



Transmissie model voor risk assessment van Campylobacter prevalentie in vleeskuikens

Elly Katsma¹, Aline de Koeijer¹, Wilma Jacobs-Reitsma², Jaap Wagenaar², Egil Fisher¹,
Mart de Jong¹

¹ Quantitative veterinary epidemiology

² Ketenkwaliteit en zoönosen

Animal Sciences Group, Wageningen UR

Postbus 65, 8200 AB Lelystad,

tel: 0320-238238,

fax: 0320-238961

Animal Sciences Group, extern rapport ASG 04/0001856

Lelystad, januari 2004

Samenvatting

Het eten van met *Campylobacter* besmet kippenvlees is een belangrijke oorzaak van voedselinfecties bij de mens met soms ernstige gevolgen. Om het aantal gevallen van humane *Campylobacter* infecties te verlagen wordt er veel energie gestoken in de bestrijding van *Campylobacter* infecties in pluimvee. In Nederland zijn er gedurende de laatste jaren al diverse bestrijdingsmaatregelen genomen. Wat echter de gevolgen zijn van de diverse maatregelen en interventies zijn voor de uiteindelijke *Campylobacter* besmettingen van kippenvlees is niet altijd duidelijk. Als onderdeel van het project *Campylobacter* risk management and assessment (CARMA) is een risicomodel opgesteld voor *Campylobacter* besmettingen van kippenvlees. Het uitgangspunt van dit model is de *Campylobacter* besmetting van de kipfilet zoals deze in de winkel te koop is. De besmettingsgraat van kipfilet en daarmee het consumenten risico, wordt bepaald door diverse processen in de gehele productieketen. Daarom beslaat het risicomodel het hele productieproces.

Het uiteindelijk risicomodel bestaat uit twee duidelijk te onderscheiden delen. Het eerste deel betreft alle processen die een rol spelen wanneer de vleeskuikens nog in leven zijn tot en met het transport naar het slachthuis. Het tweede deel beschrijft de processen die een rol spelen vanaf aankomst op het slachthuis tot en met het moment dat de kip in de winkelschappen ligt. Dit rapport beperkt zich tot het eerste deel van het model, het kuikenmodel. In dit model is de nadruk gelegd op die factoren die nodig zijn voor het tweede deel.

Uit de analyse blijkt dat *Campylobacter* tussen individuele dieren binnen een koppel zeer snel verspreidt, de *Campylobacter* prevalentie in een besmet koppel is dus meestal erg hoog. Een tweede belangrijke bevinding is dat de prevalentie besmette koppels sterk afhangt van de bedrijfsgrootte. De verspreiding van *Campylobacter* tussen stallen komt naar voren als de belangrijkste risico factor voor koppels om besmet te raken. Naar verwachting zal de grootste winst in de bestrijding van *Campylobacter* in vleeskuikens te behalen door de verspreiding tussen stallen te reduceren. Verder wordt de uiteindelijke prevalentie van besmette koppels ook beïnvloed door transmissie tussen rondes, zij het in mindere mate. Het gaat hierbij om een statistische associatie waaraan meerdere causale mechanismen ten grondslag kunnen liggen.

Uit het model blijkt verder dat de detectiekans, de kans dat besmette koppels te detecteren, sterk afhangt van de tijdsduur tussen het moment waarop een koppel geïnfecteerd is geraakt en het moment van bemonstering. Behalve het tijdstip van bemonstering is de detectiekans ook sterk afhankelijk van de steekproefgrootte. Door een niet goed doordacht bemonsteringsscenario bestaat er een groot risico dat besmette koppels onopgemerkt blijven.

Deze modelstudie levert een aantal duidelijke aangrijpingspunten voor interventies en beheersmaatregelen en biedt vele mogelijkheden voor verdere bestudering van het effect van maatregelen op het uiteindelijke resultaat, *Campylobacter* vrij kippenvlees. In een vervolgstudie worden deze effecten verder onderzocht.

Inhoudsopgave

SAMENVATTING

INHOUDSOPGAVE

1. INLEIDING	4
1.1 Campylobacter	4
1.2 Campylobacter risk management and assessment (CARMA) project	4
1.3 Risicomodel	5
2. MODELSTUDIE	6
2.1 Spreiding binnen koppels	6
2.2 Spreiding tussen koppels	9
2.3 Incubatietijd en prevalentie op een besmet bedrijf	13
2.4 Detectie kans	16
2.5 Besmetting tijdens transport	18
2.6 Besmettingsgraad	19
3. CONCLUSIES	20
4. LITERATUUR	22
5. BIJLAGEN	24
Bijlage 1, E.A.J. Fisher, Technisch verslag (Januari 2003)	
Bijlage 2, Poster Fisher et al., 2003	
Bijlage 3, Parameterlijst	

1. Inleiding

1.1 Campylobacter

Bacteriën van het geslacht *Campylobacter* zijn een bekende veroorzaker van voedselinfecties bij de mens. De symptomen van humane *Campylobacter* infecties lopen sterk uiteen van symptoomloze uitscheiding tot acute gastro-enteritidis en soms tot ernstige neurologische aandoening (Guillain Barré syndroom, Miller Fisher syndroom) of gewrichtsaandoeningen (reactieve artritis). Kippenvlees wordt gezien als een belangrijke besmettingsbron van *Campylobacter* bij de mens. In tegenstelling tot *Salmonella* worden er voornamelijk sporadische gevallen en nauwelijks explosies van voedselinfecties met *Campylobacter* bij de mens waargenomen. De verklaring hiervoor is dat *Campylobacter* zich vrijwel alleen kan vermeerderen in gastheren bijvoorbeeld mens of kip. Eenmaal buiten het lichaam kan *Campylobacter* wel overleven, ook al is de bacterie gevoelig voor uitdroging, maar kan het zich niet vermeerderen. Dus wanneer een product besmet is met *Campylobacter* zal het aantal *Campylobacter* bacteriën zich in het product niet toenemen. Er worden dan ook nauwelijks explosies van voedselinfecties met *Campylobacter* waargenomen. *Salmonella* daarentegen kan zich zowel in als buiten de gastheer snel vermeerderen zodat besmette voedselproducten en gerechten bereid met een *Salmonella* besmet ingrediënt een hoge infectiedosis kan bevatten.

Om het consumentenrisico op voedselinfecties met *Campylobacter* te verlagen wordt veel energie gestoken in de bestrijding van *Campylobacter* in pluimvee. In Nederland is in 1997 door het Productschap voor vee vlees en eieren (PVE) een controleprogramma gestart het "Plan van aanpak". De doelstellingen van dit programma, een aanzienlijke reductie van het percentage vleeskuikenkoppels besmet met *Campylobacter* (tot beneden de 15%) of *Salmonella* (tot beneden de 10%) in het jaar 2000, zijn niet gehaald. Ook de aangescherpte controlemaatregelen in het vervoloprogramma "Actieplan 2000+ " waren niet succesvol. Wel is er als gevolg van alle inzet een daling van het percentage vleeskuikenkoppels besmet met *Campylobacter* waargenomen, maar het geringe effect geeft aan hoe hardnekkig deze infectie is.

1.2 *Campylobacter* risk management and assessment (CARMA) project

In 2001 is het *Campylobacter* risk management and assessment (CARMA) project van start gegaan met als doelstelling "advisering over de effectiviteit en doelmatigheid van maatregelen gericht op het terugdringen van campylobacteriose in de Nederlandse bevolking. Het project is een samenwerkingsverband van RIVM, Animal Sciences Group (ASG), LEI, Keuringsdienst van Waren en RIKILT (Havelaar, 2002). Een belangrijk onderdeel binnen het CARMA project is het opstellen van een risico analyse *Campylobacter* in kippenvlees. Deze analyse betreft een risicomodel welke ontwikkeld wordt door het RIVM en de Animal Sciences Group. Voor meer informatie over het CARMA project is te vinden op internet: www.rivm.nl/carma/

1.3 Risicomodel

Omdat *Campylobacter* zich alleen vermeerderd in het eerste gedeelte van de productieketen, wanneer kuikens nog in leven zijn, is de keten en daarmee ook het model op te splitsen in twee duidelijk te onderscheiden. Beide delen, (1) het levend kuiken en (2) de slacht en vleesverwerking, worden gekenmerkt door specifieke processen die van invloed zijn op het uiteindelijke consumenten risico. Daarom worden voor beide delen een apart risico model opgesteld. Deel 1, het “kuikenmodel”, wordt gemodelleerd binnen de ASG en deel 2, het “slachtmodel”, wordt gemodelleerd binnen het RIVM. De uitkomsten van het kuikenmodel dienen als input voor het slachtmodel. Met andere woorden het kuikenmodel resulteert in een voorspellend model voor de prevalentie van *Campylobacter* in vleeskuikens waarmee de essentiële input gegevens voor het slachtmodel worden geschat. Het is dus van belang dat de betrouwbaarheid en verdeling van gegevens uit het kuikenmodel zodanig worden weergegeven dat deze goed aansluiten bij de invoer van gegevens in het slachtmodel zodat de analyses van beide modellen naadloos op elkaar aansluiten en de modellen samen een totaal eindresultaat oplevert.

De *Campylobacter* prevalentie hangt af van een aantal factoren zoals de *Campylobacter* transmissie zowel binnen als tussen koppels, de kans dat een geïnfecteerd koppel gedetecteerd wordt, de *Campylobacter* spreiding tussen kuikens tijdens transport naar het slachthuis. Voor elk van deze factoren zal een model worden opgesteld. De combinatie van deze modellen, elk met hun specifieke output, leidt tot het kuikenmodel. Dit risicomodel wordt in dit rapport beschreven.

2. Modelstudie

Het kuikenmodel beschrijft de dynamiek van *Campylobacter* in het levend kuiken van 1-dags kuiken tot aan het moment van afvoer naar de slachterij, op circa 6 weken leeftijd. *Campylobacter* kan zowel op tussen dieren als tussen koppels spreiden, waarbij de *Campylobacter dynamica* beïnvloed wordt door verscheidene factoren. Om toch de *Campylobacter* prevalentie in vleeskuikens te kunnen schatten is het model opgesplitst in 5 onderdelen:

- spreiding van *Campylobacter* tussen dieren binnen koppels,
- spreiding van *Campylobacter* tussen koppels,
- incubatietijd en prevalentie van *Campylobacter* in een besmet koppel,
- de detectiekans, dat is de kans waarmee een geïnfecteerd koppel ook gedetecteerd wordt,
- spreiding van *Campylobacter* tussen dieren bij transport naar het slachthuis.

Een koppel wordt gedefinieerd als een gesloten populatie vleeskuikens, dus geen introductie nieuwe kuikens en geen voortijdige afvoer van levende kuikens, welke gedurende een ronde gehuisvest is in dezelfde stalruimte (tenzij anders wordt beschreven). Een ronde wordt gedefinieerd als de tijdsduur dat een koppel op een kuikenbedrijf aanwezig is (42 dagen).

In het kuikenmodel is aangenomen dat infectie vanuit de broederij niet voorkomt, omdat *Campylobacter* nauwelijks of niet in broederijen wordt gevonden. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat *Campylobacter* zich alleen horizontaal (van kuiken naar kuiken via (in-) directe contacten) verspreidt en voorzover bekend niet verticaal (van het moederdier via het ei naar het kuiken). In het algemeen worden *Campylobacter* infecties pas aangetroffen wanneer een koppel al minstens twee weken op het kuikenbedrijf aanwezig is. Het in dit rapport beschreven model richt zich dus op het vleeskuikenbedrijf en het transport naar de slachterij en laat de broederij buiten beschouwing.

2.1 Spreiding binnen koppels

Aannames & modelstructuur

Om de spreiding in een koppel te kunnen modelleren is een aantal aannames gemaakt betreft de eigenschappen van een koppel vleeskuikens. De belangrijkste aannames zijn;

- Alle contacten tussen dieren in een koppel zijn willekeurig. Er is dus geen voorkeur tussen dieren, elk willekeurig kuiken heeft met gelijke kansen evenveel contact met een willekeurig ander kuiken
- Een kuiken is infectieus wanneer een geïnfecteerd kuiken in staat is om andere kuikens te infecteren. In de praktijk komt het erop neer dat een kuiken aantoonbaar *Campylobacter* uitscheidt via de mest.
- Een kuiken is vatbaar wanneer deze (nog) niet geïnfecteerd maar wel vatbaar is voor *Campylobacter*
- Alle infectieuze kuikens zijn even infectieus zijn voor hun omgeving en dat alle vatbare kuikens even vatbaar zijn voor *Campylobacter*
- Wanneer een kuiken eenmaal geïnfecteerd is deze geïnfecteerd blijft

- Een (kleine) fractie van het totaal aantal kuikens per koppel is niet vatbaar voor een *Campylobacter* infectie. Er is dus een maximaal aantal dieren binnen een koppel dat geïnfecteerd kan raken met *Campylobacter*. Dit deel wordt weergegeven door de carrying capacity (K)
- Een infectie in een koppel start met slechts 1 infectieus dier.

Het model

Dit model is bedoeld om het aantal infectieuze dieren dat aanwezig is aan het eind van een ronde (I_s) te kunnen schatten. Dit bepaald immers het totaal aantal geïnfecteerde dieren dat uiteindelijk bij de slachterij wordt aangeboden. Om I_s te kunnen schatten is gebruik gemaakt van een logistisch groeimodel. Groeimodellen en groeicurven worden vaak gebruikt om bepaalde biologische processen, zoals de toename van het aantal infecties binnen een populatie te beschrijven. Het logistisch model beschrijft een exponentiele groei van het aantal geïnfecteerde kuikens na insleep van de infectie (afhankelijk van de groei snelheid β), gevolgd door een sterke afname van deze groei tot nul, wanneer bijna alle kuikens geïnfecteerd zijn (afhankelijk van de carrying capacity K). Het algemene logistisch groeimodel voor I_s ziet er als volgt uit

$$I_s = \frac{KN_0}{I_0 + (KN - I_0)e^{-\beta\tau}} \quad (1)$$

waarbij N het aantal dieren per koppel weergeeft, I_0 het aantal dieren waarmee de infectie is begonnen (aanname $I_0 = 1$), K de carrying capacity, β de transmissie rate, ofwel de snelheid waarmee een infectie in een populatie spreidt bij een ongeremde groei en τ de totale tijdsduur van de infectie. In geval van *Campylobacter* in vleeskuikens is dit de tijdsduur tussen insleep van de infectie en afvoer van het besmette koppel. De prevalentie van *Campylobacter* besmette kuikens kan nu eenvoudig worden bepaald door het aantal geïnfecteerde dieren te delen door het totaal aantal dieren in een koppel

$$prevalentie = \frac{I_s}{N} = \frac{I_0 K}{I_0 + (KN - I_0)e^{-\beta\tau}} \quad (2)$$

waarbij β de onbekende parameter is

Input parameters

Om β en K te schatten is gebruik gemaakt van data afkomstig van een experimentele studie waarbij de spreiding van *Campylobacter* is bekeken (Jacobs Reitsma, 1997;1996). Deze studie bestond uit 4 transmissie experimenten. Elk experiment begon met 400 vleeskuikens die vrij waren van *Campylobacter*. De infectieketen werd steeds gestart door per experiment 4 dieren apart te nemen en te infecteren met *Campylobacter*. Deze seeders werden vervolgens weer in de groep terug geplaatst bij de overige (contact) dieren. De infectieketen werd gevolgd door op vooraf vastgestelde dagen steeds de 4 seeder dieren en 50 willekeurige contactdieren te bemonsteren op de aanwezigheid van *Campylobacter*. De transmissieparameters voor logistische groei zijn geschat met behulp van gegeneraliseerd lineair model (McCullagh and Nelder) met behulp van Genstat 6.1.

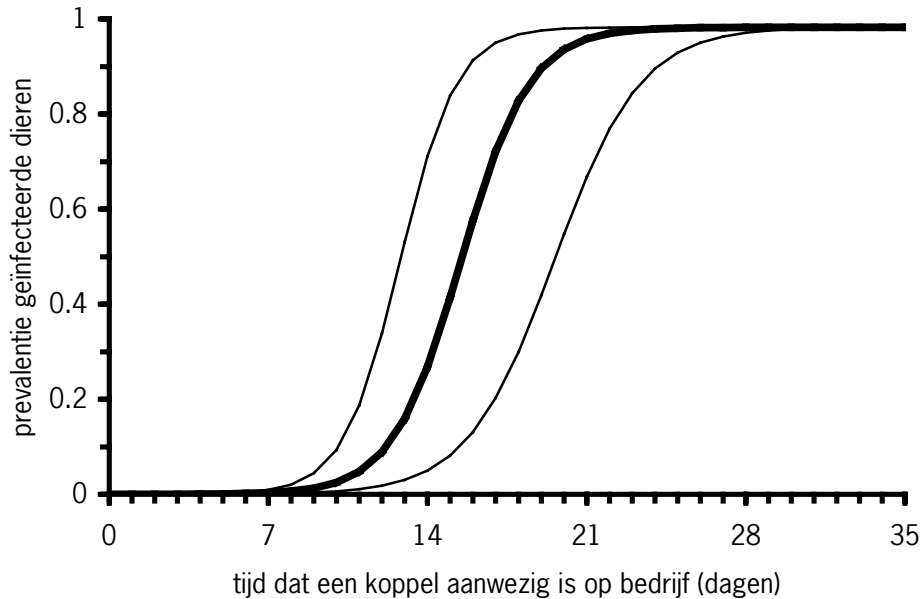
Daaruit zijn parameterschattingen voor β en K gevonden: $\beta = 0.67 \pm 0.14$ en $K = 0.98$, welke in de rest van dit rapport gebruikt worden.

Om de snelheid waarmee een *Campylobacter* infectie binnen een stal spreidt te kunnen schatten is aangenomen dat transmissie in een kuikenpopulatie willekeurig plaats vindt, hetgeen voor 400 dieren een redelijke aanname is. Bij de extrapolatie naar een volledige stal (10 duizend tot 55 duizend dieren) wordt geen rekening gehouden met een vertragend effect door spatiele en sociale structuren. De snelheid waarmee een agens zich verspreidt door een populatie is afhankelijk van de bestaande (sociale) contactstructuren, met andere woorden wie heeft contact met wie en in welke mate. In het gebruikte model wordt ervan uitgegaan dat elk willekeurig dier evenveel contact heeft met ieder ander willekeurig dier uit een koppel. Een vleeskuiken zal zich echter niet door de hele stal verplaatsen en het heeft dus maar contact met een beperkt aantal andere kuikens. Hierdoor zal de spreiding van *Campylobacter* binnen een grotere stal waarschijnlijk iets trager verlopen, dan op basis van bovenstaande analyse mag worden aangenomen.

Het effect van sociale contactstructuren op de *Campylobacter* kan bestudeerd worden door in het model rekening te houden met clusters van vleeskuikens binnen een koppel (Hartnett et al., 2001). Clustering gebeurt op basis van de frequentie van onderlinge contacten tussen kuikens dat wil zeggen dat kuikens lokaal veel intensiever contact hebben dan met kuikens verderop. Onze schatting van de transmissie rate β is gebaseerd op een experiment bestaande uit 400 dieren. Of er inderdaad rekening gehouden moet worden met clustering bij extrapolatie van de β schatting, gebaseerd op populatiegrootte van 400 kuikens, voor populaties bestaande uit 30 000 kuikens wordt in een later stadium bekeken.

Modelresultaten

Met het model (vergelijking 2) en de gegeven parameterschattingen voor β en K kan de prevalentie van het aantal geïnfecteerde dieren in een koppel gedurende een epidemie worden berekend. Wanneer voor een koppel van 30 000 kuikens de prevalentie tegen incubatietijd wordt uitgezet (Figuur 1) blijkt dat een koppel binnen 3 weken na insleep volledig besmet zal zijn. In de literatuur wordt een kortere tijd beschreven (Newell and Wagenaar, 2000; Jacobs-Reitsma et al., 1995). Het verschil kan verklaard worden doordat in de praktijk het moment waarop een koppel geïnfecteerd raakt niet exact bepaald kan worden. Op het moment dat een koppel gedetecteerd wordt zal al een aanzienlijk deel van de kuikens in het koppel geïnfecteerd zijn. Dit kan leiden tot een onderschatting van de incubatietijd. Feit blijft dat *Campylobacter* erg makkelijk en snel spreidt en dat binnen enkele weken een koppel bijna volledig geïnfecteerd kan zijn.



Figuur 1 Prevalentie van Campylobacter geïnfecteerde vleeskuikens na insleep op tijdstip 0 voor een koppel van 30 000 dieren

2.2 Spreiding tussen koppels

Aannames & modelstructuur

De modellering richt zich in eerste instantie op de spreiding van Campylobacter tussen koppels binnen een vleeskuikenbedrijf. Hierbij kan spreiding tussen koppels op twee niveaus plaatsvinden, (1) tussen koppels die gelijktijdig op het bedrijf aanwezig zijn en (2) tussen koppels in opeenvolgende rondes. Het uiteindelijke model zal de kans op het aantal besmette koppels op een bedrijf aanwezig als gevolg van beide processen beschrijven, ongeacht de bedrijfsgrootte. Het model beslaat een heterogene bedrijfspopulatie variërend van 1 tot en met 7 koppels per bedrijf. Daarvoor zijn de volgende parameters gedefinieerd, op een bedrijf met n stallen heeft een koppel:

- een kans x om besmet te raken als gevolg van een geïnfecteerd koppel uit de vorige ronde,
- een constante kans q om besmet te raken, ongeacht het aantal geïnfecteerde koppels aanwezig op het bedrijf,
- een kans s_j om besmet te raken door een van de j ander geïnfecteerd koppels aanwezig op het bedrijf tijdens dezelfde ronde.

Een uitgewerkt voorbeeld voor een bedrijf met 3 stallen

De kans dat een of meerder koppels geïnfecteerd worden met Campylobacter als gevolg van aanwezig in de vorige ronde worden beschreven in matrix A. Volgens dit model is de kans op bijvoorbeeld 1 besmet koppel gegeven 2 besmette koppels aanwezig in de vorige ronde gelijk aan 2 maal de kans x dat de Campylobacter infectie wordt doorgegeven aan het betreffende koppel maal de kans het betreffende koppel aan infectie ontsnapt ($1-x$). Op deze wijze zijn alle kansen tussen rondes te formuleren.

Matrix A spreiding *Campylobacter* tussen koppels uit opeenvolgende rondes

		aantal geïnfecteerde koppels aanwezig aan het eind van de vorige ronde (ronde $r-1$)			
		0	1	2	3
het aantal koppels dat	0	1	$1-x$	$(1-x)^2$	$(1-x)^3$
geïnfecteerd wordt in ronde r	1	0	x	$2x(1-x)$	$3x(1-x)^2$
gegeven het aantal	2	0	0	x^2	$3x^2(1-x)$
geïnfecteerde koppels aan het eind van de vorige ronde ($r-1$)	3	0	0	0	x^3

Campylobacter kan natuurlijk ook tussen koppels binnen een zelfde ronde spreiden. De kans dat een willekeurig koppel geïnfecteerd raakt hangt af van het aantal geïnfecteerde koppels aanwezig (Matrix A). Daarnaast bestaat er een vaste kans x dat een koppel geïnfecteerd raakt, waarbij q onafhankelijk is van het aantal geïnfecteerde koppels aanwezig in dezelfde of vorige ronde. De kansen op 0, 1, 2 en 3 besmette koppels aan het eind van een ronde worden weergegeven in matrix B.

Matrix B. spreiding *Campylobacter* tussen koppels binnen dezelfde ronde

		het aantal geïnfecteerde koppels aan begin van ronde r			
		0	1	2	3
aantal koppels die	0	$(1-q)^3$	0	0	0
gedurende ronde r	1	$3q(1-q)^2$	$(1-(s_1+q))^2$	0	0
geïnfecteerd worden	2	$3q^2(1-q)^3$	$2(s_1+q)(1-(s_1+q))$	$1-(s_2+q)$	0
	3	q^3	s_1+q	s_2+q	1

Het model die de dynamiek van *Campylobacter* transmissieketen tussen koppels over een hele ronde (vanaf de afvoer van koppels in ronde $r-1$ tot en met de afvoer van koppels in ronde r) beschrijft wordt verkregen door de matrices te vermenigvuldigen (A·B). Met behulp van deze nieuwe matrix en de bijbehorende eigenvector kan een schatting gemaakt worden van bedrijven met respectievelijk 0, 1, 2 of 3 geïnfecteerde koppels. De (dominante) eigenvector A·B geeft het verwachte aantal geïnfecteerde koppels weer in een evenwichtssituatie.

Input parameters

Op grond van veldobservaties (Jacobs-Reitsma et al., 1999; 2000) zijn schattingen gemaakt van de bovengenoemde kansen (x , q en s_i). Op in totaal 10 vleeskuikenbedrijven zijn, gedurende 13 tot 14 opeenvolgende rondes, alle koppels bemonsterd op de aanwezigheid van *Campylobacter*. De bedrijfsgrootte varieerde van 2 tot 7 koppels per bedrijf. Een samenvatting van de parameter schattingen zijn beschreven op een poster (E. Fisher et al, 2003 zie bijlage 2). De afzonderlijke kansen zijn geschat als $x= 0.68$, $q=0.08$, $s_1= 0.31$ en $s_2= 0.74$ voor een bedrijf met 3 stallen (zie Matrices A en B).

Model voor bedrijven met verschillende bedrijfsgrootte (1 tot en met 7 stallen per bedrijf)

De hele exercitie om tot een model te komen dat de dynamiek van *Campylobacter* op een bedrijf met een grootte van 3 koppels beschrijft kan natuurlijk ook worden uitgewerkt voor andere bedrijfsgroottes. Er is een algemeen model opgesteld voor bedrijven met n koppels. De kans op i besmette stallen veroorzaakt door j besmette stallen in de vorige ronde (a_{ij}) of Matrix A_n wordt beschreven door

$$A_n \begin{cases} a_{ij} = jx^i(1-x)^{j-i} & \forall i \leq j \\ a_{ij} = 0 & \forall i > j \end{cases} \quad (3)$$

waarbij j staat voor het aantal koppels dat geïnfecteerd was in de vorige ronde en i staat voor het aantal koppels dat daardoor geïnfecteerd raakt in de huidige ronde en $i, j \in \{0, 1, 2, \dots, n-1, n\}$.

De kans op i besmette stallen veroorzaakt door j andere besmette stallen in dezelfde ronde (b_{ij} of Matrix B uit het 3 stallen voorbeeld) wordt beschreven door

$$B_n \begin{cases} b_{ij} = \binom{n-j}{n-i} (s_j + q)^{i-j} (1 - (s_j + q))^{n-i} & \forall j \leq i \\ b_{ij} = 0 & \forall j > i \end{cases} \quad (4)$$

waarbij j staat voor het aantal koppels dat geïnfecteerd is tijdens de huidige ronde en i staat voor het aantal koppels dat daardoor geïnfecteerd raakt in de huidige ronde en $i, j \in \{0, 1, 2, \dots, n-1, n\}$. Vermenigvuldiging van de beide matrices met de bijbehorende eigenvector geeft de verwachte verdeling van het aantal besmette koppels op een bedrijf met n stallen weer.

$$p_{(n,i)} = A_n B_n v[i] \quad (5)$$

De volledige getalmatige resultaten zijn te vinden in bijlage 1 (pag 34) voor bedrijven van 1 tot en met 7 stallen. Daarmee wordt een a-priori verwachting van besmetting van een koppel weer gegeven.

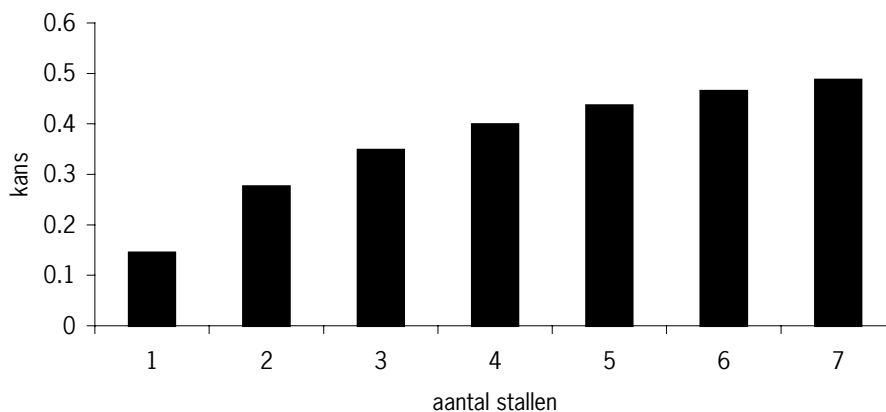
Om voor een willekeurig koppel een kans te geven dat het besmet is, hebben we de verdeling van aantallen stallen per bedrijf in Nederland nodig. In het jaar 2000 waren er circa 2500 vleeskuiken bedrijven in Nederland. Het RIVM heeft voor 124 bedrijven geregistreerd uit hoeveel stallen het in het jaar 2000 bestond (Bouwknegt et al., 2003, tabel 1). Voorlopig hanteren we de resultaten uit deze tabel als de vorm van de exacte verdeling van het aantal stallen per bedrijf. Overigens waren er 2 bedrijven gevonden die groter waren dan 7 stallen (een bedrijf met 10 stallen en een bedrijf met 16 stallen). Deze bedrijven zijn vanwege de zeldzaamheid in de klasse 7+ ondergebracht, waarop de verdeling van een bedrijf met 7 stallen wordt toegepast. Door het combineren van deze gegevens met de kans verdelingen per stal die bepaald zijn voor bedrijven met een gegeven aantal stallen, kan vervolgens een schatting gemaakt worden van de kans dat een willekeurige koppel in Nederland geïnfecteerd is wanneer het afgevoerd wordt naar slacht.

Tabel 1. Verdeling van vleeskuikenbedrijven in Nederland
(Bouwknegt et al., 2003)

bedrijfs grootte (aantal koppels per bedrijf)	aantal bedrijven
1	46
2	32
3	23
4	7
5	7
6	7
≥7	4

Modelresultaten

Het blijkt dat de kans op een geïnfecteerde koppel onder andere afhangt van de bedrijfs grootte (figuur 2). Dit wordt veroorzaakt door de transmissie tussen stallen, die aanzienlijk hoger is dan andere insleerisico's (q) met uitzondering van het risico op insleep uit besmette stallen in de vorige ronde (x). De kans op een geïnfecteerde koppel in het algemeen is een gewogen gemiddelde hiervan en bedraagt 27%. Dit komt overeen wat in het veld wordt waargenomen, volgens het PVE monitoringsprogramma was dit 35% in 2000 (Havelaar, 2002).



Figuur 2 Kans dat een willekeurig koppel vleeskuikens (met $N= 30000$) geïnfecteerd is afhankelijk van bedrijfs grootte (variërend van 1 tot 7 stallen)

2.3 Incubatietijd en prevalentie op een besmet bedrijf

Aannames & modelstructuur

De duur van infectie is medebepalend voor de prevalentie van geïnfecteerde dieren in een besmet koppel en ook voor de kans dat de besmetting van de koppel wordt gedetecteerd (paragraaf 2.4). Immers hoe langer de infectie duurt des te meer dieren er geïnfecteerd raken met *Campylobacter* en des te groter de kans is dat een geïnfecteerd koppel ook daadwerkelijk wordt gedetecteerd. Om de incubatietijd te kunnen schatten nemen we aan dat de kans voor een koppel om geïnfecteerd te raken gedurende de tijd dat een koppel op een bedrijf aanwezig is ($0 \leq t \leq 1$) constant is en dat moment t het moment van infectie is.

Het model

De kans dat een koppel op een bedrijf met bedrijfsgrootte n en met i aantal geïnfecteerde koppels geïnfecteerd raakt tussen aankomst van het koppel (t_d) en een willekeurig tijdstip (t) is gelijk aan

$$1 - e^{-p_{n,i}} \quad (6)$$

waarbij $p_{n,i}$ de kans is dat een koppel gedurende een ronde besmet wordt. Hiervoor is al een model opgesteld (vergelijking 5). De combinatie van de beide modellen levert de kans dat een koppel op precies tijdstip t geïnfecteerd raakt

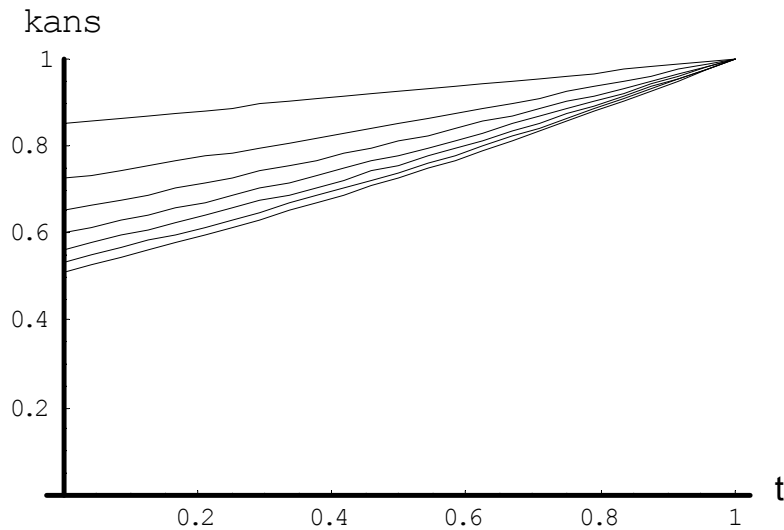
$$p_{n,i} (1 - (1 - e^{-p_{n,i}t})) = p_{n,i} e^{-p_{n,i}t} \quad (7)$$

Wanneer een koppel eenmaal geïnfecteerd is blijft deze geïnfecteerd gedurende het hele verblijf op het bedrijf. De prevalentie op het bedrijf aan het eind van een ronde (t_s) hangt af van de duur van de epidemie op het bedrijf, τ , die wordt weergegeven door $\tau = t_s - t$, ofwel $t = t_s - \tau$. Substitutie in formule (5) geeft de kansverdeling voor τ afhankelijk van n en i

$$f(\tau) = p_{n,i} (e^{-p_{n,i}(t_s - \tau)}) \quad (8)$$

Modelresultaten

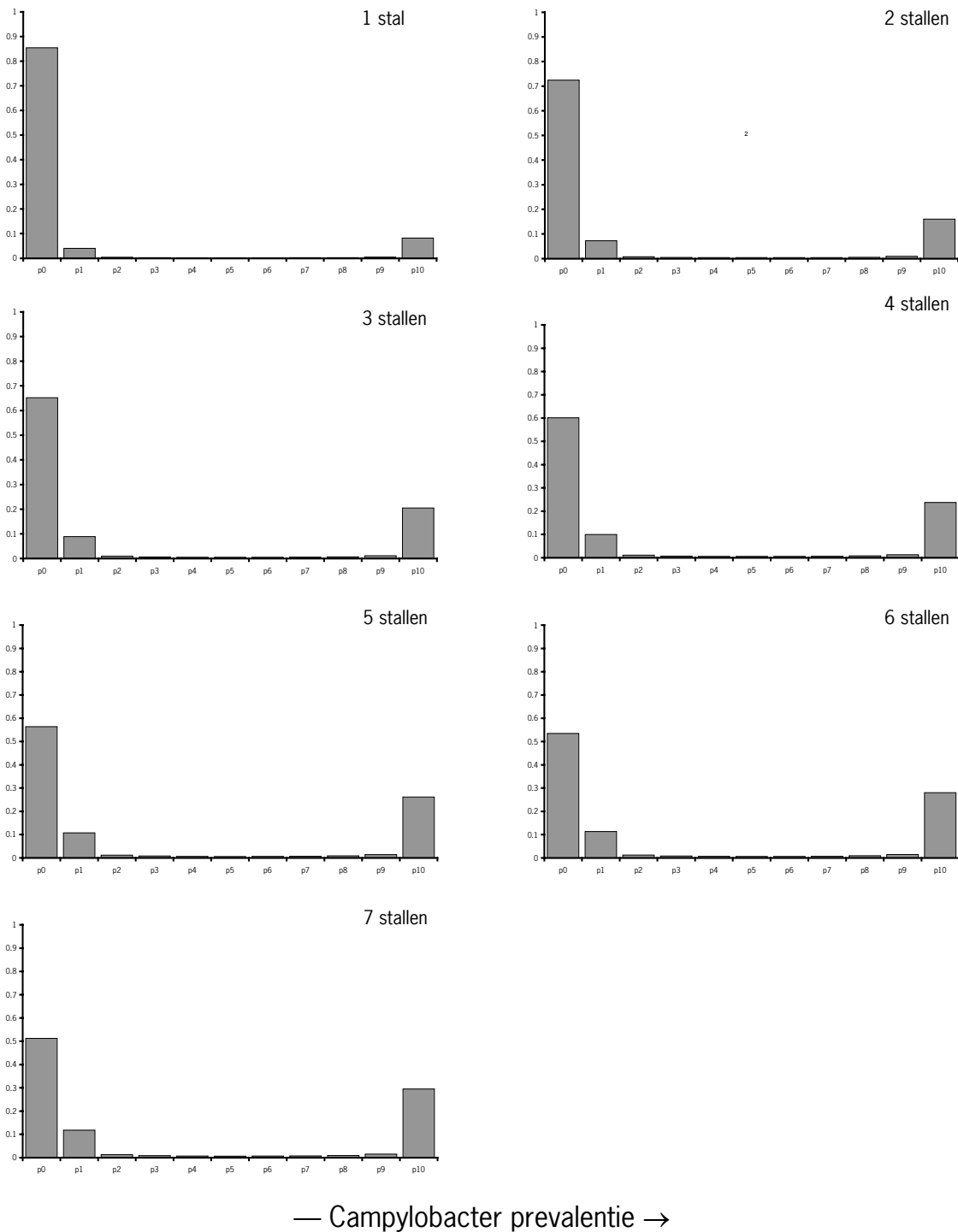
Figuur 3 geeft de kansverdeling weer dat een willekeurig koppel gedurende een tijd kleiner of gelijk aan tijdsduur τ geïnfecteerd is geweest per bedrijfsgrootte. In dit figuur is te zien dat een koppel op een bedrijf met 1 stal een grote kans heeft (83%) om *Campylobacter* vrij te blijven ($\tau=0$). Op een bedrijf met grootte 7 stallen is deze kans gedaald tot ca 50%. Merk op dat de cumulatieve kansen zijn uitgezet, dus de kans dat een willekeurig koppel besmet is geweest gedurende een periode variërend van 0 tot en met 42 dagen ($0 \leq \tau \leq 1$) is 1.



Figuur 3 Cumulatieve kansverdeling voor de tijd dat een koppel besmet is aan het eind van een volledige ronde ($0 \leq t \leq 1$).

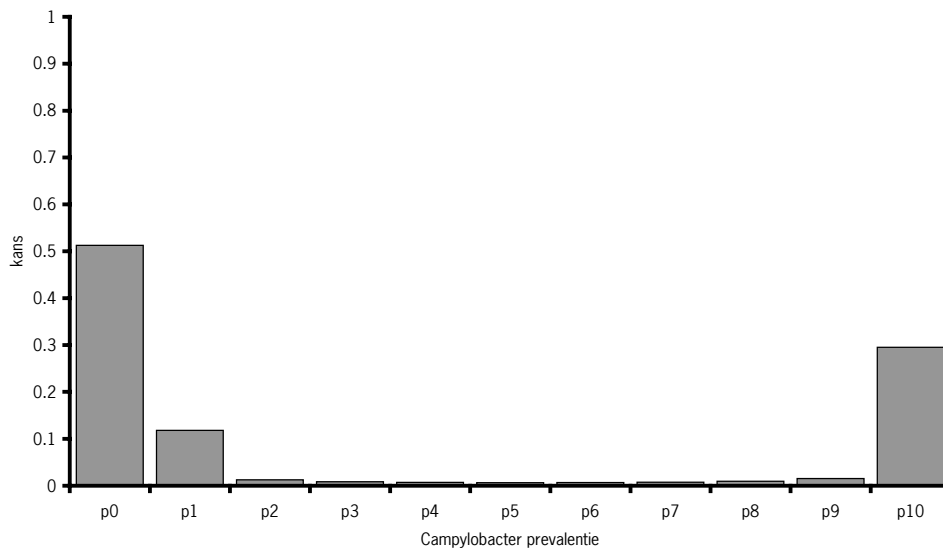
De Campylobacter prevalentie in een willekeurig koppel kan geschat worden met behulp van vergelijking 2. De inverse van vergelijking 2 in combinatie met de kansverdeling voor de incubatietijd zoals hierboven beschreven (vergelijking 8) kan een kansverdeling voor de Campylobacter prevalentie afhankelijk van de bedrijfsgrootte aan het eind van een ronde geconstrueerd worden (figuur 4 & 5).

In figuur 4 bijvoorbeeld is te zien dat op bedrijven met een bedrijfsgrootte van 3 stallen 20% van alle koppels aan het eind van een ronde (bijna) volledig met Campylobacter geïnfecteerd zijn (prevalentie ligt tussen de 90 en 100%). Doordat de verdeling van bedrijfsgroottes in Nederland bekend is kan (zie tabel 1) kan nu ook de prevalentie voor elk willekeurig koppel geschat worden (figuur 5).



Figuur 4 Kansverdeling per bedrijfsgrootte voor de Campylobacter prevalentie (prev) in een willekeurig koppel aan het eind van een ronde ($t=1$), waarbij de Campylobacter prevalentie is onderverdeeld in de volgende klassen

p0: $prev = 0$;	p1: $0 < prev \leq 0.1$;	p2: $0.1 < prev \leq 0.2$;
p3: $0.2 < prev \leq 0.3$;	p4: $0.3 < prev \leq 0.4$;	p5: $0.4 < prev \leq 0.5$;
p6: $0.5 < prev \leq 0.6$;	p7: $0.6 < prev \leq 0.7$;	p8: $0.7 < prev \leq 0.8$;
p9: $0.8 < prev \leq 0.9$;	p10: $0.9 < prev \leq 1$;	



Figuur 5 Kansverdeling van de prevalentie van Campylobacter besmetting in een willekeurig koppel aan het eind van een volledige ronde ($t=1$). Voor prevalentie klassen zie bijschrift figuur 4

2.4 Detectie kans

Aannames & modelstructuur

In de beschreven modellen wordt ervan uitgegaan dat alle geïnfecteerde koppels ook daadwerkelijk gedetecteerd worden. In de werkelijkheid echter bestaat er een aanzienlijke kans dat een geïnfecteerd koppel onopgemerkt blijft. De kans dat een geïnfecteerd koppel gedetecteerd wordt hangt af van een aantal factoren,

- de gevoeligheid van de detectiemethoden
- het aantal geïnfecteerde kuikens binnen een koppel
- de steekproefgrootte
- de tijd tussen bemonsteren en slacht

Het model

De kans dat een koppel gedetecteerd wordt is 1- de kans dat een geïnfecteerd koppel niet gedetecteerd wordt en van het aantal dieren in een koppel dat geïnfecteerd is en van de steekproefgrootte (m). Dus de kans op detectie is

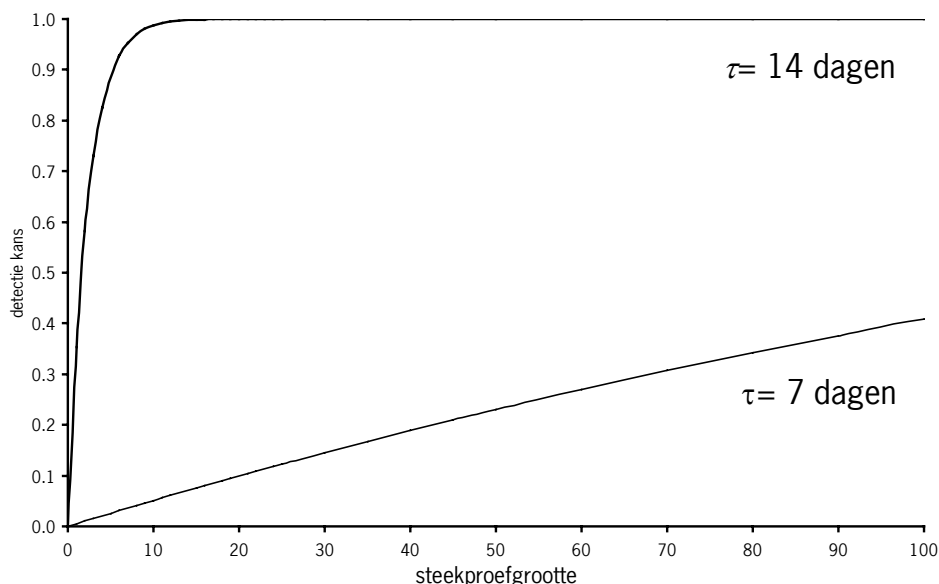
$$p_{detectie} = 1 - p_{niet-detecteren} = 1 - (1 - prevalentie)^m \quad (9)$$

Er is al een model opgesteld om de prevalentie te kunnen schatten (vergelijking 2). Substitutie van dit model in (9) leidt tot het volgende model voor de detectiekans

$$p_{\text{detectie}} = 1 - \left(1 - \left[\frac{I_0 K}{I_0 + (KN - I_0) e^{-\beta\tau}} \right] \right)^m \quad (10)$$

Modelresultaten

Met behulp van de vergelijking 10 kunnen we de steekproefgrootte bepalen die nodig is om een geïnfecteerd koppel met een aan zekerheid grenzende kans (bijvoorbeeld 95%) te detecteren gegeven de duur van infectie. Als voorbeeld is de kans op detectie uitgezet tegen de steekproefomvang wanneer een koppel respectievelijk 7 en 14 dagen voor bemonstering geïnfecteerd is geraakt (figuur 6). Dit koppel bestaat weer uit 30 000 dieren.



Figuur 6 Detectiekans afhankelijk van de steekproefgrootte om een *Campylobacter* geïnfecteerd koppel te detecteren wanneer een koppel 14 dagen c.q. 7 dagen voor bemonstering geïnfecteerd is geraakt

De detectiekans hangt sterk af van de tijdsduur tussen het moment van infectie en moment waarop het koppel bemonsterd wordt en van de steekproefgrootte. Stel dat in de praktijk een koppel 2 weken voor slacht bemonsterd wordt waarbij 5 monsters per koppel worden genomen. Wanneer dit koppel 3 weken voor slacht, dus 1 week voor bemonstering, geïnfecteerd raakt dan is de *Campylobacter* prevalentie in dit koppel slechts 0.4% op moment van bemonstering. Wanneer dit koppel naar het slachthuis wordt afgevoerd is de prevalentie gestegen tot 96%. Dus de kans dat dit koppel gedetecteerd wordt is nihil namelijk 2.5% terwijl het koppel vrijwel volledig besmet is op het moment van slacht. Wanneer het koppel twee weken voor slacht geïnfecteerd wordt is

de detectiekans al wel gestegen naar 89% maar nog steeds wordt 10% van alle besmette koppels niet gedetecteerd. Wanneer er in dit laatste scenario 10 monsters per koppel wordt genomen is de detectiekans gestegen tot 99%. Of een bemonsteringsscenario effectief is om geïnfecteerde koppels daadwerkelijk te detecteren hangt dus af van het verwachte moment van insleep van de *Campylobacter* infectie in een koppel, het tijdstip waarop dit koppel bemonsterd wordt en de steekproefgrootte.

2.5 Besmetting tijdens transport

Tijdens transport van het vleeskuiken bedrijf naar de slacht worden de dieren zeer dicht opeen gebracht en bovendien ook gestapeld. In deze situatie kan extra snelle transmissie optreden. *Campylobacter* heeft echter tijd nodig om een kuiken te koloniseren om zich vervolgens te kunnen vermeerderen tot op het normale besmettingsniveau. Het aantal extra besmettingen tijdens transport zal nauwelijks sneller ontwikkelen dan in een stal. We nemen dus aan dat tijdens transport de groei van het aantal besmette dieren niet verandert ten opzichte van het gegeven groeimodel.

Wel zal de besmettingsgraad van de dieren aan de buitenkant enorm toenemen doordat de dieren gestapeld worden vervoerd en de feces relatief makkelijk naar beneden kan vallen op onderliggende kratten en kuikens. Daarom stellen we dat tijdens transport van een geïnfecteerd koppel alle dieren in dat koppel aan de buitenkant besmet zullen zijn. Daartoe is het nodig om het transport in iets meer detail te analyseren.

Transport in de praktijk

Kippen worden vervoerd in containers waarin 4 lagen van ca 40 kuikens passen. Een volle container bevat dus ongeveer 160 kuikens. Soms is een aantal van dit soort eenheden naast elkaar aaneen bevestigd. Op de vrachtwagen worden deze vervolgens 2 hoog gestapeld, en afhankelijk van de maat van de vrachtwagen, 3 of 4 naast elkaar en 6 a 8 achter elkaar. Dat betekent dat er ca 10 000 kippen op 1 wagen gaan. Een volledig koppel past dus op een á twee vrachtwagens (eventueel met aanhanger). De kans op kruisbesmetting met andere koppels is dus zeer klein. Normaliter worden koppels volledig gescheiden geladen en vervoerd. Vrachtwagens en container moeten tussen verschillende ladingen door schoongemaakt worden waardoor de kans op besmetting van een schoon koppel tijdens transport zeer klein is. Wanneer er toch een besmetting optreedt dan heeft *Campylobacter* onvoldoende tijd om kuikens te koloniseren. Daarom zal deze minieme besmettingskans, voorlopig, genegeerd worden. Wanneer we in een stadium komen dat de laatste kleine kansen op een lage besmettingsgraad van belang blijken, dan zal dit beter onderzocht en gecontroleerd moeten worden.

Vaak wordt een deel van de koppel, ca 10%, een week eerder afgevoerd naar slacht, om voor de overige kuikens meer ruimte te creëren. Dit wordt uitladen genoemd en gebeurt bij ca 75 % van alle koppels. In dat geval worden er per koppel slechts 5 tot 20 containers geladen, en worden containers van 2 tot 5 verschillende koppels dus samen op een wagen geladen. Afhankelijk van de manier van laden zal daarbij meer of minder transmissie kunnen optreden. Wanneer er nooit verschillende koppels boven op elkaar geladen worden zal de transmissie beperkt blijven, maar elke container onder een besmette container zal zeker volledig besmet zijn aan de buitenkant. Een enkel dier kan in die situatie al gekoloniseerd worden, maar door de beperkte tijd laag zal het aantal

Campylobacters beperkt blijven ten opzichte van normale besmettingen. Om deze reden is een snelle verwerking van de dieren na transport belangrijk.

Voor vrachtwagenladingen die door uitladen van verschillende koppels is ontstaan geldt het volgende. Het betreft hier ongeveer 7.5% van de aangevoerde dieren, die een week jonger zijn dan normaal. Daardoor is bij het laden de besmettingsgraad van de dieren lager dan in de overige koppels. Verder geldt dat de fractie besmette dieren bij een willekeurig beladen van de vrachtwagen toeneemt door kruisbesmetting. Besmette containers blijven besmet, en de fractie besmette dieren hierin blijft het normale model (5 weken oud) volgen, en alle dieren in deze containers zullen ook aan de buitenkant besmet raken voor de slacht. Van de schone containers zal een klein deel van de containers besmet raken door naast of onder een besmette container te staan. Daardoor wordt een klein deel van de dieren in die besmette containers ook geïnfecteerd en raakt een groot deel van deze dieren aan de buitenkant besmet. Goede data hierover zijn niet beschikbaar.

2.6 Besmettingsgraad

Voor een goede analyse van de kans op een besmetting van het uiteindelijke product met Campylobacter zijn natuurlijk niet alleen gegevens nodig over het wel of niet besmet zijn van een dier met de bacterie, maar ook wat informatie over de graad van besmetting. Uit laboratoriumstudies blijkt dat kippen zeer snel van onbesmet overgaan naar een hoge besmettingsgraad in de orde van 10^7 kolonie vormende eenheden (kve) per gram gewone mest en 10^9 kve per gram blinde darm mest. De tussenliggende ontwikkeling van groei van de bacterie tot op dit niveau gaat zo snel dat we deze periode hier verwaarlozen en aannemen dat kippen niet besmet zijn of dat ze besmet zijn met 10^7 tot 10^{10} kve Campylobacter per kip (darminhoud).

Voor de buitenkant van de kuikens, bacteriën op en tussen de veren, bestaat een veel geleidelijkere schaal van besmettingsgraad. Dieren die zelf besmet zijn met Campylobacter zullen normaal gesproken ook aan de buitenkant een tamelijk hoge besmettingsgraad dragen aangezien ze door de eigen mest makkelijk ook aan de buitenzijde besmet worden. Hier gaat het naar schatting om besmettingen in de orde 10^6 kve per kuiken. Voor kuikens die zelf niet besmet zijn, kan de besmettingsgraad op het verenkleed veel lager uitvallen afhankelijk van de besmettingsgraad van de omgeving. Daarom moeten voor dit onderdeel nog verdere studies gedaan worden zodat de kwantificering nauwkeuriger kan worden uitgewerkt en gaan we voorlopig niet verder op de kwantitatieve details in en beperken we ons tot een orde van grootte.

3. Conclusies

In dit rapport wordt een model beschreven dat is ontwikkeld om *Campylobacter* transmissie en persistentie in en op levende kippen te analyseren, gericht op het kwantificeren van de uiteindelijke prevalentie van de bacterie in en op kippen die bij de slacht binnenkomen. Uiteindelijk moet dit in combinatie met een slacht model en een retail-consumenten model leiden tot een totale risk assessment van *Campylobacter* prevalentie of consumentenproducten met kipproducten. In eerste instantie dient dit model voor een goede kwantificering van de kans en graad van *Campylobacter* besmettingen, maar met name is het model bedoeld om het effect van maatregelen te kwantificeren en het te gebruiken voor optimalisering van maatregelen die de *Campylobacter* prevalentie op kipproducten kunnen terugdringen. Om de waarde van parameters in het model te kwantificeren is steeds gebruik gemaakt van laboratorium data en veld data. Waar mogelijk zijn de modelresultaten vervolgens weer gevalideerd ten opzichte van andere datasets en literatuurgegevens.

Uiteindelijk geeft dit rapport een overzicht van de methodologie en systematiek die leidt tot het schatten van een aantal essentiële parameters omtrent *Campylobacter* in levende kippen (1) prevalentie *Campylobacter* geïnfecteerde kuikens in besmette koppels, (2) prevalentie *Campylobacter* besmette koppels, (3) detectiekans, (4) besmettingkans tijdens transport en (6) besmettingsniveau van geïnfecteerde kuikens. Er is een zeer uitgebreide modelstudie gemaakt die de prevalentie van besmette kippen in koppels analyseert op basis van transmissie tussen kippen en tussen stallen. Hiervan wordt vermoed dat hier enkele goede aangrijppunten liggen voor beheersing van het *Campylobacter* probleem. Daarom zijn deze onderdelen uitgebreid uitgewerkt. De besmettingskans tijdens transport en de graad van besmetting van de kip zijn daarentegen summier uitgewerkt, hierover is weinig informatie beschikbaar. Bovendien lijkt het erop dat hier weinig aangrijppunten voor beheersing gevonden zullen worden. Indien daar verandering in komt kunnen deze onderdelen verder uitgebreid worden om aan te sluiten bij mogelijke nieuwe ontdekkingen en ontwikkelingen.

De parameters worden gebruikt als input voor het aansluitende slachtmodel, dat analyseert hoeveel bacteriën er uiteindelijk overblijven op het vlees dat de slachterij verlaat. Alle onderdelen van dit kuikenmodel model en de analyses leiden uiteindelijk alleen tot effecten die via deze parameters aan het volgende (slacht) model worden doorgegeven. Daarmee wordt de aansluiting tussen beide modellen zeer overzichtelijk gemaakt. Wanneer alle modelonderdelen uiteindelijk goed gekoppeld zijn en het totaal resultaat gevalideerd is, kan het geheel tezamen worden geanalyseerd.

Dan wordt het mogelijk om de bestrijding van *Campylobacter* op kipproducten structureel aan te pakken. Daarbij kan de bestrijding in eerste instantie te richten op die onderdelen in de volledige productieketen waar relatief makkelijk veel winst valt te behalen.

In dit rapport wordt het onderdeel levend dier verder uitgewerkt. Uit de analyse blijkt dat de transmissie rate β van *Campylobacter* besmettingen tussen individuele dieren zeer hoog is ($\beta = 0.67$ per dag). Wanneer een koppel eenmaal besmet is met *Campylobacter* blijkt dat de prevalentie geïnfecteerde kuikens bij slacht vaak erg hoog is, meestal meer dan 90 %. Slechts in een klein deel van de besmette koppels vinden we een lage prevalentie, daar is de infectie pas kort voor het einde van de ronde binnengekomen. De mate waarin een besmet koppel infectieus is voor andere koppels hangt onder meer af

van de Campylobacter prevalentie in het koppel. Dus wanneer er mogelijkheden zijn om de transmissie tussen dieren binnen een koppel te remmen heeft dat zeker ook een grote invloed op de uiteindelijke prevalentie van besmette koppels.

Een belangrijke risicofactor voor koppels om met Campylobacter besmet te zijn blijkt de bedrijfsgrootte. De kans dat een koppel vrij is van Campylobacter is veel groter op een klein bedrijf dan op een groot bedrijf. De transmissie tussen stallen speelt hierbij een grote rol. In de bestrijding valt dus winst te behalen door de spreiding tussen stallen te verminderen bijvoorbeeld door verscherpte (hygiëne) maatregelen. Verder valt, op basis van dit onderzoek, een kleinschaliger bedrijfsvoering (minder stallen) ook aan te bevelen als beheersmaatregel, maar deze maatregel stuit waarschijnlijk op praktische bezwaren.

Naast transmissie tussen stallen speelt de transmissie tussen ronden en tussen bedrijven ook een rol, alleen weegt deze veel minder zwaar. Het gaat hierbij om een statistische associatie waaraan meerdere causale mechanismen, zoals bijvoorbeeld de mate van bedrijfshygiëne, ten grondslag kunnen liggen. Er zijn op dit moment echter te weinig data beschikbaar om mogelijke verbanden te leggen. Ook op dit punt kan de uiteindelijke prevalentie van besmette koppels nog sterk beïnvloed worden. Dit is zeker het geval wanneer bedrijven gedurende een aantal rondes achter elkaar Campylobacter geïnfecteerd blijken te zijn.

Naast het reduceren van de Campylobacter transmissie in en tussen koppels, is het voor de beheersing van het Campylobacter probleem ook erg belangrijk dat geïnfecteerde koppels ook daadwerkelijk gedetecteerd worden voordat zij naar de slacht gaan. Gezien de meestal hoge prevalenties in besmette koppels en het groot aantal dieren per koppel vormen besmette maar niet detecteerde koppels een groot risico voor kruisbesmettingen, zeker in het geval van logistiek slachten. Daarom moeten de protocollen voor bemonstering goed doordacht zijn. Er bestaat immers een reële kans dat besmette koppels ten onrechte als Campylobacter vrij worden beschouwd wanneer koppels te vroeg voor slacht worden bemonsterd. Naast tijdstip van bemonstering is ook de steekproefgrootte en methode van bemonstering van groot belang. In dit onderdeel zijn dan ook duidelijke aangrijppunten voor beheersmaatregelen aanwezig.

Deze studie biedt dan ook vele mogelijkheden voor verdere bestudering van het effect van beheersmaatregelen op het uiteindelijke resultaat, Campylobacter vrij kippenvlees. In een vervolgstudie worden deze effecten verder onderzocht.

4. Literatuur

Bouwknegt, M., W.D.C. Dam-Deisz, J.M. Schouten, W.J.B. Wannet, W. van Pelt, G. Visser, A.W. van der Giessen, Surveillance of zoonotic bacteria in farm animals in The Netherlands. Results from January 1998 until December 2000. RIVM rapport, Bilthoven 285859013/2003, 70 p.

Fischer, Egil, Wilma Jacobs-Reitsma, Jaap Wagenaar, Arie Havelaar, Mart C.M. De Jong. Statistical modelling of Campylobacter transmission within broiler farms in The Netherlands. Poster presentation D-08 at 12th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms, September 2003, Aarhus, Denmark. International Journal of Medical Microbiology, Vol. 293 Suppl. 35, p. 28.

Hartnett, E., L. Kelly, D. Newell, M. Wooldridge, and G. Gettinby, 2001. A quantitative risk assessment for the occurrence of campylobacter in chickens at the point of slaughter. *Epidemiology and Infection* 127, 195-206.

Havelaar, A.H. (ed.) Campylobacteriose in Nederland. Risico's en interventiemogelijkheden. RIVM rapport 250911001, Bilthoven 2002, 166 p.

Jacobs-Reitsma, W.F., C. Becht, A. Verspaandonk, F.F. Putirulan, J. van der Plas, M. Havekes, H. Rahaoui, T. de Vries en J. A. Wagenaar. Gecombineerde eindrapportage van de projecten: "Beheersing van Campylobacter in de vleeskuikenhouderij" en "Tracering van Campylobacter door middel van genotypering". ID-Lelystad rapport 294.47027.02.02, februari 2000.

Jacobs-Reitsma, W., C. Becht, J. Bosch, J. van der Plas, and J. Wagenaar. Collaborative research project on Campylobacter epidemiology and control in poultry production. Abstract en posterpresentatie. 10th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms, September 1999, Baltimore, USA, p38.

Jacobs-Reitsma, W.F. Experimental horizontal spread of Campylobacter amongst one-day-old broilers. In: Proceedings 9th International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms, Cape Town, South Africa, 15-19 September 1997, 377-378.

Jacobs-Reitsma, W.F., 1996. Huisvesting en transport stress als factoren in de Campylobacter besmetting bij pluimvee. Eindrapportage ID-DLO project 5038.05, September 1996.

Jacobs-Reitsma, W.F., A.W. Van de Giessen, N.M. Bolder, and R.W.A.W. Mulder, 1995. Epidemiology of Campylobacter spp. at two Dutch broiler farms. *Epidemiology and Infection* 114: 413-421.

McCullagh, P., and J.A. Nelder 1989. Generalized Linear Models, Edited by D.R. Cox, D.V. Hinkley, D. Rubin and B.W. Silverman. London: Chapman and Hall.

Newell, D.G., and J.A. Wagenaar. Poultry infections and their control at the farm level. In: Nachamkin I., and Blaser, M.J. (eds). *Campylobacter* 2nd ed. ASM Press, Washinton DC, 2000. p 497-510.

5. Bijlagen

Bijlage 1, E.A.J. Fisher , Technisch verslag (Januari 2003)	25
Bijlage 2, Poster Fisher et al., 2003	41
Bijlage 3, Parameterlijst	42

Bijlage 1, E.A.J. Fisher, Technisch verslag

CARMA

Deelproject: Modelstudie “Levende Dier”

Technisch Verslag van het model

Januari 2003

Ir. Egil A.J. Fischer
Cluster Kwantitatieve Veterinaire Epidemiologie
Divisie Infectieziekten en Ketenkwaliteit
ID-Lelystad, Wageningen Universiteit en Researchcentre

Inhoudsopgave

25	INHOUDSOPGAVE	26
1	INLEIDING	27
1.1	DOEL	27
1.2	GEGEVENS	27
1.2.1	<i>Campylobacter</i> aantallen in en op kippen	27
2	MODEL	27
2.1	MODEL	27
2.1.1	<i>Binnenkoppelprevalentie, P_{anim}</i>	27
2.1.2	<i>Koppelprevalentie, P_{flock}</i>	28
2.1.3	<i>Detectiekans ten opzichte van de prevalentie</i>	31
2.1.4	<i>Besmettingsduur, τ</i>	31
3	RESULTATEN	32
3.1	PARAMETERSCHATTINGEN	32
3.1.1	<i>Binnenkoppelprevalentie, P_{anim}</i>	32
3.1.2	<i>Koppel prevalentie</i>	32
3.2	MODELRESULTATEN	33
3.2.1	<i>Binnenkoppelprevalentie</i>	33
3.2.2	<i>Tussen Koppel transmissie</i>	33
4	CONCLUSIES	38
5	DISCUSSIE	38
6	LITERATUUR	40

1 Inleiding

1.1 Doel

Als onderdeel van het CARMA-project zijn de uitkomsten van het 'levende dier' model input voor het model voor de slacht en verder verwerking van slacht tot kipfilet. Dit model voor de verwerking heeft als input uit het 'levende dier' model 4 variabelen. Dit zijn de fractie geïnfecteerde koppels, P_{flock} , de prevalentie binnen een geïnfecteerd koppel, P_{anim} , het aantal bacteriën in de kip in kve per gram, C_{int} en het aantal bacteriën in kve aan de buitenkant van de kip, N_{ext} .

Dit moeten dus de output variabelen van het model voor het "levende deel" zijn. Het levende deel omvat alle mogelijke infectiekansen tussen het uitkomen van het ei tot en met het transport naar het slachthuis. De nadruk van het model ligt echter op het vleeskuikenbedrijf. Het model is zo opgesteld, dat interventie methoden kunnen worden geanalyseerd met behulp van dit model.

1.2 Gegevens

Voor de ontwikkeling van het model is gebruik gemaakt van (gepubliceerde en ongepubliceerde) data van experimenten uitgevoerd op ID-Lelystad door Wilma Jacobs-Reitsma. De gebruikte data zijn in twee specifieke onderdelen op te delen, binnenkoppel (resultierend in P_{anim}) en tussenkoppel transmissie (resultierend in P_{flock}). Het model gaat uit van een endemische infectie van *Campylobacter jejuni* in Nederland.

1.2.1 Campylobacter aantallen in en op kippen

Vanwege een tekort aan tijd en voldoende gekwantificeerde data over de ontwikkeling van de aantallen Campylobacter bacteriën op en in kippen in de tijd, zijn ervoor deze variabelen geen modellen opgesteld. Deze variabelen zouden geschat kunnen worden aan de hand van data beschikbaar voor kippen op het moment van slacht. Iedere besmette kip heeft dan een gemiddeld aantal Campylobacter bacteriën op en in zich en heeft met een geschatte afwijking.

2 Model

2.1 Model

In alle modellen wordt uitgegaan van dat kippen, die "van binnen" besmet zijn, ook "van buiten" de bacterie dragen. Besmette koppels worden veronderstelt allemaal "van buiten" besmet te zijn ook als de kippen die niet "van binnen" besmet zijn. I

2.1.1 Binnenkoppelprevalentie, P_{anim}

2.1.1.1 Modelontwikkeling

De data van 4 experimenten met de verspreiding van Campylobacter binnen een koppel van 400 kippen van Wilma Jacobs zijn geanalyseerd met een fixed curve lineaire regressie in Genstat. Dit waren experimenten, waarbij 4 geïnoculeerde kuiken bij 396 niet geïnoculeerde kuikens werden geplaatst, waarna de verspreiding van de infectie werd gevolgd gedurende 42 dagen.

Zowel de logistische als de rechtszijdige Gompertz vergelijking zijn bekeken.

Tabel 1. Resultaten van de analyse met een fixed curve lineaire regressie

Logistisch model	Verklaarde variantie	Sign. t.o.v. voorgaande (F pr.)
Alle parameters hetzelfde	85.6%	-
Initieel aantal besmette kippen onafhankelijk	90.2%	< 0.001
Initieel aantal besmette kippen en carrying capacity onafhankelijk	90.0%	0.509
Alle parameters onafhankelijk	99.6%	<0.001
Gompertz Rechtszijdig model	Verklaarde variantie	Sign. t.o.v. voorgaande (F pr.)
Alle parameters hetzelfde	85.4%	-
Initieel aantal besmette kippen onafhankelijk	89.6%	=0.001
Initieel aantal besmette kippen en carrying capacity onafhankelijk	89.4%	0.569
Alle parameters onafhankelijk	99.6%	<0.001

De logistische en de Gompertz vergelijking geven weinig verschil in verklaarde variantie. Toevoegen van onafhankelijke schattingen van het initieel aantal besmette kippen blijkt een significant beter model (zowel logistisch als Gompertz rechtzijdig) op te leveren dan een model waarbij alle parameters, onafhankelijk van welk experiment de data komen, worden geschat. Het toevoegen van een schatting afhankelijk van het experiment van de carrying capacity is niet significant beter dan het eerdere model. Als alle parameters onafhankelijk per experiment worden geschat wordt het best passende model gevonden. Dit is echter weinig bruikbaar, omdat deze modellen op weinig data zijn gefit, wat een hoge verklaarde variantie geeft. De geschatte waarden geven dan geen inzicht.

Het logistische model heeft een iets hogere verklaarde variantie dan de rechtzijdige Gompertz vergelijking.

2.1.1.2 Model voor binnekoppelprevalentie, P_{anim}

Als beschrijvende vergelijking voor de toename in het koppel van het aantal geïnfecteerde kippen nemen we het logistische model, omdat deze eenvoudig te interpreteren is. De binnekoppel prevalentie wordt als volgt berekend met de logistische vergelijking:

$$I_s = \frac{I_0 KN}{(I_0 + (KN - I_0)e^{-\beta\tau}} \quad (2.1)$$

Hierin is I_s het aantal geïnfecteerde kippen op het moment van afvoer naar het slachthuis en I_0 het initieel aantal geïnfecteerde kippen (=1). De intrinsieke groeisnelheid, β , bepaald de groeisnelheid als er ongeremde groei plaatsvindt; τ is de tijd tussen infectie van (de eerste kip in) het koppel en de slacht. K is de "carrying capacity" oftewel de maximale fractie kippen besmet en N de totale grootte van het koppel.

Voor $\tau \rightarrow \infty$ geldt dus dat $I_s = KN$.

En voor $\tau = 0$ geldt dus dat $I_s = I_0$.

Er geldt voor de prevalentie (=fractie besmette kippen):

$$P_{anim} = \frac{I_s}{N} \Rightarrow P_{anim} = \frac{I_0 K}{(I_0 + (KN - I_0)e^{-\beta\tau}} \quad (2.2)$$

$$\tau \rightarrow \infty \Rightarrow P_{anim} = K$$

De duur van de infectie is afhankelijk van de infectiedruk, die er gedurende een ronde op een koppel is. In de volgende paragraaf zal de infectiekans van koppels worden beschreven.

2.1.2 Koppelprevalentie, P_{flock}

2.1.2.1 Data analyse

Data van Wilma Jacobs-Reitsma van het tien bedrijven experiment zijn geanalyseerd met General Linearized Models. Dit waren experimenten, waarbij koppels op 10 bedrijven iedere ronde worden gescoord op aanwezigheid van *C. jejuni* (zie ook Jacobs-Reitsma, 2000). Eerdere besmetting van koppels in dezelfde stal in vorige rondes en besmetting van andere koppels tijdens dezelfde ronde op het bedrijf en besmetting door onbekende oorzaak is gevonden als verklarende variabelen met behulp van de GLM's. Voor deze analyse is het ontsnappen aan infectie gemodelleerd als functie van de eerder genoemde verklarende variabelen. Hierbij is gebruik gemaakt van de logitfunctie als linkfunctie (zie vergelijking (2.3)).

De aanwezigheid van een geïnfecteerd koppel in hetzelfde hok in de ronde ervoor levert een significant beter model op. Historie verder in de tijd terug gaf geen significant beter model.

$$1 - p_{besmet} = \frac{e^{f(\frac{I}{N} + \text{vorige_ronde} + C)}}{\left(1 + e^{f(\frac{I}{N} + \text{vorige_ronde} + C)}\right)} \Rightarrow p_{besmet} = \frac{1}{1 + e^{\left(\alpha \frac{I}{N} + \gamma + C\right)}} \quad (2.3)$$

Hierin is α de parameter voor de verandering in de besmettingskans door een toename van I/N en γ , de toename van de kans door het al dan niet besmet zijn van het koppel in het hok in de vorige ronde (γ is dus 0 of γ) en C is de constante onafhankelijke kans als er geen andere koppels besmet zijn en het koppel in het hok in de vorige ronde niet besmet was.

2.1.2.2 Model voor homogene bedrijfspopulatie met 3 stallen per bedrijf

Met deze kansen zijn twee waarschijnlijkheidsmatrices opgesteld voor tussen en binnen ronde besmetting van koppels. Deze matrices geven de overgang van 0 naar 1 naar 2 naar 3 geïnfecteerde koppels op bedrijven met 3 koppels. Matrix A beschrijft de dynamiek tussen rondes en matrix B binnen rondes.

Een koppel in de volgende ronde heeft de kans om opnieuw besmet te raken tijdens de volgende ronde (x) als gevolg van de eerder besmetting, een constante onafhankelijke kans tijdens de ronde (q) om besmet te raken en een kans om besmet te raken gegeven 1 andere besmetting (s_1) en gegeven 2 andere besmettingen (s_2). Van tevoren wordt dus per ronde de waarschijnlijkheid bepaald voor de komende ronde. Als v dan de vector is met de verdeling van het aantal bedrijven met respectievelijk 0,1,2,3 besmette bedrijven dan geldt:

$$v_{begin_ronde} = v_{einde_vorige_ronde} A \quad (2.4)$$

en

$$v_{einde_ronde} = v_{begin_ronde} B \quad (2.5)$$

dan volgt:

$$v_{einde_ronde} = (v_{einde_vorige_ronde} A) B$$

$$\Rightarrow v_r = v_{r-1} AB \rightarrow AB = C \quad (2.6)$$

$$\Rightarrow v_r = v_0 C^r$$

Matrix C beschrijft dus de dynamiek over een gehele ronde van de afvoer van kippen in ronde r tot en met de afvoer van kippen in ronde $r+1$.

De matrices, die zijn verkregen zijn:

$$A = \begin{pmatrix} 1 & (1-x) & (1-x)^2 & (1-x)^3 \\ 0 & x & 2x(1-x) & 3x(1-x)^2 \\ 0 & 0 & x^2 & 3x^2(1-x) \\ 0 & 0 & 0 & x^3 \end{pmatrix} \quad (2.7)$$

$$B = \begin{pmatrix} (1-q)^3 & 0 & 0 & 0 \\ 3q(1-q)^2 & (1-(s_1+q))^2 & 0 & 0 \\ 3q^2(1-q) & 2(s_1+q)(1-(s_1+q)) & 1-(s_2+q) & 0 \\ q^3 & (s_1+q)^2 & (s_2+q) & 1 \end{pmatrix} \quad (2.8)$$

en

$$C = AB$$

$$C = \begin{pmatrix} (1-q)^3 + 3(1-q)^2 q(1-x) + 3(1-q)q^2(1-x)^2 + q^3(1-x)^3 & (1-r)^2(1-x) + 2(1-r)r(1-x)^2 + r^2(1-x)^3 & (1-s)(1-x)^2 + s(1-x)^3 & (1-x)^3 \\ 3(1-q)^2 qx + 6(1-q)q^2(1-x)x + 3q^3(1-x)^2 x & (1-r)^2 x + 4(1-r)r(1-x)x + 3r^2(1-x)^2 x & 2(1-s)(1-x)x + 3s(1-x)^2 x & 3(1-x)^2 x \\ 3(1-q)q^2 x^2 + 3q^3(1-x)x^2 & 2(1-r)rx^2 + 3r^2(1-x)x^2 & (1-s)x^2 + 3s(1-x)x^2 & 3(1-x)x^2 \\ q^3 x^3 & r^2 x^3 & sx^3 & x^3 \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

De eigenvector van C geeft nu het evenwicht van het systeem.

$$\bar{v} = \begin{pmatrix} a \\ b \\ c \\ d \end{pmatrix} \quad (2.10)$$

Waarbij a, de fractie bedrijven is zonder besmetting, b, de fractie bedrijven waarbij 1 koppel besmet is, c 2 en d 3 koppels besmet.

De prevalentie van koppels is dan dus:

$$P_{flock} = \frac{1}{3}b + \frac{2}{3}c + d = 1 - a \quad (2.11)$$

2.1.2.3 Model voor heterogene bedrijfspopulatie met 1 tot en met 7 stallen per bedrijf

Matrix (2.9) beschrijft de situatie voor een homogene populatie, waarbij elk bedrijf 3 stallen heeft. Matrix (2.9) kan ook worden opgesteld voor andere bedrijfsgroottes. De matrices A, B en C voor de verschillende bedrijfsgroottes kunnen in bijlage A gevonden worden.

Ieder van deze bedrijfsgroottes heeft haar eigen stabiele verdeling \bar{v}_n met de daar bijbehorende P_{flock} . We nemen aan dat de verdeling van de bedrijfsgroottes constant is, dan krijgen we vector g, met bedrijfsgroottes. Hiermee kunnen we de stabiele verdeling en P_{flock} voor de heterogene populatie berekenen:

$$\bar{v}_{heterogeen} = g_1 \bar{v}_1 + g_2 \bar{v}_2 + g_3 \bar{v}_3 + g_4 \bar{v}_4 + g_5 \bar{v}_5 + g_6 \bar{v}_6 + g_7 \bar{v}_7$$

$$P_{flock-bedrijf=n} = \sum \begin{pmatrix} 0 \\ \frac{1}{n} \\ \vdots \\ \frac{n-1}{n} \\ 1 \end{pmatrix} \bar{v}_n \quad (2.12)$$

$$P_{flock-heterogeen} = \sum_{i=1}^n g_i P_{flock-bedrijf=i}$$

2.1.2.4 Convergentie naar de stabiele verdeling

Het is nuttig om te weten hoe snel de populatie naar de stabiele verdeling convergeert. Een maat is de damping ratio (Caswell, Chapter 4, 1989). De damping ratio, ρ , wordt berekend door het quotiënt van de dominante eigenwaarde en de grootste absolute subdominante eigenwaarde:

$$\rho = \frac{\lambda_1}{|\lambda_2|} \quad (2.13)$$

Als t_x de tijd is (in dit geval het aantal rondes) waarbij de bijdrage van de dominante eigenwaarde λ_1 minimaal x maal groter is dan die van λ_2 , dan geldt:

$$t_x = \frac{\ln(x)}{\ln(\rho)} \quad (2.14)$$

De damping ratio, ρ , beschrijft de langzaamste convergentie naar het evenwicht en t_x is dus de maximale tijd, totdat de bijdrage van λ_1 minimaal x maal zo groot is als λ_2 .

Convergentie in een heterogene populatie van bedrijfsgroottes is afhankelijk van de verdeling van bedrijfsgroottes. Grote bedrijven convergeren minder snel naar het evenwicht dan kleine.

2.1.2.5 Transport

Besmetting tijdens het transport naar de slachterij wordt ook als een mogelijkheid gezien. Er is echter weinig kwantitatief bekend over de besmetting van dieren tijdens transport. Een model hiervoor is dus lastig te toetsen. Hieronder volgt een idee over een eventueel model voor de bijdrage van transport, maar dit is niet verder uitgewerkt in het model.

Het aantal nieuwe besmettingen is afhankelijk van het feit of kippen van een onbesmet koppel in kratten met besmette kippen komen en of kratten van een onbesmet koppel bij kratten van een besmet koppel in de vrachtwagen komen. Als we hierover vrachtwagen spreken, wordt bedoeld vrachtwagen of aanhanger. De capaciteit van beide wordt even groot geschat. We doen twee aannames. Er vindt geen vermenging van koppels plaats in kratten tussen koppels en er wordt per krat ingeladen in een vrachtwagen tot deze vol is.

Alle kippen in een vrachtwagen met besmette kippen zijn dan besmet van buiten. Dus de nieuwe prevalentie van "van buiten" besmette kippen is $P_{flock} * \text{koppelgrootte} + \text{kippen gezamenlijk in een vrachtwagen}$.

Het aantal gezamenlijke vrachtwagens hangt af van de vrachtwagencapaciteit en de koppelgrootte. Het aantal kan dan berekend worden.

2.1.3 Detectiekans ten opzichte van de prevalentie

Het model voor de besmetting van koppels is gebaseerd op de aanname, dat alle geïnfecteerde koppels als dusdanig worden aangemerkt.

Als we echter veronderstellen dat de infectie gedurende de hele ronde geïntroduceerd kan worden in een koppel bestaat natuurlijk de kans dat de infectie zich nog niet zover is verspreid, dat detectie sowieso plaats vindt. De kans op detectie volgt:

$$p_{\text{detectie}} = 1 - p_{\text{failure}} = 1 - (1 - \text{prevalentie})^n = 1 - \left(1 - \left[\frac{I_0 K}{(I_0 + (KN - I_0)e^{-\beta\tau}} \right] \right)^n \quad (2.15)$$

Hieruit kunnen we de minimale infectieduur berekenen voor een vastgestelde steekproefgrootte. Stel we dat een steekproef uit 10 kippen bestaat ($n=10$) en het koppel is besmet geraakt 1 week voor de slacht, dan is er slechts 3% kans op detectie van deze infectie, terwijl er wel 104 kippen geïnfecteerd zijn. Als de infectie een week ouder is dan is de kans op detectie 96%, maar dan zijn inmiddels ook meer dan 7500 kippen besmet.

2.1.4 Besmettingsduur, τ

Aangezien er verschillende besmettingskansen bestaan gedurende de ronde voor een koppel met betrekking tot de voorgeschiedenis van het bedrijf is de verdeling van τ hiervan afhankelijk.

Met de aanname dat de besmettingskans gedurende een ronde constant is, volgt dat:

$$f(\tau_{v(i)}) = p_{v(i)} \left(e^{-p_{v(i)}(t_s - t_i)} \right) \quad (2.16)$$

Hierin is $p_{v(i)}$ de kans op besmetting van een koppel in een ronde met de voorgeschiedenis van het aantal eerder besmette koppels. De tijdstippen t_s en t_i zijn respectievelijk het moment van slacht en het moment, waarop de infectie in het koppel binnen komt. Het verschil tussen t_s en t_i is dus de duur van de infectie, τ .

De algemene vergelijking voor τ is dan de optelling van de verdelingen van de infectieduur van alle drie mogelijkheden van besmetting. Dit is vermenigvuldigd met de fractie van het aantal bedrijven, dat een bepaald aantal geïnfecteerde koppels heeft aan het einde van de vorige ronde.

$$f(\tau) = a.f(\tau_a) + b.f(\tau_b) + c.f(\tau_c) + d.f(\tau_d) \quad (2.17)$$

$$\begin{aligned} \frac{1}{\tau_v} &= \frac{1}{p_v} \\ \sigma^2 &= \frac{1}{p_v^2} \end{aligned} \quad (2.18)$$

3 Resultaten

3.1 Parameterschattingen

Parameterschattingen van de binnen koppel prevalentie en de tussen koppel prevalentie zijn gedaan met het programma Genstat 6.1.

3.1.1 Binnenkoppelprevalentie, P_{anim}

Genstat levert de volgende parameterschattingen op:

$\beta = 0.665$	standaard fout van de schatter	= 0.139
$K = 0.93; 0.85; 1.07; 1.08$	gemiddelde	= 0.9825

$K > 1$ is uiteraard (biologisch) onmogelijk, maar deze zijn wel meegenomen voor het berekenen van het gemiddelde

Verder wordt $I_0 = 1$ aangenomen en dat dit model kan worden geëxtrapoleerd door N de grootte van het koppel te geven. Dit betekent dat we met een model gebaseerd op experimenten met 54 kippen het infectieproces beschrijven in een koppel van 30.000 kippen (zie paragraaf 3.2.1).

3.1.2 Koppel prevalentie

De schattingen van de parameters zijn gedaan met Genstat. Het GLM-model, dat gebruikt is, is dus vergelijking (2.3). Dit levert de volgende parameterschattingen op:

$C = 2.430$	standaard fout van de schatter	= 0.279	en t-pr <	0.001
$\alpha = -5.938$	standaard fout van de schatter	= 0.509	en t-pr <	0.001
$\gamma = -0.743$	standaard fout van de schatter	= 0.260	en t-pr =	0.005

Hiermee zijn dus de schatting van de afzonderlijke kansen x , $(s_1 + q)$, $(s_2 + q)$ en q te maken.

$$x = \frac{1}{1 + e^r} = 0.68$$

$$(s_1 + q)^* = \frac{1}{1 + e^{\left(\alpha \frac{1}{3} + c\right)}} = 0.39 \quad (3.1)$$

$$(s_2 + q)^* = \frac{1}{1 + e^{\left(\alpha \frac{2}{3} + c\right)}} = 0.82$$

$$q = \frac{1}{1 + e^c} = 0.08$$

*NB. Er zijn dus geen afzonderlijke waarschijnlijkheden s_1 en s_2 berekend, maar deze zijn gecombineerd met de constante onafhankelijke kans, q . Dit is als volgt beredeneerd:

We hebben de aanname dat er per hok kan er maar 1 gebeurtenis plaatsvinden. Tijdens de rondes zullen eenmaal besmette koppels altijd besmet blijven. Nieuwe besmettingen zijn niet zo makkelijk te scheiden. Er is dus op een bedrijf met een I aantal besmette koppels een totale kans van $f(\alpha I/n + C)$ per hok dat het besmet word.

Met het model kan natuurlijk wel een van beide parameters verkleind worden om de invloed van deze factor te bestuderen.

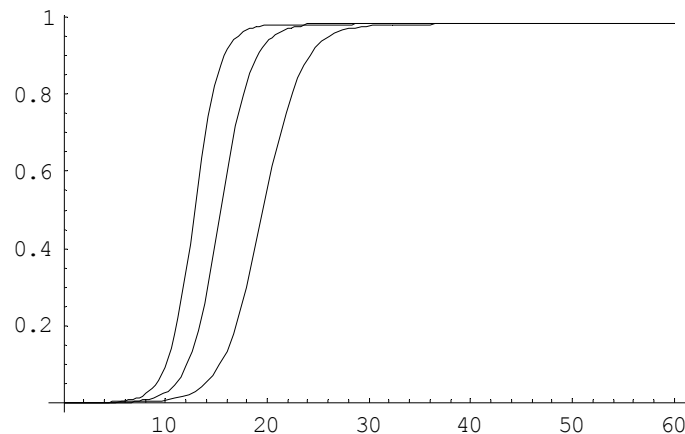
3.2 Modelresultaten

3.2.1 Binnenkoppelprevalentie

Het logistische model beschrijft een toename van de besmetting in de tijd met een exponentiele groei en daarop volgende een langzame afname van de groei als de carrying capacity wordt benaderd. De carrying capacity is in dit geval heel duidelijk te omschrijven als de maximale fractie van de kippen, die de bacterie kan 'dragen'. De gemiddelde schatter voor de carrying capacity is 98.25 procent van de kippen. In studies (in o.a. Zweden, Israël) zijn niet volledig besmette koppels gevonden (Engvall *et al.*, 1986; Pokamunski *et al.*, 1986). In de experimenten gebruikt voor deze schattingen waren aan het einde alle kippen besmet (Jacobs-Reitsma, Ongepubliceerde data?). Zo waren ook de gehele steekproeven op het tien bedrijven experiment allemaal besmet (Jacobs-Reitsma, 2000) en als een literatuurbron (Berndtson *et al.*, 1996).

Bij de extrapolatie naar koppels van 30.000 kippen is toch aangenomen, dat een aantal (in ons model dus $[1 - 0.9825] \times 30.000 = 525$) niet besmet raken. We nemen aan dat deze kippen wel aan de buitenkant besmet zijn.

Als we nu voor dit model de prevalentie uitzetten tegen de duur van de infectie (fig. 1) zien we dat binnen twee weken een koppel volledig (tot de carrying capacity) besmet is. Dit correspondeert met literatuur (Engvall *et al.*, 1986; Pokamunski *et al.*, 1986; Jacobs-Reitsma, 2000; Berndtson *et al.*, 1996). De literatuur meldt een iets kortere infectieduur. Dit kan worden verklaard, doordat het exacte tijdstip van infectie niet te bepalen is en detectie van de infectie in een koppel pas na verloop van tijd aannemelijk wordt (zie vergelijking (2.15)).



Figuur 1 Prevalentie uit gezet tegen de infectie duur. Middelste lijn is de schatter van β en de bovenste en onderste lijn respectievelijk $\beta + s.e.$ en $\beta - s.e.$

3.2.2 Tussen Koppel transmissie

3.2.2.1 Basismodel voor homogene bedrijfspopulatie met 3 stallen per bedrijf

Met de parameters van het model is de eigenvector van C:

$$\underline{v}_{n=3} = \begin{pmatrix} 0.40 \\ 0.27 \\ 0.23 \\ 0.10 \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

Dit levert een koppelprevalentie op van 0.35 en een damping ratio, ρ , is 1,28.

Als tijd, totdat de verdeling dicht genoeg bij het evenwicht is nemen we de tijd totdat de bijdrage van λ_2 nog maar 5% is, t_{20} . Voor de homogene populatie geldt:

$$t_{20} = 12.06$$

Na ongeveer 12 rondes zal dus de stabiele verdeling benaderd zijn.

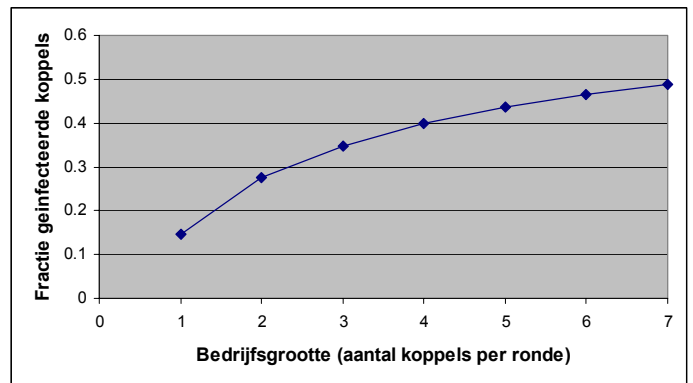
3.2.2.2 Model voor heterogene bedrijfspopulatie met 1 tot en met 7 stallen per bedrijf

Voor het heterogene model moeten eerst de stabiele verdelingen van de verschillende bedrijfsgroottes worden berekend.

$$\bar{v}_{n=1} = \begin{pmatrix} 0.855 \\ 0.145 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \bar{v}_{n=2} = \begin{pmatrix} 0.594 \\ 0.262 \\ 0.144 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \bar{v}_{n=3} = \begin{pmatrix} 0.395 \\ 0.271 \\ 0.230 \\ 0.104 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \bar{v}_{n=4} = \begin{pmatrix} 0.257 \\ 0.234 \\ 0.243 \\ 0.193 \\ 0.073 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \bar{v}_{n=5} = \begin{pmatrix} 0.164 \\ 0.185 \\ 0.217 \\ 0.227 \\ 0.157 \\ 0.050 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \bar{v}_{n=6} = \begin{pmatrix} 0.104 \\ 0.139 \\ 0.178 \\ 0.217 \\ 0.206 \\ 0.123 \\ 0.033 \\ 0 \end{pmatrix} \quad \bar{v}_{n=7} = \begin{pmatrix} 0.065 \\ 0.101 \\ 0.139 \\ 0.187 \\ 0.214 \\ 0.179 \\ 0.093 \\ 0.022 \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

De levert de P_{flock} 's, damping ratio's en t_{20} op voor de verschillende bedrijfsgroottes. Voor de verdeling van bedrijfsgroottes in Nederland is de verdeling van de 10 bedrijven uit de 10-bedrijven-proef genomen. a:b:c:d:e:f:g = 0:2:2:3:1:1:1.

Bedrijfsgrootte (Koppels)	P_{flock}	damping ratio, ρ	t_{20}
1	0.145	1.61	6.33
2	0.275	1.34	10.36
3	0.348	1.28	12.06
4	0.398	1.26	13.06
5	0.435	1.25	13.60
6	0.464	1.24	13.85
7	0.487	1.24	13.90
Totaal bij evenredige verdeling:	0.365	1.24	13.90
Totaal bij verdeling als in het 10-bedrijven experiment:	0.383	1.24	13.90



Figuur 2 Fractie geïnfecteerde koppels in een homogene populatie van bedrijfsgroottes ten opzichte van die bedrijfsgroottes

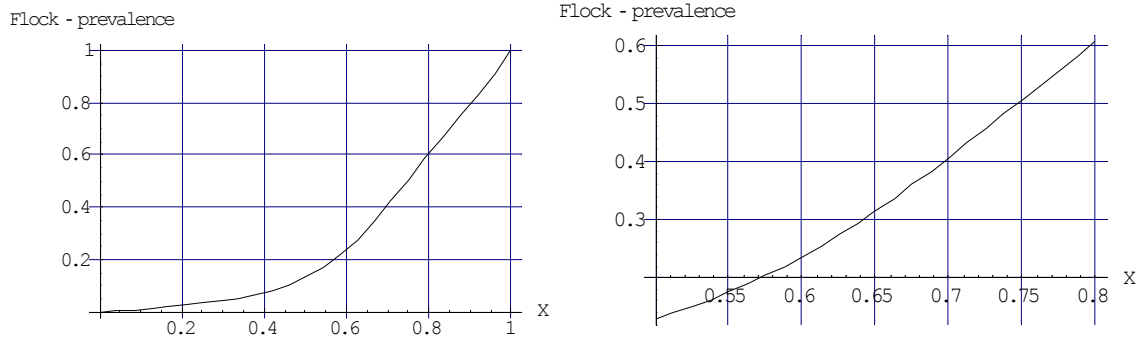
3.2.2.3 Effect van veranderingen van de waarschijnlijkheden op de koppelprevalentie P_{flock}

Aan de hand van dit model kan gekeken worden naar het effect van de verschillende variabelen op de koppelprevalentie. De verschillende variabelen zijn gevarieerd ten opzichte van de schatting van de overige variabelen. Verder zijn ook de variabelen nog eens paarsgewijs gevarieerd. Voor de berekening van P_{flock} is uitgegaan van een uniforme verdeling van het aantal bedrijfsgroottes.

3.2.2.3.1 Besmetting vanuit de vorige ronde geeft een hogere waarschijnlijkheid op een nieuwe infectie, x.

Figuur 2 laat de afname van de koppelprevalentie zien met een afname van de kans op besmetting in de volgende ronde als de andere variabelen q en α constant worden gehouden op de geschatte waarde. De stabiele verdeling van het aantal besmette koppels voor $x = 0$ blijkt uitsterven van de infectie in Nederland te zijn.

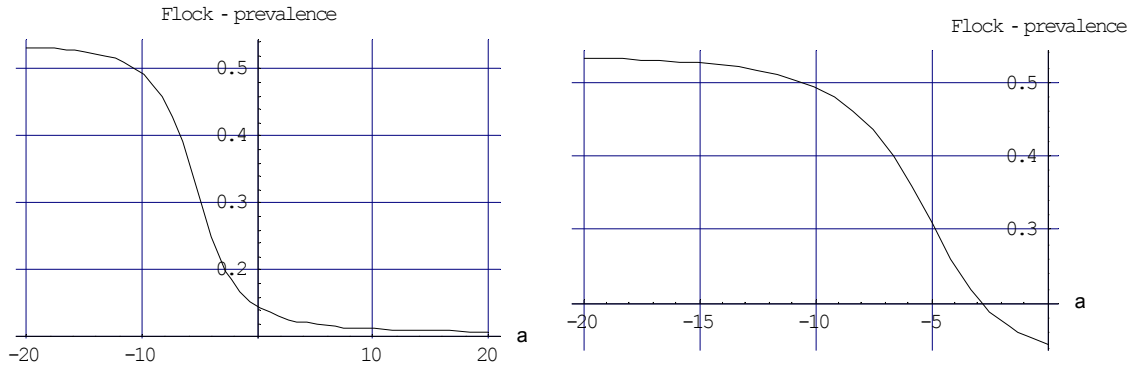
De snelheid, waarmee de koppelprevalentie afneemt naar nul, neemt af bij benadering van 0. In het gebied rond de geschatte waarde voor x neemt de koppelprevalentie echter nog bijna lineair af met verkleining van waarschijnlijkheid x .



Figuur 3 De koppelprevalentie uitgezet tegen de waarschijnlijkheid, x, dat een koppel in de volgende ronde in hetzelfde hok weer besmet is. Voor $x = 0 \rightarrow 1$ en $x = 0.5 \rightarrow 0.8$. De geschatte waarde van x is 0.665

3.2.2.3.2 Besmetting van koppels door andere aanwezige koppels, α

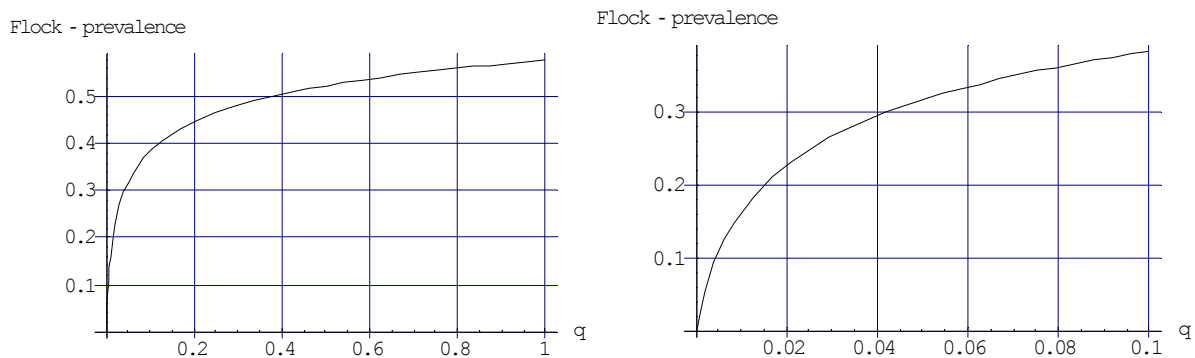
Figuur 3 laat de invloed van parameter α op de koppelprevalentie zien. Hier is niet duidelijk 1 waarschijnlijkheid te geven als variabelen, omdat deze ook afhankelijk zijn van het aantal andere geïnfecteerde koppels en het totaal aantal koppels op een bedrijf. Als α groot en positief is, zijn al deze waarschijnlijkheden echter ongeveer 0 en als ze groot en negatief zijn, 1. Het interval hier gekozen loopt voor een bedrijf met 2 koppels per ronde tussen de 4.5×10^5 en 0.99995.



Figuur 4 De koppelprevalentie uitgezet tegen de parameter, α , bepalend voor de besmetting van koppels door andere besmette koppels in dezelfde ronde. Voor $\alpha = -20 \rightarrow 20$ en $\alpha = -20 \rightarrow 0$. De geschatte waarde van α is -5.938

De koppelprevalentie loopt asymptotisch naar 0 voor $\alpha \rightarrow +\infty$ en voor $\alpha \rightarrow -\infty$ loopt deze asymptotisch naar 0.54.

3.2.2.3.3 Besmetting door onbekende factoren, q

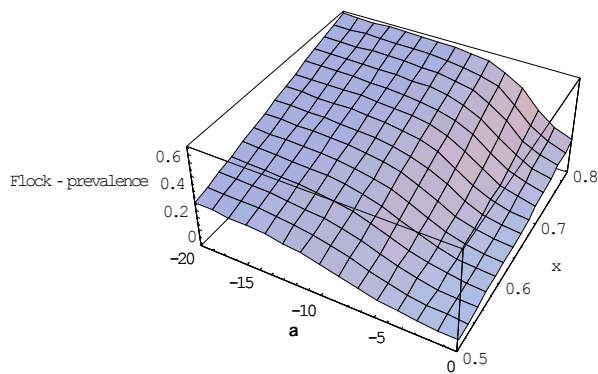


Figuur 5 De koppelprevalentie uitgezet tegen de waarschijnlijkheid, q, onbekende insleep van de infectie in koppels. Voor $q = 0 \rightarrow 1$ en $q = 0 \rightarrow 0.1$. De geschatte waarde van q is 0.08

Figuur 3 laat de afname van de koppelprevalentie zien met een afname van de onbekende kans op besmetting. De stabiele verdeling van het aantal besmette koppels voor $q = 0$ blijkt uitsterven van de infectie in Nederland te zijn.

De snelheid, waarmee de koppelprevalentie afneemt naar nul, neemt toe bij benadering van 0. Een kleine verlaging van q resulteert dus in een groot verschil in P_{flock} .

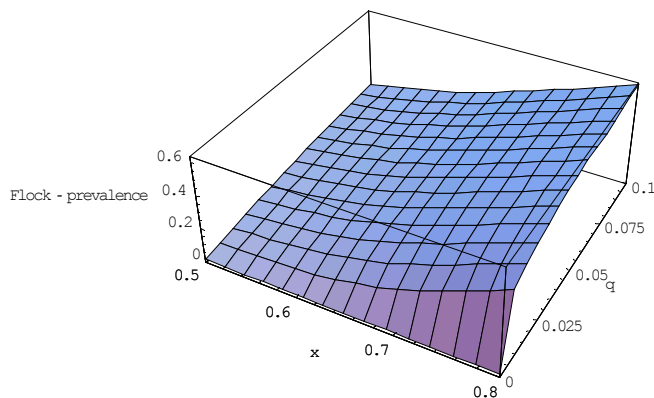
3.2.2.3.4 Interactie tussen variabele x en parameter α



Figuur 6 Koppelprevalentie over de intervallen $x = 0.5 \rightarrow 0.8$ en $\alpha = 0 \rightarrow -20$. ($q = 0.08$)

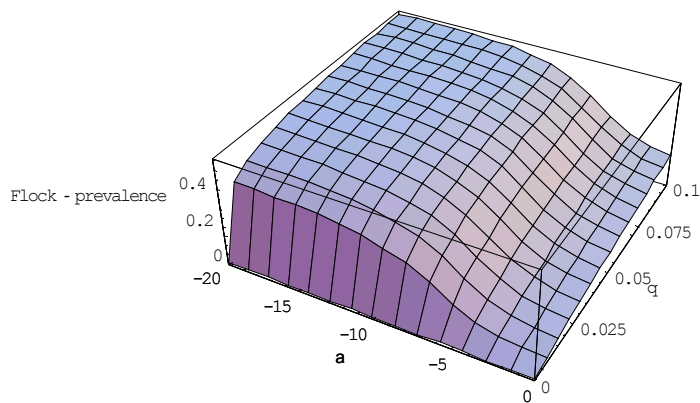
De interactie tussen x en α laat zien dat bij een gelijk tijdige verandering van beide de koppelprevalentie meer verandering kent dan bij alleen de verandering van 1 van beide. Zeer lage prevalentie worden alleen verkregen als parameter α kleiner is dan -5 . Sterke toename in P_{flock} is echter alleen te zien bij hogere waarde van x .

3.2.2.3.5 Interactie tussen de variabelen x en q



Figuur 7 Koppelprevalentie over de intervallen $x = 0.5 \rightarrow 0.8$ en $q = 0 \rightarrow 0.1$. ($\alpha = -5.938$)

De interactie tussen x en q laat zien dat bij een gelijk tijdige verandering van beide variabelen de koppelprevalentie meer verandering kent dan bij alleen de verandering van 1 van beide parameters. Zeer lage koppelprevalenties worden al verkregen door lichte afname van de beide parameters gezamenlijk.

3.2.2.3.6 Interactie tussen variabele q en parameter α 

Figuur 8 Koppelprevalentie over de intervallen $q = 0 \rightarrow 0.1$ en $\alpha = 0 \rightarrow -20$. ($x = 0.665$)

De interactie tussen x en α laat zien dat bij een gelijktijdige verandering van beide de koppelprevalentie meer verandering kent dan bij alleen de verandering van 1 van beide. Zeer lage prevalentie worden alleen verkregen als parameter α kleiner is dan -5 of als q 0 nadert. Bij lage waarden van q (< 0.025) weegt q zwaarder op de resultaten en bij hogere waarden van q bepaald α voornamelijk de grootte van P_{flock} .

4 Conclusies

- De stabiele verdeling van het aantal besmette koppels is afhankelijk van de verdeling van bedrijfsgroottes. Grotere bedrijven hebben in de stabiele verdeling een hogere fractie besmette koppels.
- Besmetting van een koppel in een hok waar de vorige ronde ook een besmet koppel was, is positief gecorreleerd.
- Besmetting die van ronde op ronde in dezelfde stal plaatsvindt en onbekende factoren handhaven de infectie in Nederland.
- Insleep via onbekende routes zijn belangrijk voor de instandhouding van de besmetting in Nederland. Factoren, die hier onder kunnen vallen, zijn het bestuderen waard. Hierbij moet gedacht worden aan wild-life-reservoirs, besmetting vanuit het vermeerderingsbedrijf en insleep via transporten.
- Detectie van 'late' infecties kan lastig zijn en besmetting verder in de keten veroorzaken.
- Certificering van bedrijven kan de kans op het gebruik van niet gedetecteerde, maar wel besmette koppels in de vleesverwerking verminderen.
- Verder onderzoek naar de oorzaken van insleep van de besmetting op bedrijven is noodzakelijk om de besmettingsgraad van koppels op bedrijven te verminderen.

5 Discussie

Zoals blijkt aan enkele hiaten (transport, aantallen bacteriën op en in kippen, exacte verdeling van het aantal bedrijfsgroottes in Nederland) in het uiteindelijke model is dit project nog niet compleet. Om de situatie in Nederland beter te kunnen beschrijven zijn nog bepaalde gegevens noodzakelijk.

De eerste daarvan is dat het nu niet bekend is bij mij wat de verdeling van bedrijfsgroottes is in Nederland. Nu is er dus vanuit gegaan, dat elke bedrijfsgrootte even vaak voorkomt in Nederland. Uit figuur 2 kunnen, valt duidelijk op te maken dat bij een homogene verdeling van de bedrijfsgrootte van belang is ten opzichte van het aantal besmette bedrijven.

Een andere factor, die niet gekwantificeerd kon worden, is het verschil tussen uitladers en wegladers. De data van Wilma Jacobs-Reitsma waren afkomstig van zowel de eerste als de tweede groep bedrijven, waarbij het grootste deel (8 van de 10 bedrijven) tot de uitladers behoorde (Jacobs-Reitsma, 2002).

Het project zet in op een aantal mogelijkheden om kippenvlees vrij te houden van *Campylobacter* infectie. Een van die methoden zou logistiek slachten zijn. Hierbij zou dan een onderzoek van de koppels kort voor de slacht moeten uitwijzen of het koppel al dan niet besmet is. Het gevaar van negatieve steekproeven uit een positief koppel neemt toe met de tijd tussen infectie en bemonstering. De tijd van infectie is echter niet bekend en een kans op negatieve steekproeven van een positief koppel is dus altijd reëel. Hoe dichter de bemonstering tegen de slachttijd aan zit hoe kleiner de prevalentie als het positieve koppel negatief wordt bevonden. De grote van de steekproef is natuurlijk van belang.

Een andere insteek kan zijn de verkleining van het aantal besmette bedrijven en koppels in Nederland. De modelstudie wijst op twee belangrijke factoren, waarvan van één de herkomst niet bekend is (q). Van de ander is de herkomst wel bekend. Infectie van het koppel in dezelfde stal in de voorgaande ronde (x). Deze vondst in de data komt overeen met studies waarin in verschillende rondes de *Campylobacter* stammen getypeerd waren en deze herhaaldelijk hetzelfde bleken te zijn als in eerdere rondes (Jacobs-Reitsma, 2000; Petersen & Wedderkopp, 2001). Reductie van deze transmissie kan bij alle bedrijfsgroottes de koppelprevalentie behoorlijk naar beneden brengen. De wijze, waarop dit gedaan kan worden, is een discussie punt voor experts op het gebied van microbiologie en agrarisch management. Men zou hierbij kunnen denken aan betere desinfectie bij een positief bevonden koppel of een langere periode tussen koppels (eventueel alleen na het vinden van een positief koppel). Verwachte effecten van dergelijke maatregelen kunnen niet via het model berekend worden en zullen dus experimenteel moeten worden vastgesteld.

De tweede en wellicht belangrijker factor is de onbekende kans van insleep, q . Deze kans bestaat waarschijnlijk uit alle mogelijke insleeproutes. Kwantificering van de bijdrage van insleeproutes zou daarom zeer nuttig zijn. Hierbij kan gedacht worden aan wild-life-reservoirs, vermeerderingsbedrijven en bedrijfsbezoekers (b.v. transporteurs).

Omdat de analyse is uitgevoerd met bedrijven, waarvan 8 van de 10 uitladers zijn, kan ook dit worden gezien als een bijdrage aan de insleep. Het logistiek slachten zou om onder andere deze reden kunnen aangrijpen deze onbekende parameter, q . Transport als factor van insleep of latere besmetting is op dit moment niet te verwerken door een gebrek aan informatie.

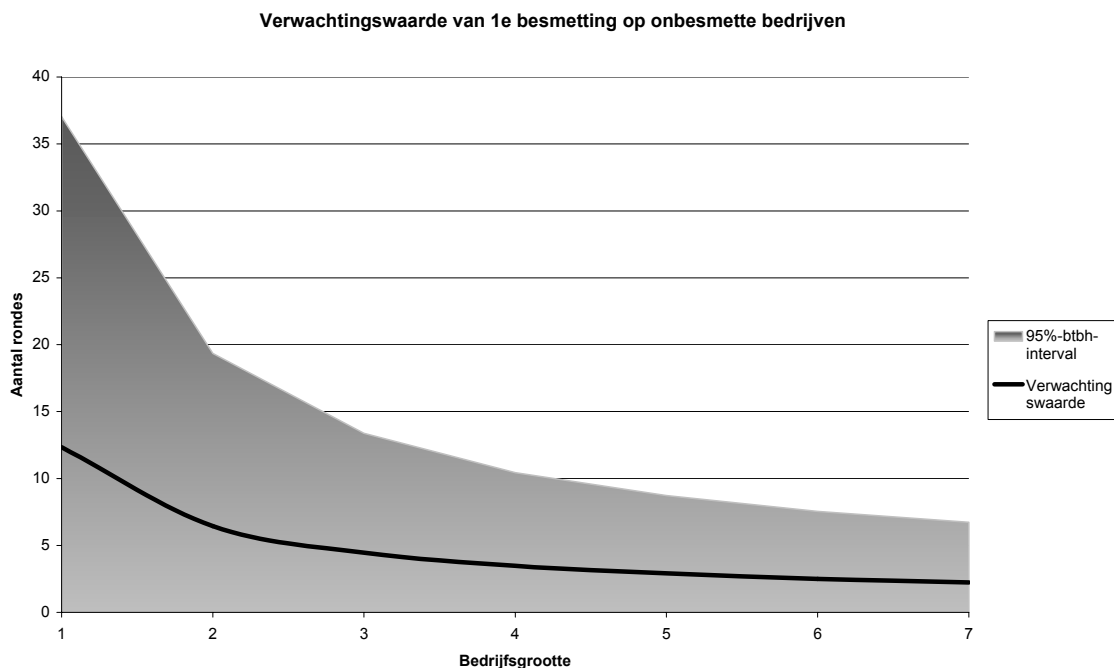
Daarnaast is er nog het omstreden punt van verticale transmissie. Cox *et al.* (1999) beweren bewijs te hebben voor deze transmissie. Of hier daad werkelijk sprake is van transmissie via het ei of dat voertuigen of werknemers de besmetting hebben overgedragen valt echter niet te zeggen. Wel laat dit zien, dat een infectie uit een vermeerderingsbedrijf op een vleeskuikenbedrijf terecht kan komen en dat dit dus een mogelijke vorm van insleep is.

Kleinere bedrijven lijken ook een voordeel te hebben in het model een lagere besmettingsratio. Op kleinere bedrijven kan de besmetting zich over minder stallen verspreiden en zal zichzelf dus moeilijker handhaven op een bedrijf.

Er kan natuurlijk ook aan certificering van bedrijven worden gedacht. Hierbij is het van belang om te weten, wat de verwachtingswaarde is van de tijd dat een onbesmet bedrijf besmet raakt. Voor de verschillende bedrijfsgroottes is dat als volgt:

Bedrijfsgrootte	Kans op besmetting van een onbesmette bedrijf	Verwachtingswaarde van de tijd tot 1 ^e besmetting	variantie	95%-Betrouwbaarheids-interval	
				btbh-b	btbh-o
1	0.081	12.34	152.41	37.03	0
2	0.155	6.45	41.62	19.35	0
3	0.224	4.46	19.93	13.39	0
4	0.287	3.48	12.14	10.45	0
5	0.344	2.91	8.45	8.72	0
6	0.397	2.51	6.34	7.55	0
7	0.446	2.24	5.03	6.73	0

Bedrijven van verschillende groottes hebben dus een verwachting voor de tijd, totdat er een infectie binnenkomt. Voor een bedrijf van 7 koppels verwacht dus bijvoorbeeld binnen de 7 rondes een besmetting. Als dit niet het geval is, zou een dergelijk bedrijf gecertificeerd kunnen worden als *Campylobacter* vrij aangezien dit bedrijf het dus beter dan verwacht (btbh = 95%) doet en waarschijnlijk een lage kans op besmetting heeft.



6 Literatuur

1. Jacobs-Reitsma, W.F., Becht, C., Verspaandonk, A., Putirulan, F.F., Van der Plas, J., Havekes, M., Rahaoui, H. De Vries, T., Wagenaar, J.A.; **Gecombineerde eindrapportage van de projecten: “ Beheersing van Campylobacter in de vleeskuikenhouderij” “Tracering van Campylobacter door middel van genotypering”**; ID-Ielystad rapport 294.47027.02.02, Februari 2000
2. Engvall, A, Bergqvist, A, Sandstedt, K, Danielsson-Tham, M-L.; **Colonisation of Broilers with Campylobacter in Conventional Broiler-Chicken Flocks**; Acta Veterinaria Scandinavica, Vol 27,1986, pages 540-547
3. Pokamunski, S., Kass, N., Borochoovich, E., Marantz, B., Rogol, M.: **Incidence of Campylobacter spp. in broilerflocks monitored from hatching to slaughter**; Avian Pathology, Vol 15, 1986, pages 83-92
4. Berndtson, E., Emanuelson, U., Engvall, A., Danielsson-Tham, M.-L.; **A 1-year epidemiological study of Campylobacters in 18 Swedish chicken farms**; Preventive Veterinary Medicine, Vol 26, 1996, pages 167-185
5. Petersen, L., Wedderkopp, A.:**Evidence that certain clones of Campylobacter jejuni persist during successive broiler flock rotations**; Applied and environmental microbiology, Vol. 67. no.6. June 2001, pages 2739-2745
6. Cox, N.A., Stern, N.J., Hiatt, K.L., Berrang, M.E.; **Egg transmission of Campylobacter jejuni from hens to commercial broiler chicken**; Proceedings of the United States Animal Health Association, 1999 (www.usaha.org/speeches/speech99's99cox.html)
7. Caswell, Hal; **Matrix Population Models**: Sinauer



Statistical modelling of *Campylobacter* transmission within broiler farms in The Netherlands

Egil Fischer¹, Wilma Jacobs-Reitsma¹, Jaap Wagenaar¹, Arie Havelaar², Mart C.M. De Jong¹

Introduction

Control or even better elimination of zoonotic bacteria is a priority in today's farming. *Campylobacter* in broilers is an important cause of gastro-enteritis in humans and thus *Campylobacter* is combated as zoonotic agent. However, it appears that *Campylobacter* does not disappear from broiler farms even when only *Campylobacter*-free chickens are introduced and all-in-all-out is practised. Such persistence can only happen when the bacterium is frequently introduced (via other routes than animals) from outside the farm or when the bacterium persists on the farm by between-flock transmission. The major between-flock transmission will be either between subsequent flocks in the same house or between concurrent flocks in different houses. Data that had been collected (Figure 1) were used to estimate to which extent these three transmission events occur.

Data

Ten broiler farms with 2-7 houses each were studied during 13-14 subsequent production cycles (Figure 1). Each flock was at least sampled just before slaughter for presence of *Campylobacter* by taking 10 fresh caecal droppings (Figure 2). Samples were directly streaked on CCDA plates and incubated microaerobically for 2 days at 37-42°C. The majority of *Campylobacter*-positive flocks showed 10 out of 10 samples positive. Modelling of within-flock transmission based on experimental data of between-animal transmission suggests that when a major outbreak occurs high prevalences are obtained quickly.



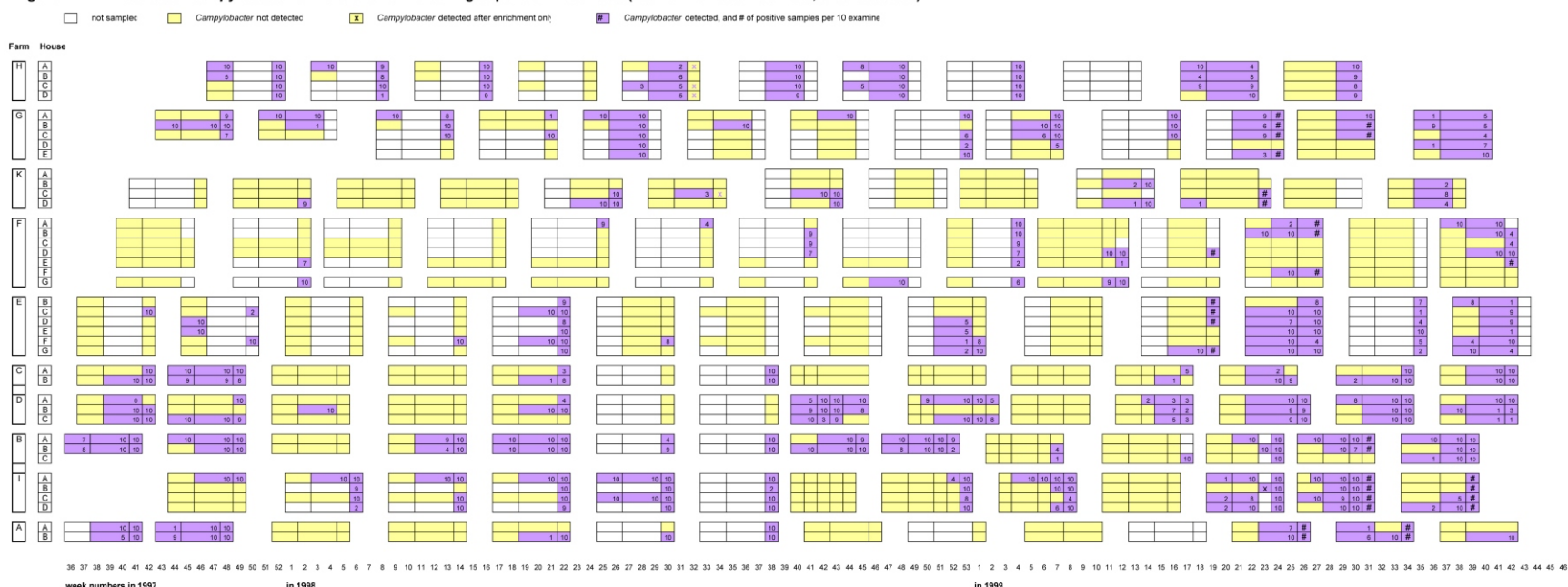
Figure 2

Method of Analysis

The presence (1) or absence (0) of *Campylobacter* was the dependent variable in the statistical model. The full model had the following (logit) link function: $Expected(Y) = 1/(1 + e^{A/(N) + B + C})$ where A, B, and C are the parameters that are estimated using a binomial error term. I is the number of concurrent *Campylobacter*-positive flocks on the farm, N is the total number of flocks concurrently present at the farm. Note that the expected value of Y (with values 0 or 1) can also be interpreted as the probability that a flock becomes infected.

- Entering only the estimated value for C in the above formula, we obtain the probability that a flock becomes infected when the farm is free of *Campylobacter*, i.e. there is neither an infected concurrent flock nor an infected previous flock in the same house.
- Entering only the estimated value for B, we obtain the probability that a flock becomes infected when in the same house the previous flock was infected (ignoring other routes of transmission leading to infection of the flock).
- For interpretation of the estimation for A, we have to consider a farm with a certain number of flocks. The probability that a flock becomes infected when one of the other flocks on the same farm is infected is not informative as each newly infected flock can again transmit to other flocks. Such possible chains of infection are best characterised by the reproduction ratio, that is the average number of cases that one typical infectious individual will "produce". If this reproduction ratio is larger than 1 it is likely that many of the flocks in a farm will become infected.

Figure 1. Presence of *Campylobacter* on 10 broiler farms during Sept. 1997 - Oct. 1999 (10th CHRO 1999 Baltimore, extended data)



This statistical modelling study is part of the multidisciplinary CARMA (**C**ampylobacter **R**isk **M**anagement and **A**ssessment) project, currently carried out in The Netherlands (www.rivm.nl/carma).

Results

- The estimated C leads to an estimated probability of an introduction from outside into a new flock equal to 0.081. The implication being that a farm with 1 flock would remain free for on average 12 production cycles and with 2 flocks on average 6 cycles.
- The probability that a flock becomes infected when the previous flock in the same house was infected was estimated to be 0.678.
- The between-flock reproduction ratio based on the transmission between concurrent flocks in a farm with 5 houses was 2.2. This means that in such a farm each infected flock would infect on average 2.2 other flocks during one production cycle.

Conclusions

- The parameter for introduction from outside is a collective parameter for all unobserved and unanalysed possibilities for infection. When the estimation of this parameter would have led to a large value for the probability, we would clearly have been observing the wrong processes and the whole analysis would not have been informative. The current estimate is based on farms with 2-7 houses and which were not previously free of *Campylobacter*. Hence, extrapolation to farms with many more flocks or to *Campylobacter*-free farms should not be done. The former because the introduction rate may not increase with the number of flocks as assumed in the estimation procedure. The latter as one source of outside introduction may be an effect of previous *Campylobacter* episodes on the farm (other than only the previous production cycle).
- The estimated probability that a previous flock in the same house infects the next flock is very high. In combination with the transmission between flocks, this will result in persistence of *Campylobacter* on farms. This is a statistical finding and the mechanism behind this transmission is not known. It may be a direct effect of campylobacters surviving in the broiler house, or it may be indirect by infected vermin (e.g. beetles, rats, mice). Based on these findings it would be worthwhile to test intervention strategies aimed at this transmission routes. For example using prolonged empty periods between production cycles or more extensive cleaning and disinfecting when previous flocks were infected.

Bijlage 3, Parameterlijst

Parameter	Beschrijving	Aanname of schatting
β	transmissie rate	0.67
i	aantal geïnfecteerde koppels binnen een ronde op een bedrijf	
I_0	aantal dieren waarmee de infectieketen wordt gestart	1
I_s	aantal infectieuze dieren aan het eind van een de infectieketen (eind van een ronde)	
j	aantal geïnfecteerde koppels in de vorige ronde	
K	carrying capacity	0.98
m	steekproefgrootte	
N	koppelgrootte	30 000
n	bedrijfsgrootte (aantal stallen /bedrijf)	
$p_{(n,i)}$	verwachte verdeling van geïnfecteerde koppels op een bedrijf met n stallen	
$prev$	prevalentie Campylobacter geïnfecteerde kuikens in een koppel	
q	onafhankelijke kans voor een koppel om geïnfecteerd te raken	
r	ronde	42 dagen
s_i	kans dat een koppel geïnfecteerd wordt wanner er i geïnfecteerde koppels op het bedrijf aanwezig zijn	
t	moment van insleep van een Campylobacter infectie in een koppel	$(0 \leq t \leq 1)$
τ	duur van de epidemie op een bedrijf	
t_s	eind van de infectieduur (einde van de ronde)	
x	de kans dat een koppel geïnfecteerd wordt door een geïnfecteerd koppel uit de vorige ronde	