeboom-Vergedaal, A.M.M., Goosen, E.S.M., Sprenger, M.J.W., Borgdorff, M.W. 1996 *Een bevolkingsonderzoek in vier regio's in Nederland naar de incidentie en ziektelast van gastro-enteritis en van Campylobacter- en Salmonella-infectie*. Bilthoven RIVM rapport 149101014.
- Haas, C.N. 1983 Estimation of risk due to low doses of microorganisms: a comparison of alternative methodologies *Am. J. Epidemiol.* 118:573-582
- Henken, A.M., Goelema, J.O., Neijenhuis, F., Vertommen, M.H., Van den Bos, J. & Fris, C. 1992 Multivariate epidemiological approach to coccidiosis in broilers. *Poultry Science* 71:1849-1856
- Jacobs-Reitsma, W.F., Bolder, N.M. & Mulder, R.W.A.W. 1994 Cecal carriage of *Campylobacter* and *Salmonella* in dutch broiler flocks at slaughter: A one year study. *Poultry Science* 73:1260-1266
- Kline, R.L., Brothers, T.A., Brookmeyer, R., Zeger, S., & Quinn, T.C. 1989 Evaluation of human immunodeficiency virus prevalence in population surveys using pooled sera. *J. Clin. Microbiol.* 27:1449-1452
- Marks, H.M., Coleman, M.E., Lin, C.-T J. & Roberts, T. 1997 Topics in Microbial Risk assessment: dynamic flow tree process. *submitted*
- McCullagh, P. & Nelder, J.A. 1989 *Generalized linear models*, volume 37 of Monographs on statistics and applied probability. Chapman and Hall, London.
- Nauta M.J. & Van der Giessen, J.W.B. Human exposure to *M. paratuberculosis* via pasteurized milk: a modelling approach. *submitted*

- Notermans, S. & Teunis, P. 1996 Quantitative risk analysis and the production of microbiologically safe food: an introduction. *Int. J. Food. Micr.* 30:3-7
- Notermans, S., Nauta, M.J., Jansen, J., Jouve, J.L. & Mead, G.C. 1997 A risk analysis approach to evaluating food safety based on product surveillance. *submitted*.
- Plan van aanpak Salmonella en Campylobacter in de pluimveevleessector*, versie 97.08, april 1997, PVE, Rijswijk
- Ploeger, H. 1998 Notitie 'Modellering eierproductieketen' RIVM/MGB, Bilthoven.
- PVE 1997 *Vee Vlees en Eieren in Nederland*. Uitgave van Productschappen Vee Vlees en Eieren, Rijswijk
- Stappenplan Salmonella Pluimveehouderij, kuikenvlees en consumptie-eieren 1997* in opdracht van VWS/VHI en LNV/MKG, Ede
- Teunis, P.F.M., Van der Heijden, O.G., Van der Giessen, J.W.B. & Havelaar, A.H. 1996 *The dose-response relation in human volunteers for gastro-intestinal pathogens*. RIVM report 284550002, Bilthoven
- Tu, X.M., Litvak, E. & Pagano, M. 1994 Studies of Aids and HIV surveillance. Screening tests: Can we get more by doing less? *Stat. in Med.* 13:1905-1919.
- Van Asseldonk, M.A.P.M. 1992 *Mogelijkheden voor het opzetten van een nationaal meetnet voor Salmonella serotypen bij pluimvee*. Afstudeerscriptie Gezondheidsleer en Reproductie, L.U. Wageningen.
- Van de Giessen, A.W. 1996 *Epidemiology and control of Salmonella enteritidis and Campylobacter spp. in poultry flocks*. Thesis, Utrecht.
- Van der Zee, H. & De Boer, E. 1996 *Resultaten Monitoring Pathogenen in Kip en Kipproducten, januari 1996 t/m juni 1996*. IGB Zutphen
- Whiting, R.C. & Buchanan R.L. 1997 Development of a quantitative risk assessment model for *Salmonella enteritidis* in pasteurized liquid eggs. *Int. J. Food Micr.* 36:111-125

APPENDIX

(met N. Nagelkerke en P. Teunis)

De betaverdeling als kansverdeling voor de prevalentie op diernivo p

Omdat de prevalentie op diernivo niet in elk koppel gelijk zal zijn, is het realistischer een kansverdeling voor de variatie in p aan te nemen. Dit heeft als nadeel dat er één of meer te schatten parameters bij komen. Aangezien $0 \leq p \leq 1$, is de Beta-verdeling een voor de hand liggende keuze als kansverdeling van p .

Ga uit van de Beta-verdeling als kansdichtheidsfunctie $g(p)$, die de kans beschrijft dat de prevalentie binnen een koppel p is.

$$g(p|\alpha, \beta) = \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} p^{\alpha-1} (1-p)^{\beta-1} \quad (\text{A1})$$

De in deze formule voorkomende parameters α en β van de Beta-verdeling zijn gerelateerd aan het gemiddelde en de variantie in p volgens

$$\mu = \alpha / (\alpha + \beta) \quad (\text{A2})$$

$$\sigma^2 = \alpha\beta / ((\alpha + \beta)^2(\alpha + \beta + 1)) \quad (\text{A3})$$

Als we α en β schatten, hebben we een schatting voor de verdeling van de prevalentie p .

De kans op x positieve gepoolde monsters in één steekproef is nu

$$\begin{aligned} P(x | \alpha, \beta) &= \int_0^1 g(p | \alpha, \beta) \cdot \Pi(x | p) dp \\ &= \binom{m}{x} \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \int_0^1 p^{\alpha-1} (1-p)^{\beta-1+nm-nx} (1-(1-p)^n)^x dp \\ &= \frac{\Gamma(m+1)\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(m-x+1)\Gamma(\beta)} \sum_{i=0}^x (-1)^i \frac{\Gamma(\beta + n(m-x+i))}{\Gamma(i+1)\Gamma(x-i+1)\Gamma(\alpha + \beta + n(m-x+i))} \end{aligned} \quad (\text{A4})$$

omdat

$$\begin{aligned} &(1 - (1-p)^n)^x (1-p)^{\beta-1+nm-nx} p^{\alpha-1} \\ &= \sum_{i=0}^x \binom{x}{i} (-1)^i p^{\alpha-1} (1-p)^{\beta-1+n(m-x+i)} \end{aligned} \quad (\text{A5})$$

en

$$\int_0^1 p^{\alpha-1} (1-p)^{\beta-1+n(m-x+i)} dp = \frac{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta+n(m-x+i))}{\Gamma(\alpha+\beta+n(m-x+i))} \quad (\text{A6})$$

Voor een reeks met a_i maal $x=i$ positieve gepoolde monsters ($i = 0,1,..m$) geldt dan, analoog aan (3.10),
als $x=0$

$$\Pi(0|\alpha, \beta, f) = (1-f) + f P(0|\alpha, \beta) \quad (\text{A7a})$$

en als $x > 0$:

$$\Pi(x|\alpha, \beta, f) = f P(x|\alpha, \beta) \quad (\text{A7b})$$

zodat de log-likelihoodfunctie wordt:

$$l(\alpha, \beta, f) = \sum_{i=0}^m a_i \log(\Pi(i|\alpha, \beta, f)) \quad (\text{A8})$$

De ML-schatters $(\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{f})$ zijn numeriek te vinden zijn door het maximum van deze functie te bepalen. Ook het betrouwbaarheidsinterval voor (f, α, β) is met de methode uit de paragraaf hierboven uit te rekenen, b.v., met het computerprogramma *Mathematica*.

De totale fractie vals negatieven is hierin $f P(0|\alpha, \beta)$ en de geschatte fractie vals negatieven van alle negatieven is

$$\frac{\hat{f} P(0|\hat{\alpha}, \hat{\beta})}{1 - \hat{f} + \hat{f} P(0|\hat{\alpha}, \hat{\beta})} \quad (\text{A9})$$

Door met deze methode gegevens uit steekproeven met gepoolde monsters uit te werken is een schatting te maken van de prevalenties op dier- en koppelnivo, en de verwachte effectiviteit van de gehanteerde steekproefschema's. Dit kan weer aanleiding geven voor het adviseren over aanpassingen in dergelijke schema's.