

RIVM rapport 257851 002

**Modellering van de risico's van blootstelling  
aan pathogene micro-organismen via voedsel,  
dieren en water**

Een definitiestudie

A.H. Havelaar, E.G. Evers, M.J. Nauta,  
J.F. Schijven, K. Takumi

januari 2000

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de directie van het RIVM, in het kader van project 257851, Blootstellingsmodellering zoonosen verwekkers in de dierlijke productie-keten, mijlpaal Definitiestudie.

## Abstract

The objective of this definition study is to guide future research by the modelling group of the Microbiological Laboratory for Health Protection (MGB), which is part of the National Institute of Public Health and the Environment in the Netherlands. The mission of the group is to make quantitative estimations of the public health risk of pathogenic micro-organisms in water, food and animals. Primary tasks are to develop and apply mathematical models; to obtain and integrate system knowledge and data; to participate in experimental and observational research; and to advise policy makers on the effectiveness of risk reducing measures. The research area was subdivided into five research fields: Animals, Food, Water & Land, Man, and Public Health. Contents and future approaches of these fields are described. To co-ordinate the research fields, agreements were reached on boundaries and interactions between these fields. Modelling work in MGB is an essential component of the overall MGB strategy of integrated risk assessment with effect modelling at individual and population level as an endpoint. The major modelling research areas of the recent past (bacterial zoonoses, protozoa and viruses in water, dose response and public health effects) will be maintained while attempting to limit the number of micro-organisms to be investigated. Modelling techniques cannot be chosen *a priori*, as these will be determined by the exact research objective and data availability. Stochastic and mechanistic models are preferred. The information needs are described per research field, confirming that modelling is an information-intensive activity with a multidisciplinary approach.

# Inhoud

## Samenvatting 4

1. **Inleiding 7**
2. **Missiestatement en kerntaken 11**
3. **Overzicht huidig en afgerond modelleringswerk 13**

## 4. **Conceptuele uitwerking 15**

### 4.1 *Blokken 15*

- 4.1.1 Algemeen blokschema 15
- 4.1.2 Blok Dier 16
- 4.1.3 Blok Water/Land 18
- 4.1.4 Blok Voedsel 19
- 4.1.5 Blok Mens 20
- 4.1.6 Blok Volksgezondheid 21

### 4.2 *Afgrenzing van blokken 23*

### 4.3 *Aansluiting tussen blokken 23*

- 4.3.1 Inleiding 23
- 4.3.2 Dimensies 24
- 4.3.3 Toelichting 27

## 5. **Modellerings technieken 29**

### 5.1 *Inleiding 29*

### 5.2 *Discussie 29*

### 5.3 *Conclusie 32*

## 6. **Informatiebehoefte 35**

### 6.1 *Inleiding 35*

### 6.2 *Blok Dier 35*

### 6.3 *Blok Water/Land 38*

### 6.4 *Blok Voedsel 39*

### 6.5 *Blok Mens 42*

### 6.6 *Blok Volksgezondheid 44*

## 7. **Prioritering 47**

## Literatuur 48

### **Bijlage 1. Titels en doelstellingen MGB projecten modellering in 1996-1999 49**

### **Bijlage 2. MGB-Rapporten en –publicaties m.b.t. modellering 53**

### **Bijlage 3. Verzendlijst 58**

## Samenvatting

De *doelstelling* van deze definitiestudie is sturend te zijn voor het toekomstig onderzoek door de projectgroep modellering van het Microbiologisch Laboratorium voor Gezondheidsbescherming (MGB). Daarbij komen met name prioritering van het onderzoek, afstemming tussen modellen voor de verschillende schakels in de voedselketen en databehoefte aan de orde.

Uitgebreide discussie heeft geleid tot de formulering van de volgende *missiestatement*:  
Kwantitatieve schattingen van het volksgezondheidsrisico van pathogene micro-organismen in water, voedsel en dieren;  
en *kerntaken*:

- Ontwikkelen en toepassen van wiskundige modellen;
- Verwerven en integreren van systeemkennis en gegevens;
- Participeren in experimenteel en observationeel onderzoek;
- Adviseren van beleidsmakers over de effectiviteit van risicoreducerende maatregelen.

Het modelleringswerk binnen het MGB heeft zich in de periode 1996-1999 met name gericht op drie deelgebieden:

- Bacteriële zoönosen in landbouwhuisdieren en voedsel van dierlijke oorsprong;
- Protozoa en virussen in water;
- Dosis-respons relaties en effecten op de volksgezondheid.

In bijlagen wordt een overzicht gegeven van uitgevoerde en lopende modelleringsprojecten en bijbehorende publicaties/rapporten uit deze periode.

Voor beschouwing van het toekomstig modelleringswerk is het werkveld onderverdeeld in vijf blokken, te weten:

- Dier: productie van voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong;
- Voedsel: industriële bewerking van voedsel, distributie en bereiding door de consument;
- Water/Land: emissie van micro-organismen naar het milieu en blootstelling van de mens via drink- en recreatiewater;
- Mens: infectie door en uitscheiding van micro-organismen en het effect op de gezondheid;
- Volksgezondheid: aggregatie van verschillende gezondheidseffecten op populatieniveau.

In het rapport wordt de inhoud van deze blokken en de toekomstige aanpak toegelicht.

Om te kunnen voldoen aan de missiestatement, is een goede samenwerking tussen de activiteiten in de verschillende blokken noodzakelijk. Hiertoe zijn afspraken in dit rapport vastgelegd. Deze afspraken zijn niet rigide, maar wel is er een plicht tot communicatie indien van deze afspraken wordt afgeweken. De afspraken hebben betrekking op de vastlegging van de exacte grens tussen blokken en de aansluiting tussen blokken, met name vastlegging van de variabelen die tussen blokken worden doorgegeven en van de dimensies van deze variabelen.

Het modelleringswerk binnen het MGB maakt onlosmakelijk deel uit van de laboratoriumstrategie van integrale risico-bepaling, met als einddoel effectmodellering op individu- en populatieniveau. Daarbij zullen we ons richten op aspecten die kwantitatief van belang zijn, wat neerkomt op handhaving van de bovengenoemde drie deelgebieden die in de

periode 1996 – 1999 in de aandacht hebben gestaan. Er wordt naar gestreefd om het aantal soorten micro-organismen waaraan aandacht wordt besteed te beperken.

Het is niet mogelijk op voorhand keuzes te maken m.b.t. de te gebruiken modelleringstechnieken. Hiervoor zullen de precieze vraagstelling en de databeschikbaarheid sturend zijn. Als algemene richtlijn kan gesteld worden dat de nauwkeurigste risicoschattingen te maken zijn met stochastische, mechanistische modellen en dat deze modellen daarom de voorkeur genieten.

Tenslotte wordt in dit rapport aandacht gegeven aan de informatiebehoefte, door een bespreking per blok. Per blok worden de aspecten proceskennis, parameterschatting en verificatie besproken. Hierdoor wordt nog eens bevestigd, dat modellering een informatie-intensieve activiteit is die multidisciplinair aangepakt moet worden. Daarom wordt gestreefd naar geïntegreerde projecten waarbij verschillende groepen binnen het MGB en daarbuiten (binnen en buiten het RIVM) betrokken zijn.



# 1. Inleiding<sup>1</sup>

Het Microbiologisch Laboratorium voor Gezondheidsbescherming (MGB) richt zich op kwantitatief onderzoek naar risico's voor mens en milieu van micro-organismen zowel ten behoeve van beleidsvoorbereiding als van ondersteuning van de beleidshandhaving. De taken zijn:

1. Monitoring van de verspreiding van micro-organismen in voedsel, dieren en het milieu en de besmettingsdruk daarvan in de Nederlandse bevolking;
2. Bepalen van het gezondheids- en milieurisico van microbiologische verontreiniging van voedsel, water, bodem en lucht;
3. Het ontwikkelen van microbiologische en mathematische methoden, die gebruikt kunnen worden voor monitoring en risicoschatting;
4. Verrichten van referentietaken ter ondersteuning van de uitvoering van preventieve maatregelen; en
5. Advisering aan het Staatstoezicht met betrekking tot ad-hoc problemen.

Het MGB bestaat uit een managementteam en 3 projectgroepen, te weten Dier & Voedsel, Modelleren en Milieu. De kracht van het onderzoek van het MGB komt voort uit de integratie van de voor de uitvoering van de taken relevante disciplines. Teneinde dit te realiseren is samenwerking nodig, zowel tussen groepen binnen het MGB als met groepen elders binnen en buiten het RIVM. In deze nota wordt ingegaan op de taken en activiteiten van de projectgroep Modelleren, in samenhang met de overige projectgroepen.

De taken van de projectgroep Dier en Voeding zijn als volgt geformuleerd:

1. Onderzoek naar het voorkomen (monitoring en surveillance) van humaan pathogene bacteriën (en hun toxinen), schimmels (en hun toxinen), parasieten en virussen bij dier, voedsel en milieu, identificatie van risicofactoren voor besmetting en bepalen van mogelijke interventiestrategieën;
2. Experimenteel en observationeel onderzoek ten behoeve van modelmatig beschrijven en kwantificeren van risico's met betrekking tot het voorkomen van humaan pathogene micro-organismen bij dier, voedsel en milieu (risico-analyse, HACCP);
3. Ontwikkeling van nieuwe diagnostische en populatiegerichte methoden ten behoeve van taken onder 1 en om te anticiperen op nieuwe bedreigingen (emerging infections);
4. Referentieactiviteiten in het kader van de functie als Communautair en Nationaal Referentie Laboratorium voor Salmonella en Nationaal Referentie Laboratorium voor Trichinen; en
5. Onderzoek naar interactie pathogeen-gastheer (pathogenese en immuniteit) ter ondersteuning van interventie maatregelen en risicoanalyse.

De taken van de projectgroep Milieu zijn als volgt:

1. Watermicrobiologie:
  - emissie en voorkomen van virussen en protozoa in oppervlaktewater in relatie tot gezondheidsrisico's drinkwater (veld- en modelmatig onderzoek);
  - virusverwijdering door bodempassage (veld-, lab-en modelmatig onderzoek);
  - overleving en sedimentatie van protozoa (lab-onderzoek);
  - verbetering detectiemethoden voor virussen en protozoa (lab- en veld-onderzoek);
  - verbetering en standaardisatie van methoden voor detectie en enumeratie van bacteriofagen in oppervlaktewater (lab- en veldonderzoek op EU-niveau); en
  - relatie gezondheidsrisico's en zwemwaterkwaliteit (veld- en modelmatig onderzoek).

---

<sup>1</sup> Delen van deze inleiding zijn ontleend aan de nota "Microbiologisch Laboratorium voor Gezondheidsbescherming, taken, samenstelling en activiteiten (12 juli 1996)

## 2. Genetisch gemodificeerde organismen (GGO's):

- verspreiding en overleving van genetisch gemodificeerde micro-organismen (GGM's) na introductie in het milieu (lab- en veld-onderzoek);
- effecten van milieu introducties op de diversiteit van natuurlijke microbiële populaties (lab- en veld-onderzoek);
- ontwikkeling van microbiologische- en moleculair biologische technieken voor detectie en identificatie van ggm's in het milieu (lab-onderzoek);
- technisch wetenschappelijke ondersteuning van internationale standaardisatie en normalisatie ten aanzien van milieu introductie van GGO's (lab-onderzoek); en
- technisch wetenschappelijke ondersteuning van handhavingsactiviteiten in het kader van wet- en regelgeving GGO's (lab-onderzoek).

## 3. Schimmelexpositie in het (binnenhuis)milieu:

- schimmelexpositie in/vanuit (binnenhuis)milieu in relatie tot gezondheidseffecten door systemische infectie en allergie (lab-onderzoek); en
- ontwikkeling van methoden voor meten en identificeren van allergene schimmelproducten in lucht en andere substraten (lab-onderzoek).

Hoewel de taken van de projectgroep Modellerings in principe betrekking kunnen hebben op alle onderzoeksactiviteiten binnen het MGB zijn er twee duidelijke zwaartepunten te herkennen, te weten bacteriële zoönosenverwekkers in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong en pathogene protozoa en virussen in drinkwater.

De activiteiten van de projectgroep Modellerings zijn gebaseerd op het principe van de kwantitatieve risicoanalyse (quantitative risk analysis, QRA). QRA bestaat uit een drietal samenhangende activiteiten, te weten risk assessment, risk management en risk communication<sup>2</sup>.

De wetenschappelijke activiteiten (o.a. van het RIVM) betreffen met name de risk assessment en de ondersteuning van de risicobeheersing. Risk assessment kan worden verdeeld in vier stappen:

1. Hazard identification
2. Exposure assessment
3. Hazard characterization
4. Risk characterization

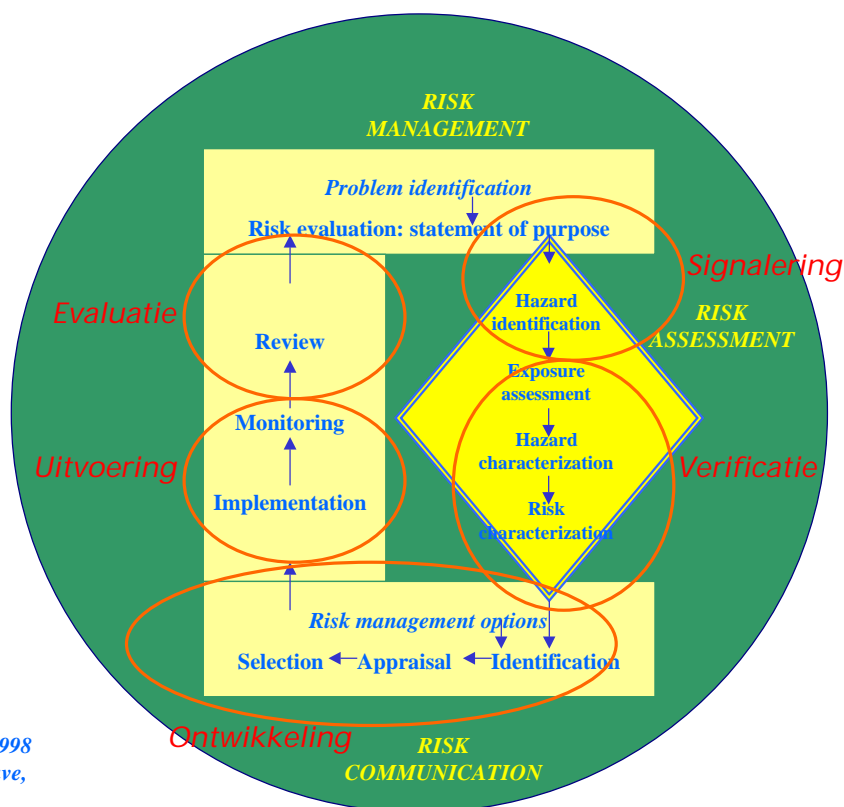
De samenhang tussen de verschillende fasen van QRA is weergegeven in Figuur 1.

Zoals in de figuur weergegeven dient risk assessment ingebed te zijn in een raamwerk van risk management. De risicomanager definieert het probleem en de randvoorwaarden voor risk assessment, en ontvangt de resultaten daarvan. Naast een schatting van het actuele risico in de huidige situatie kan risk assessment tevens aanwijzingen opleveren via welke factoren (parameters in het wiskundige model) het risico het meest effectief kan worden gereduceerd. De risicomanager kiest uit deze en andere, onafhankelijk geformuleerde, opties. De volgende stap, wederom een wetenschappelijke activiteit, is het evalueren van de verwachte effectiviteit en kosten van de geselecteerde opties. Op grond van deze en andere informatie kiest de risicomanager vervolgens het gewenste beleid, en gaat over tot de implementatie ervan. Ook tijdens de implementatiefase is er sprake van wetenschappelijke ondersteuning, o.a. bij het ontwikkelen en uitvoeren van monitoringprogramma's. Wanneer de resultaten van de interventie daartoe aanleiding geven, of wanneer nieuwe kennis beschikbaar komt, kan het noodzakelijk zijn deze cyclus opnieuw te doorlopen. In de figuur is ook (met cirkels) aangegeven dat het raamwerk sterke verwantschap vertoont met de fasen van de beleidscyclus voor beschermingsactiviteiten zoals die zijn gedefinieerd in Elzinga (1999).

---

<sup>2</sup> In deze nota is er voor gekozen de Engelse termen niet te vertalen, teneinde onnodige verwarring te voorkomen





Figuur 1. Samenhang tussen de verschillende fasen van QRA.

### **Doelstelling**

De doelstelling van deze definitiestudie, zoals oorspronkelijk geformuleerd in het onderzoeksplan, is als volgt:

Het schrijven van een document dat sturend moet werken voor het toekomstig onderzoek door leden van de modelleringsgroep van het MGB. Daarbij komen met name prioritering van het onderzoek, afstemming tussen modellen voor de verschillende fasen en databehoeftes aan de orde.

Aandachtspunt is dus met name de interactie tussen de in het onderstaande nader omschreven compartimenten en in mindere mate aspecten die spelen binnen de compartimenten.



## 2. Missiestatements en kerntaken

### *Missiestatements*

Het missiestatements van de projectgroep Modelleren binnen het Microbiologisch Laboratorium voor Gezondheidsbescherming (MGB) is:

“Kwantitatieve schattingen van het volksgezondheidsrisico van pathogene micro-organismen in water, voedsel en dieren”

Dit missiestatements is geformuleerd op grond van de taken en doelstellingen van MGB en de specifieke rol van de projectgroep modelleren daarin. Het doen van kwantitatieve schattingen komt voort uit de (kwantitatieve) risicoanalyse, die centraal staat binnen het MGB. Het volksgezondheidsrisico dient het eindpunt te zijn, omdat dit de vanzelfsprekende doelstelling is van werkzaamheden die plaatsvinden binnen de sector Volksgezondheidsonderzoek van het RIVM. Pathogene micro-organismen in water, voedsel en dieren, tenslotte, zijn het onderwerp van onderzoek binnen het MGB. De onderlinge relatie van de drie compartimenten ‘water’, voedsel’ en ‘dieren’, en hun relatie met de mens en de volksgezondheid, worden uitgebreid besproken in Hoofdstuk 4 van deze definitiestudie.

### *Kerntaken*

Voor het uitvoeren van de missiestatements, is een viertal kerntaken geformuleerd voor de projectgroep Modelleren.

1. Ontwikkelen en toepassen van wiskundige modellen.
2. Verwerven en integreren van systeemkennis en gegevens.
3. Participeren in experimenteel en observationeel onderzoek.
4. Adviseren van beleidsmakers over de effectiviteit van risicoreducerende maatregelen.

ad 1.

Wiskundige modellen zijn het instrumentarium waarmee de projectgroep Modelleren komt tot de in het missiestatements genoemde kwantitatieve schattingen. De expertise binnen de projectgroep is specifiek gelegen in de ontwikkeling en toepassing van dergelijke modellen. De dagelijkse werkzaamheden van de modelleers zullen dan ook voornamelijk op deze kerntaak gericht zijn. Waar mogelijk zullen onderzoeksvragen met reeds bestaande modellen beantwoord worden, maar waar reeds bestaande modellen ontoereikend zijn, zullen deze (verder) ontwikkeld worden.

ad 2.

Systeemkennis is noodzakelijk omdat het te modelleren systeem goed bekend moet zijn, voordat er een model van gemaakt kan worden. Voor zover deze systeemkennis niet aanwezig is binnen de projectgroep of het MGB, is het een taak van de projectgroep deze kennis te verwerven. Daarbij dient zoveel mogelijk gebruik te worden gemaakt van bestaande samenwerkingsverbanden binnen en buiten het RIVM. Waar specifieke expertise binnen het MGB voorhanden is, ligt het voor de hand hierop een beroep te doen. Uiteindelijk kan de modelleringsactiviteit zelf een middel zijn om deze systeemkennis te integreren.

Om met de ontwikkelde modellen uitspraken te doen omtrent de werkelijkheid zijn gegevens nodig. Het behoort niet tot de taken van de projectgroep deze zelf te genereren. Zelfstandig verwerven van gegevens uit literatuur en het vervolgens integreren van gegevens in de modellen behoort wel tot de taken van de projectgroep. Ook hierbij zal zoveel mogelijk gebruik worden gemaakt van samenwerking.

ad 3.

Integratie van experimenteel, observationeel en modelmatig onderzoek wordt binnen het MGB als een belangrijk item gezien, dat meerwaarde geeft aan het werk binnen het laboratorium. Daaruit vloeit voort dat de projectgroep modellering meedenkt en meewerkt met experimenteel en observationeel onderzoek. Enerzijds levert de modellering een bijdrage om onderzoeksvragen uit experimenteel of observationeel onderzoek te beantwoorden. Anderzijds wordt experimenteel/observationeel onderzoek ingezet om vragen die voortkomen uit modelmatig onderzoek te beantwoorden. Bij dit laatste kan dan vooral gedacht worden aan de tweede kerntaak.

Het is geen taak van de projectgroep modellering om statistische ondersteuning te geven aan het experimenteel en observationeel onderzoek. Hiervoor is expertise elders binnen het RIVM beschikbaar.

ad 4.

De kwantitatieve risicoschattingen zoals genoemd in het missiestatement dienen ter ontwikkeling en ondersteuning van het volksgezondheidsbeleid. Beleidsmakers zullen veelal gebruik willen maken van deze risicoschattingen om voorstellen te doen voor risicoreducerende maatregelen. Indien mogelijk, zal de projectgroep modellering hen hierbij behulpzaam zijn. Dit kan enerzijds door de resultaten van het eigen onderzoek helder en duidelijk te formuleren, en anderzijds door de effectiviteit van specifieke risicoreducerende maatregelen kwantitatief, met bijbehorende onzekerheid, te voorspellen. Er ligt ook hier een duidelijke link met andere projectgroepen, bijvoorbeeld als het risicomanagement via andere projecten loopt.

### 3. Overzicht huidig en afgerond modelleringswerk

Het modelleringswerk binnen MGB is in de jaren 1996-1999 uitgevoerd binnen alledrie de MAPs. Twee projecten zijn opgenomen in MAP SOR:

257851: Blootstellingsmodellering zoönosenverwekkers in de dierlijke productie-keten;

284550: Effectenmodellering van maag/darmpathogenen.

Eén project is opgenomen in MAP Volksgezondheid:

149106: Kwantitatieve risico-aspecten van voedselpathogenen.

Twee projecten zijn opgenomen in MAP Milieu:

289202: Watermicrobiologie;

734301: Kwaliteitsdoelstellingen drinkwater.

Alle projecten zijn onderverdeeld in een aantal deelprojecten, zie bijlage 1.

In Tabel 1 worden deze activiteiten samengevat naar de aandachtsgebieden Dier, Voedsel, Water, Mens en Volksgezondheid (zie ook Figuur 2).

Tabel 1. Huidig en afgerond modelleringswerk van het MGB, onderverdeeld naar micro-organisme en aandachtsgebied.

Micro-organisme	DIER	VOEDSEL	WATER	MENS	VOLKSGEZONDHEID
<i>Salmonella</i> spp.	kip			vrijw., dierexp.	
<i>Campylobacter</i> spp.		schelpdieren		vrijw., dierexp.	Ned. bevolking
<i>E. coli</i> STEC	rund	groei		dierexp.	
<i>E. coli</i> overige typen				vrijw.	
<i>M. paratuberculosis</i>	rund	melk			
<i>C. botulinum</i>		past.		outbr.	
<i>B. cereus</i>		past.		outbr.	
Overige bacteriën <sup>#</sup>					
<i>C. parvum</i>	mest		drink opp.	vrijw.	hyp. populatie
<i>G. intestinalis</i>			drink opp.	vrijw.	
Enterovirussen			opp.	vrijw.	
Rotavirus				vrijw.	
Indicatorbacteriën			drink		
Bacteriofagen			grond		

Verklaring: groei: groeimodellen, past.: gepasteuriseerde maaltijden, drink: drinkwater, opp.: oppervlaktewater, grond: grondwater, vrijw.: vrijwilligers, dierexp.: dierexperimenteel, outbr.: outbreak; Ned.: Nederlandse, hyp.: hypothetische.

<sup>#</sup>*P. shigelloides*, *Shigella* spp., *V. cholerae*

In de tabel zijn een aantal zwaartepunten te ontdekken. In de compartimenten dier en voedsel is de aandacht gericht op een aantal bacteriën, met name van zoönotische aard. Bij *Salmonella* spp., met name *S. Enteritidis*, richt de modellering zich op pluimvee (vleeskuikens en leghennen) in de boerderij- en slachtfase, onder andere ter onderbouwing van de Plannen van Aanpak (PVE, 1997a,b). Er is gewerkt aan dosis-responsmodellering; er is nog geen aandacht besteed aan de voedsel-fase of aan de effecten op de volksgezondheid. Ten aanzien van *Campylobacter* spp. is een risico-bepaling uitgevoerd van de besmetting van schelpdieren met *C. lari*, er is een dosis-responsmodel en een uitgebreide analyse van de

volksgezondheidsaspecten van *Campylobacter*-infecties. Er is nog geen aandacht besteed aan de dierlijke productie of aan voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong.

Het onderzoek in de blokken dier en voedsel richt zich momenteel vooral op het ontwikkelen van (generieke) methoden om basisprocessen voor blootstellingsmodellering te ontwikkelen: groei en sterfte, mengen, opdelen en verwijderen, en kruisbesmetting. Deze methoden zullen vervolgens worden toegepast in een risicoschatting van *E. coli* STEC in rundvleesproducten. Er zijn voor *E. coli* STEC geen dosis-responsgegevens; deze zijn er wel voor andere *E. coli* typen.

Van *Mycobacterium paratuberculosis* zijn blootstellingsmodellen via melk en vlees gemaakt. *Clostridium botulinum* en *Bacillus cereus* staan centraal in het EU project RASP (Research on factors allowing a risk assessment of sporeforming pathogenic bacteria in cooked chilled foods containing vegetables), met een sterk accent op modellering van de blootstelling via gekookte gekoelde voedselproducten die groente bevatten. Er zijn slechts in beperkte mate dosis-responsgegevens; de doelstelling van het RASP-project omvat in principe het doen van een volledige risicoschatting, maar zal zich hoofdzakelijk richten op het doen van een nauwkeurige blootstellingsschatting van een paar specifieke groenteproducten.

In het compartiment water is de aandacht vooral gericht op protozoa en virussen. Het meeste werk is verricht aan *Cryptosporidium parvum*. Hiervoor zijn gedetailleerde modellen beschikbaar voor volledige risicoschatting voor drinkwater, inclusief evaluatie van de betekenis voor de volksgezondheid (en vergelijking met andere agentia, m.n. nevenproducten van desinfectie). Vanwege de beschikbaarheid van gegevens uit vrijwilligersexperimenten is de modellering van het effect van voorgaande blootstelling en van de humorale immuunrespons in uitvoering. Bij een aantal risicoschattingen van *C. parvum* is *G. intestinalis* meegenomen, met dezelfde methoden maar met organisme-specifieke parameterwaarden.

Voor beide parasitaire protozoa en tevens voor enterovirussen zijn emissie-transportmodellen ontwikkeld die een dynamische beschrijving geven van de kwaliteit van het oppervlaktewater op innamepunten voor de drinkwatervoorziening. Hierbij is besmetting via mest nog maar gedeeltelijk gemodelleerd: wel de emissie maar nog niet de verspreiding van land naar oppervlaktewater. Bij grondwaterwinningen (inclusief kunstmatige infiltratie) wordt vooral aandacht besteed aan besmetting met virussen, waarbij veel data in het laboratorium en in het veld worden gegenereerd door gebruik te maken van bacteriofagen als modelorganisme.

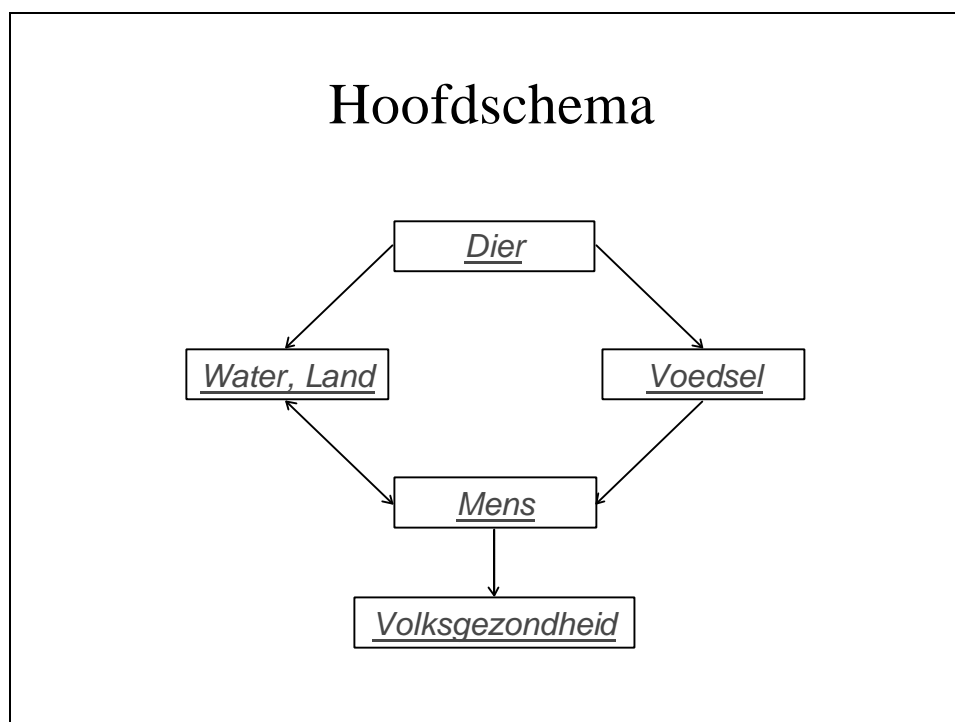
Ten behoeve van het drinkwaterzuiveringsmodel TAPWAT zijn modules geschreven voor de verwijdering van diverse groepen van pathogene micro-organismen in diverse stappen van de drinkwaterproductie. Ook is een eenvoudig model ontwikkeld voor risicoschatting van huishoudwater.

## 4. Conceptuele uitwerking

### 4.1 Blokken

#### 4.1.1 Algemeen blokschema

De modellering van de processen die het voorkomen van besmettingen door zöonosenverwekkers in de (dierlijke) productieketen bepalen is schematisch in een blokschema weergegeven (Figuur 2). De getrokken en onderbroken pijlen in dit schema geven twee zeer verschillende aspecten weer. De getrokken pijlen geven de transmissie weer van micro-organismen (de micro-organismen-stroom) tussen de verschillende blokken. De onderbroken pijl stelt de door deze micro-organismen veroorzaakte effecten op de volksgezondheid voor. Er is voor gekozen niet alle mogelijke pijlen in dit schema te tekenen. Alleen die transmissieroutes worden getoond die binnen het huidige aandachtsveld van de microbiologische risicomodellering noodzakelijk worden geacht voor een gebalanceerd modelleringsconcept.



Figuur 2. Algemeen blokschema voor de modellering binnen het MGB.

Getrokken pijlen: transmissie van micro-organismen;

Pijl met stippellijn: effect op de volksgezondheid.

Het blok Dier (zie ook Figuur 3) omvat vooralsnog uitsluitend de modellering van de dierlijke productie (de landbouwhuisdieren). In dit blok (en de andere blokken) worden besmettingen van de mens via wilde dieren en huisdieren nog niet beschreven. Deze besmetting kan plaatsvinden door direct contact en zou dan voorgesteld kunnen worden door een pijl van het blok Dier naar het blok Mens (bijvoorbeeld rabies van vleermuizen of Tick-borne encephalitis virus van teken). Echter, ook andere, indirecte besmettingsroutes zijn mogelijk, b.v. via bosvruchten (*Echinococcus multilocularis* van vossen), faecaliën (*Toxocara* van honden in de stedelijke omgeving) en urine (Hantavirus van knaagdieren). De incidentie van ziektegevallen tengevolge van besmetting door wilde dieren en huisdieren is in

Nederland laag, maar wordt wel als een bedreiging gezien. Het is niet ingebracht vanwege het feit dat nog geen enkele modelleringsactiviteit is gepleegd binnen dit geheel nieuwe werkveld. Indien in de toekomst capaciteit beschikbaar komt zal het conceptuele schema worden uitgebreid.

De verschillende blokken omvatten het volgende:

- Dier: de dierlijke productie door landbouwhuisdieren;
- Voedsel: de bewerking van voedsel voor de mens;
- Water/Land: de transmissie van micro-organismen via het milieu;
- Mens: de opname en uitscheiding van micro-organismen en het effect op de gezondheid;
- Volksgezondheid: aggregatie van verschillende effecten op de gezondheid.

De betekenis van de pijlen van de route Dier-Voedsel-Mens-Volksgezondheid volgt uit het bovenstaande. De pijlen naar 'Water/Land' betreffen de fecale excretie door landbouwhuisdieren en mensen. De pijl van 'Water/Land' naar Mens betreft de besmettingsroute via drink- en zwemwater. De pijl van 'Water/Land' naar Dier betreft besmetting door de consumptie van oppervlaktewater en veevoeder. De pijl van Dier naar Voedsel betreft de overgang van dierlijke producten voor consumptie naar industriële bewerking. De pijl van Voedsel naar Mens betreft consumptie van voedsel. De gestippelde pijl van Mens naar Volksgezondheid betreft tenslotte de overgang van de al dan niet zieke, maar geïnfecteerde mens naar de beschrijving van de gezondheidstoestand van de populatie.

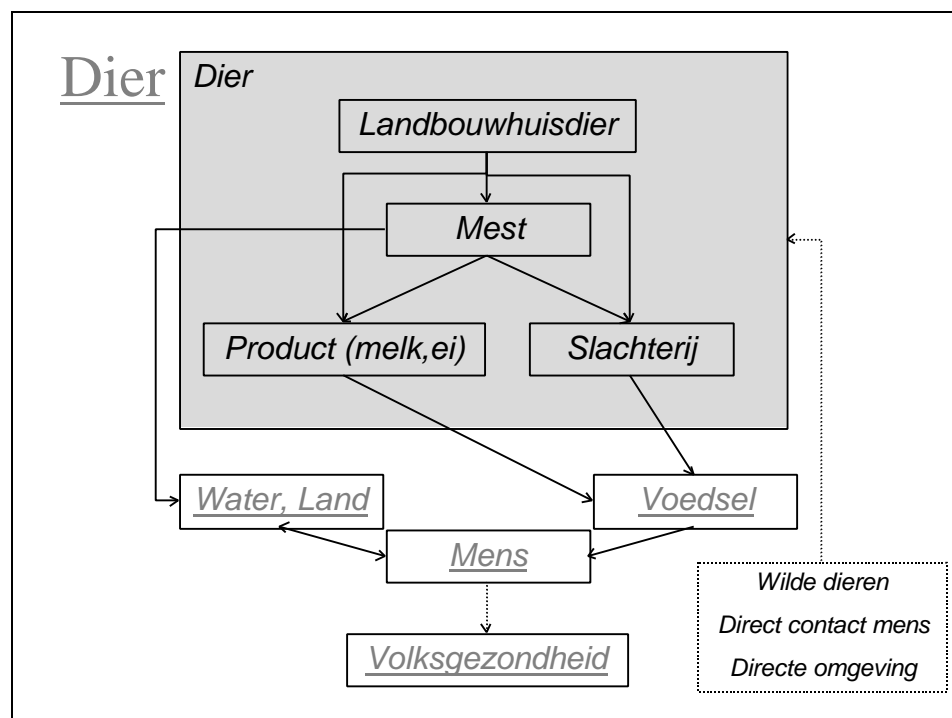
Niet alle mogelijke besmettingsroutes zijn in Figuur 2 weergegeven. Weergegeven zijn die routes die kwantitatief van belang geacht worden en/of waar modelleringswerk aan verricht is. De niet weergegeven routes betreffen het directe contact tussen landbouwhuisdieren en mensen, besmetting van voedsel door oppervlaktewater en vice versa, besmetting van voedsel door de mens en besmetting van landbouwhuisdieren door voedsel.

#### 4.1.2 Blok Dier

Het blok Dier (Figuur 3) omvat de modellering van de dierlijke productie. Er wordt onderscheid gemaakt tussen het dier zelf als product, namelijk vlees (vleeskuiken, rund, vleesvarken, etc.) en producten die door de dieren worden geleverd, zoals melk en eieren. De besmetting van producten met micro-organismen kan al of niet via de mest van de betreffende landbouwhuisdieren verlopen. Voorbeelden van directe besmetting betreft de infectie van kippeneieren met *Salmonella* Enteritidis en van varkens- of paardenvlees met *Trichinella spiralis*. Een voorbeeld van besmetting via mest betreft de besmetting van rundvlees met *Escherichia coli* O157. De besmetting van melk met *Mycobacterium paratuberculosis* kan zowel via de mest als rechtstreeks geschieden.

De belangrijkste routes waarlangs micro-organismen landbouwhuisdieren besmetten zijn enerzijds de consumptie van besmet oppervlaktewater en anderzijds van besmet veevoer. Deze routes worden vooralsnog niet gemodelleerd. Er wordt wel modelleringsonderzoek gedaan aan de omgekeerde route: besmetting van het oppervlaktewater door de feces van landbouwhuisdieren. Een aantal bronnen van besmetting voor het blok Dier werd in kwantitatieve zin als minder belangrijk ingeschat. Deze zijn weergegeven in het gestippelde blok. Dit betreft besmetting via wilde dieren, via direct contact met de mens en via de directe omgeving. Het verlaten van het blok Dier door micro-organismen gebeurt op of in melk, eieren of vlees en er wordt aangenomen dat de micro-organismen uitsluitend naar het blok Voedsel gaan.





Figuur 3. Schema van de modellering voor het blok Dier.

Behalve besmetting van een boerderij door externe factoren vinden ook interne cycli op een boerderij plaats. Daarbij kan doorgifte van besmetting plaatsvinden tussen dieren binnen hokken, maar ook tussen hokken. De besmetting kan direct van dier op dier plaatsvinden of via het milieu (mest, lucht, hokwand, etc.). De besmetting kan ook afkomstig zijn van andere landbouwhuisdieren die op de boerderij aanwezig zijn. Door het nemen van hygiënemaatregelen en eventueel desinfectie van hokken (o.a. in het geval van vleeskuikens na het einde van een ronde), kan de omvang van de interne cycli beperkt worden.

Bij de modellering van de dierlijke productie kan gekozen worden voor de relatief eenvoudige, statische, ketenmodellering (Nauta et al., submitted) of voor de meer gecompliceerde dynamische modellering van de verspreiding van infectie. Uitgaande van een realistische beschikbare hoeveelheid tijd is het niet haalbaar om alle onderdelen van een risico-analyse dynamisch te modelleren. Slechts indien dit nodig is, bijvoorbeeld indien de modellering van bepaalde mogelijke interventie maatregelen dit vraagt, is dynamische modellering aan de orde.

De besmettingsgraad wordt aangeleverd aan het blok voedsel op productniveau (per ei, per stuk vlees, per dier). Ook binnen het blok Dier is de schaal waarop gewerkt wordt het dier of het product. Hier moet benadrukt worden dat dit heel iets anders is dan een beschrijving van besmetting op koppel- of kudde niveau. Veelal zal bijvoorbeeld van een besmet koppel vleeskuikens slechts een deel besmet zijn en dit deel is van belang voor de risico-analyse, niet dat het koppel als zodanig besmet is. Aan dit aspect is de afgelopen tijd aandacht besteed.

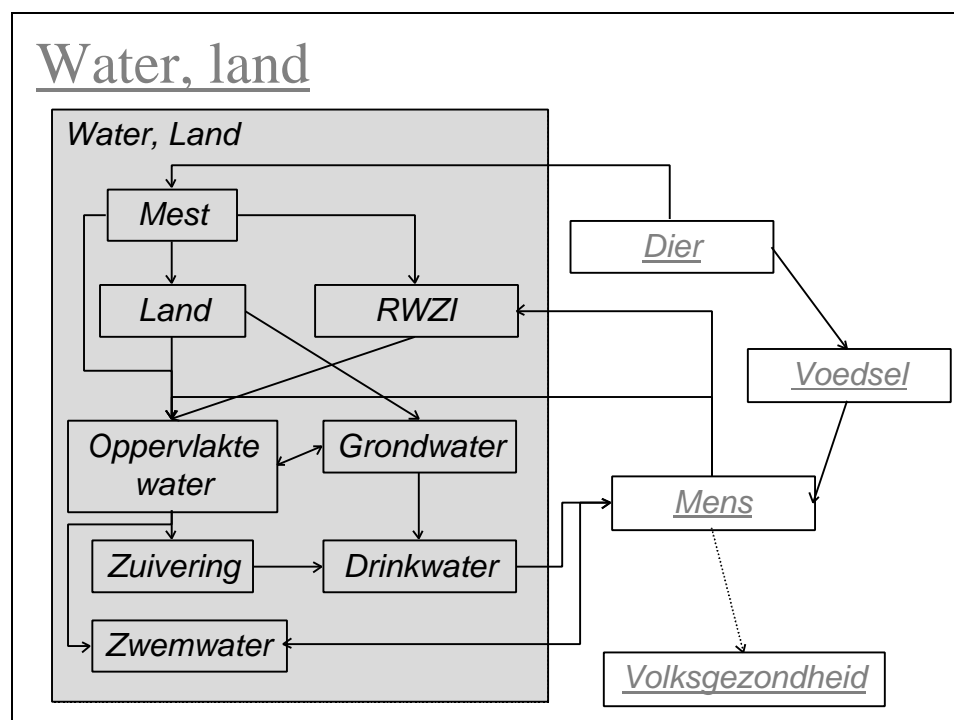
Bij melk en eieren ligt de scheiding tussen het blok Dier en het blok Voedsel bij het verlaten van de boerderij. Er is voor gekozen om deze scheiding voor de vleesroute bij het verlaten van de slachterij te leggen. Dit is niet consequent, maar biedt het grote voordeel dat aangesloten wordt bij de historische scheiding tussen de werkvelden van voorheen de Veterinaire Inspectie en de Inspectie Gezondheidsbescherming. De gekozen indeling is wel consequent in die zin dat alle besmetting door mest binnen het blok Dier plaatsvindt.

Tenslotte is het voor een risico-analyse van belang dat onderzocht wordt welk deel van de dierlijke productie dat naar het blok Voedsel gaat uit Nederland en welk deel uit het buitenland komt. Vervolgens moet, indien dit laatste deel kwantitatief gezien van belang is, getracht worden de mate van besmetting van het buitenlandse deel te schatten. Verwaarlozing van dit buitenlandse deel kan de risico-analyse onrealistisch maken.

### 4.1.3 Blok Water/Land

Binnen het blok Water/Land (Figuur 4) wordt de aandacht gericht op de emissie en verspreiding van pathogene micro-organismen en indicator micro-organismen via mest en via dierlijk en huishoudelijk afvalwater naar oppervlaktewater en naar grondwater. Oppervlaktewater en grondwater zijn grondstof voor drinkwaterproductie, waarvoor verhoudingsgewijze in toenemende mate oppervlaktewater gebruikt wordt.

Emissie via afvalwater wordt berekend voor protozoa en virussen met een emissiemodel op nationale schaal. Er wordt zowel naar concentraties van micro-organismen in mest en afvalwater, als naar hoeveelheden mest en afvalwater gekeken. De route van mest naar oppervlaktewater en grondwater moet nog worden ontwikkeld. Hierbij zal worden aangehaakt op bestaande verspreidingsmodellen voor mest en stoffen in mest. Dit betreft mestverspreiding en uit- en -afspoeling van land naar water. Door de emissie- en verspreidingsmodellering wordt de kwaliteit van oppervlaktewater berekend. Dit wordt onder andere in de Milieubalans gerapporteerd. Deze modellering maakt het mogelijk om de effecten van bepaalde maatregelen ter verbetering van de oppervlaktewaterkwaliteit te berekenen. Ook worden er op grond van toekomstige ontwikkelingen (scenario's) voorspellingen gedaan met betrekking tot de kwaliteit van oppervlaktewater en drinkwater (Milieuverkenningen).



Figuur 4. Schema van de modellering voor het blok Water/Land.  
RWZI=rioolwaterzuiveringsinstallatie.

Op basis van de oppervlaktewaterkwaliteit en de gewenste drinkwaterkwaliteit kan de benodigde verwijdering door zuivering worden afgeleid. Gezien de strenge eisen die worden gesteld aan de drinkwaterkwaliteit, is het veelal niet mogelijk om te meten of drinkwater aan die eisen voldoet. Uitgaande van een zekere oppervlaktewaterkwaliteit en de mate van verwijdering kan wel een voorspelling worden gedaan van de drinkwaterkwaliteit.

Verwijdering van pathogene micro-organismen en indicator micro-organismen worden voor verschillende zuiveringsstappen gemodelleerd, zoals opslag in spaarbekkens, UV-desinfectie, langzame zandfiltratie. Met name bodempassage (duinfiltratie, oeverfiltratie, diepinfiltratie) heeft veel aandacht.

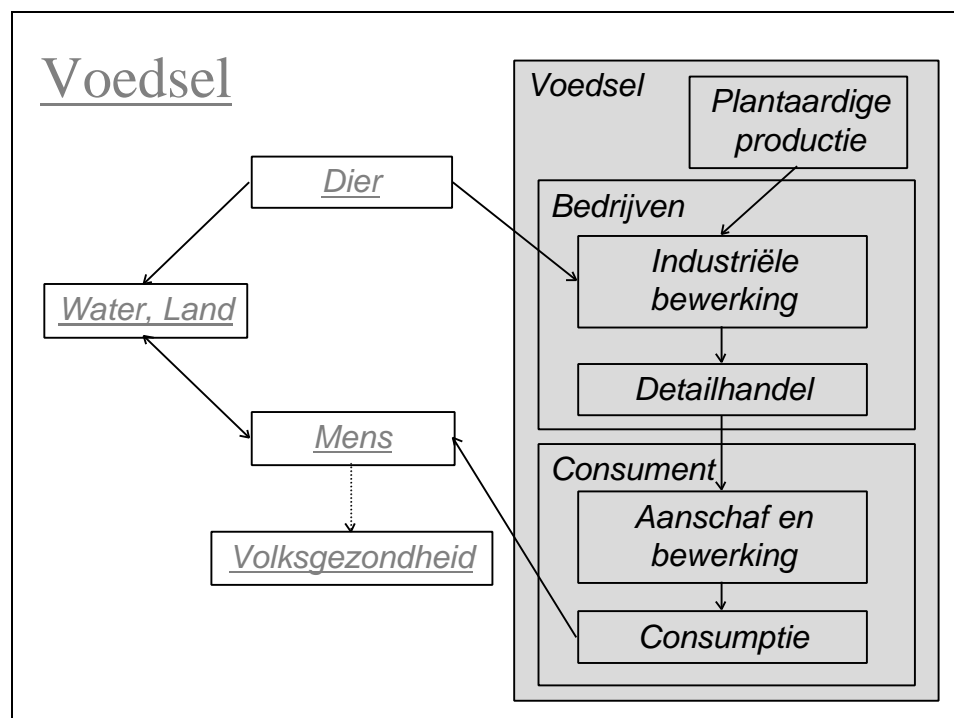
Oppervlaktewater heeft ten dele ook de functie van recreatiewater. In de nabije toekomst worden modellen ontwikkeld waarmee korte termijn voorspellingen van de microbiologische kwaliteit van recreatiewater kunnen worden gedaan. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van kennis opgedaan bij de emissie- en verspreidingsmodellering op landelijke schaal. De zwemwatermodellering wordt op lokale schaal (een strand) uitgewerkt.

De microbiologische kwaliteit van drink- en zwemwater vormt het eindproduct van het blok Water/Land.

#### **4.1.4 Blok Voedsel**

Binnen het blok 'Voedsel' (Figuur 5) wordt gekeken naar voedsel van onbewerkt product tot eindproduct. Hoewel de nadruk in deze definitiestudie ligt op voedsel van dierlijke oorsprong, wordt hier met voedsel ook voedsel van plantaardige oorsprong bedoeld. In tegenstelling tot de dierlijke productie wordt de plantaardige productie niet apart in een blok geplaatst. De redenen hiervan zijn van pragmatische aard. Binnen de modelleringsgroep is te weinig ervaring met plantaardige productie om dit als apart blok in het hoofdschema op te nemen en bovendien worden microbiologische aspecten van plantaardige productie vaak tot het werkveld van de levensmiddelenmicrobiologie gerekend. De mogelijke transmissieroute van het blok 'Water,Land' naar de plant in het blok 'Voedsel' wordt niet besproken omdat er op dit moment geen plannen bestaan deze route expliciet te modelleren. Besmetting van plantaardige producten wordt bepaald op basis van aan deze producten verrichte metingen. De kwaliteit van het onbewerkte product van dierlijke oorsprong, uitgedrukt in zowel een fractie besmette producten als een (verdeling van) het aantal micro-organismen per product, wordt aangeleverd vanuit het blok 'Dier'. Aan het blok 'Mens' wordt informatie doorgegeven omtrent de mate van besmetting van het voedsel dat uiteindelijk geconsumeerd wordt.

Om dit te bewerkstelligen wordt in het blok 'Voedsel' de transmissie van het te modelleren micro-organisme door het productieproces beschreven. Dit productieproces omvat zowel de 'Bedrijven', dat is de industriële bewerking en de detailhandel, als de 'Consument', het productieproces door de consument. Bij het onderscheid tussen deze twee fasen is van belang dat het bedrijfsmatige productieproces met wettelijke regelgeving te sturen en te controleren valt. Ketenbeheersing volgens HACCP en/of middels IKB zijn hiervan bekende voorbeelden, die momenteel uitgebreid in de belangstelling staan. Het productieproces bij de consument is daarentegen in mindere mate beheersbaar. Iedere consument is vrij zijn of haar voedsel te behandelen zoals het hem of haar goeddunkt, alvorens het te consumeren. Dit gedrag is stuurbaar door voorlichting en scholing, maar niet of nauwelijks controleerbaar. Daarnaast is het consumentengedrag wat betreft aanschaf en bereiding niet nauwkeurig beschreven en waarschijnlijk erg divers.



Figuur 5. Schema van de modellering voor het blok Voedsel.

De methode waarmee het blok 'Voedsel' gemodelleerd zal worden is in ontwikkeling. Door een zestal basisprocessen te identificeren, die van belang zijn om de transmissie van het micro-organisme door een productieproces 'van boerderij tot lekkernij' te beschrijven, wordt getracht een algemeen raamwerk te creëren. Dit raamwerk zal in principe voor alle productieprocessen bruikbaar zijn, en moet het mogelijk maken de risicoanalytische modellering consequent uit te voeren. De basisprocessen waar het hier om gaat zijn twee microbiële processen ('groei' en 'inactivering'), drie processen die betrekking hebben op de samenstelling en de vorm van de voedselmatrix ('mengen', 'opdelen' en 'verwijderen') en 'kruisbesmetting'.

In de 'Bedrijven'-fase is het productieproces vaak nauwkeurig omschreven. In termen van bijvoorbeeld te mengen hoeveelheden en procestijd en -temperatuur is goed bekend hoe het productieproces plaatsvindt. Bij de 'Consument'-fase is dit anders. Hier zal gekozen moeten worden voor scenarioanalyses om de transmissie van het micro-organisme kwantitatief te kunnen beschrijven.

Consumptiegegevens (hoeveel mensen eten/drinken hoeveel van een bepaald voedingsmiddel) worden niet in het blok 'Voedsel' geplaatst, maar in het blok 'Mens'. Het blok 'Voedsel' houdt daarbij op bij de beschrijving van de mate van besmetting van het voedsel dat geconsumeerd wordt. De hoeveelheden voedsel (en drinkwater) die verschillende groepen mensen tot zich nemen, worden hier gezien als een eigenschap van de mens, niet als een eigenschap van het voedsel.

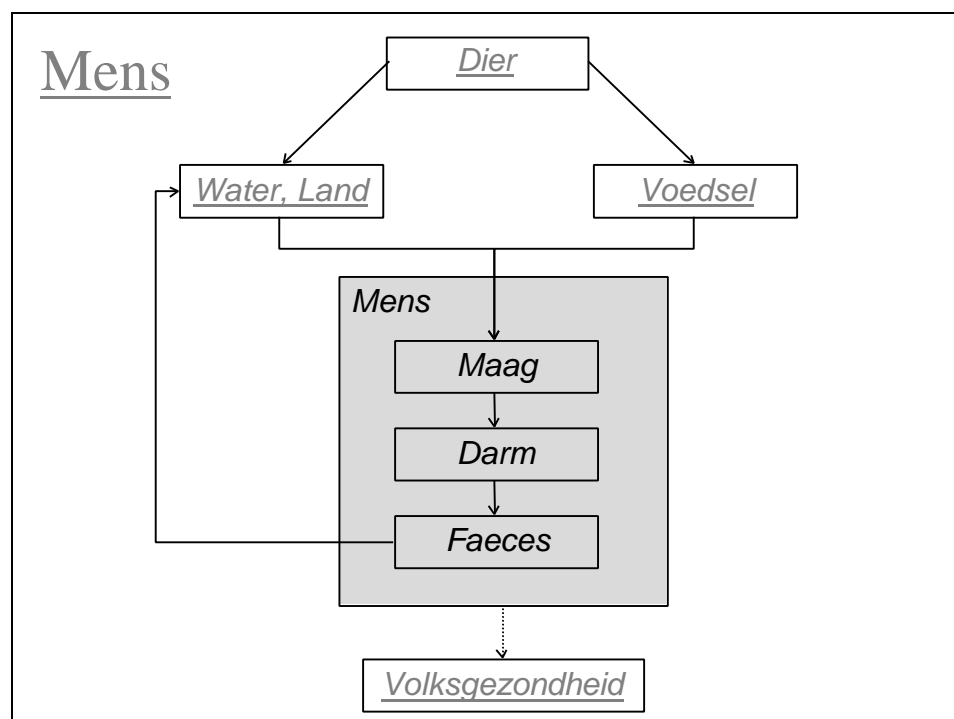
#### 4.1.5 Blok Mens

Binnen het blok Mens (Figuur 6) wordt gekeken naar het traject van consumptie van micro-organismen in water en voedsel tot gezondheidseffecten op individuniveau. Vanuit de blokken Water/Land en Voedsel worden gegevens over de aantallen micro-organismen in water en voedsel aangeleverd. Verder worden gegevens met betrekking tot de consumptie

(kwantiteit) van water en voedsel verzameld. Omdat het consumptiegedrag en de infectiegevoeligheid varieert tussen mensen, moet de betreffende populatie goed gedefinieerd worden. Op grond van de blootstellinggegevens en van gegevens uit *in vivo* en *in vitro* experimenten wordt een infectiekans berekend.

Zowel empirische als verklarende modellen worden gebruikt voor deze berekeningen. Een empirisch model is geschikt om vrijwilligersexperimenten op statistische gronden te analyseren. Een aantal vrijwilligersexperimenten is al bestudeerd en op basis daarvan zijn de kansen op infectie na een zeer lage dosering geëxtrapoleerd. Een verklarend model is bedoeld om belangrijke gastheer-, pathogeen- en voedsel factoren bij infectie te analyseren. Samen met *in vitro* experimenten en rattenexperimenten kan een verklarend model inzicht in individuele gevoeligheid geven. Er is een aanvang gemaakt met onderzoek naar overleving van bacteriële pathogenen in de maag van jonge en oude mensen.

Als output van het blok Mens wordt de kans op infectie in relatie tot het aantal bacteriën in besmette producten berekend. Verder worden concentraties van micro-organismen in de feces van geïnfecteerde mensen berekend.



Figuur 6. Schema van de modellering voor het blok Mens.

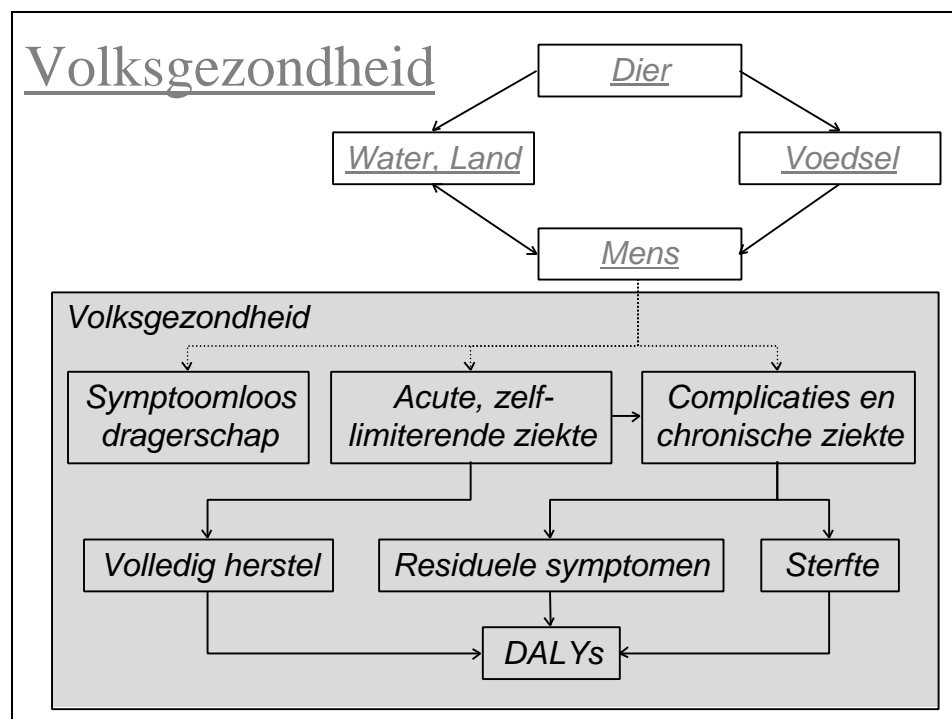
#### 4.1.6 Blok Volksgezondheid

Risico is gedefinieerd als een functie van de kans en de ernst op een ongewenst effect (Codex Alimentarius Commission, 1996). Een risicoschatting moet dus naast het aantal zieke mensen ook aandacht besteden aan de aard en de ernst van de ziekte. Hierbij zijn zowel mortaliteit als morbiditeit van belang. In navolging van ontwikkelingen in de gezondheidseconomie en in de medische beslistkunde wordt in het volksgezondheidsbeleid in toenemende mate gebruik gemaakt van geïntegreerde gezondheidsmaten. In dergelijke maten wordt het verlies aan levensjaren tengevolge van voortijdige sterfte gecombineerd met het verlies aan gezonde levensjaren door ziekte met een niet fatale afloop. In de Volksgezondheids Toekomstverkenningen 1997 is hiertoe de door World Bank en WHO geïntroduceerde maat

Disability Adjusted Life Years (DALYs) gebruikt (Van der Maas en Kramers, 1997). In navolging van deze studie worden ook de volksgezondheidseffecten van pathogene micro-organismen in de fysieke omgeving in DALYs uitgedrukt.

Voor het karakteriseren van de aard en de ernst van ziekte is een gedetailleerd inzicht in het beloop nodig. Infectie met darmpathogenen kan voorbij gaan zonder ziektesymptomen (symptoomloos dragerschap), kan leiden tot acute, zelflimiterende ziekte (in ons geval meestal gastro-enteritis) en kan in sommige gevallen leiden tot complicaties of chronische ziekte. Voorbeelden zijn sepsis ten gevolge van invasieve infecties, immuun-gemedieerde aandoeningen als reactieve artritis en Guillain-Barré syndroom, door toxinen veroorzaakte ziekten als hemolytisch uremisch syndroom, en verschijnselen als uitdroging en shock ten gevolge van heftige diarree. In de meeste gevallen treedt volledig herstel op, al dan niet na medisch ingrijpen, maar in een aantal gevallen zal de patient niet volledig herstellen en last hebben van residuele symptomen. In ernstige gevallen kan ook sterfte optreden, met name als gevolg van complicaties en chronische ziekte. Alle informatie over deze verschillende ziektestadia en de kansen hierop wordt geïntegreerd in de DALY eenheid (zie verder § 6.6).

Schaal: meestal de gehele Nederlandse bevolking, soms een deelpopulatie.



Figuur 7. Schema van de modellering voor het blok Volksgezondheid.

## 4.2 Afgrenzing van blokken

In tabel 2 is aangegeven wat de exacte punten van overgang zijn tussen de blokken.

Tabel 2. Begin en einde van de blokken in het blokschema.

Blok	Begin	Einde
Dier		Mest: direct na excretie Vlees: verlaten van de slachterij Melk: verlaten van de boerderij Ei: verlaten van de boerderij
Water/Land	Mest van landbouwhuisdieren: direct na excretie Humane feces: direct na excretie	Drinkwater: uitstroom uit de kraan Zwemwater: het moment van ingestie
Voedsel	Vlees: verlaten van de slachterij Melk: verlaten van de boerderij Ei: verlaten van de boerderij Plant: daar waar de aanvangs- besmetting gemeten wordt	Voedsel op tafel
Mens	Drinkwaterkwaliteit uit de kraan Zwemwater van recreatiewater en zwembaden Voedsel op tafel	Al dan niet zieke mens Op het toilet
Volksgezondheid	Al dan niet zieke mens	Verlies aan gezonde levensjaren

## 4.3 Aansluiting tussen blokken

### 4.3.1 Inleiding

Voor integratie van het modelleringswerk bij het MGB is het van belang dat de resultaten van dit werk onderling op elkaar aansluiten. In concreto moet de output van een model dat deel uitmaakt van een keten of netwerk geschikt zijn als input voor aansluitende modellen en evenzo moet dit model input van andere modellen kunnen verkrijgen die bruikbaar is voor berekeningen binnen dit model. Een belangrijk hulpmiddel hierbij is het afstemmen van de dimensies van de gegevens die tussen modellen worden uitgewisseld. Dit is natuurlijk een voorwaarde voor een juiste uitwisseling, maar de keuze van dimensies heeft vaak ook conceptuele implicaties voor de modellen. Langs deze weg bevorderen afspraken over dimensies het ontstaan van een modelleringsinstrument dat een hele keten of een heel netwerk kan beschrijven.

In dit hoofdstuk worden afspraken vastgelegd over dimensies zoals ze zullen gelden voor de modellers van het MGB. Deze afspraken zijn zeker niet bindend, maar geven voor eenieder de uitgangspunten aan. Wel bindend is, dat een modelleur die afwijkt van de afspraken in dit hoofdstuk, dit eerst moet bespreken met andere modellers van het MGB die dit aangaat, zodat deze hiervan op de hoogte zijn of eventueel bezwaar kunnen maken. Omgekeerd moeten modellers ervan uit kunnen gaan, dat zolang geen signaal van anderen komt, de afspraken in dit hoofdstuk geldig zijn. Anders gezegd, er is een plicht tot communicatie tussen de modellers voor wat betreft deze afspraken.

Hieronder zal eerst de tabel met afspraken worden weergegeven. Daarna zullen een aantal algemene zaken en details toegelicht worden.

### 4.3.2 Dimensies

De afspraken zijn weergegeven in tabel 3. In de kolommen 'Van' en 'Naar' zijn de blokken aangegeven waar (een deel van de) informatie vandaan komt ('bronblok') respectievelijk naartoe gaat ('doelblok'); dit betreft de vijf blokken Voedsel, Dier, Water/Land, Mens en Volksgezondheid. Deze blokken omvatten één of meer deelmodellen en deze blokken en hun afbakening zijn beschreven in § 4.1 en 4.2. De rijen in de tabel zijn gerangschikt naar doelblok. De kolom 'Route' geeft voor het geval dat er meerdere routes tussen twee blokken bestaan aan welke route bedoeld wordt.

In de kolom 'Informatie' wordt de informatie met dimensie opgesomd die een rol speelt bij de interactie tussen de eerdergenoemde blokken. In de kolom 'Herkomst informatie' wordt aangegeven binnen welk blok de in de kolom 'Informatie' genoemde informatie gegenereerd wordt. Hier is te zien dat dit deels het doelblok kan zijn, waarbij dan slechts het resterende deel informatie betreft die doorgegeven wordt van het bron- naar het doelblok.

Niet alle informatie wordt direct door het doelblok gebruikt. Door de verantwoordelijke modelleur kan eerst informatie gecombineerd worden. Zo wordt bij Voedsel ? Mens de verdeling van 'Fractie besmette porties' en 'Aantal micro-organismen per gewichtseenheid bij besmette porties' (beide informatie vanuit het blok 'Voedsel') en van 'Portiegewicht' (informatie vanuit het blok 'Mens') gecombineerd tot een verdeling van het aantal micro-organismen per portie voordat deze informatie als modelinput wordt aangeboden aan het doelblokmodel 'Mens'. In de kolom 'Modelinput doelblok' wordt de (eventueel gecombineerde) informatie weergegeven die als modelinput door het doelblok gebruikt wordt.

Tenslotte moet nog opgemerkt worden, dat bij  $\rightarrow$  'Mens' onder 'portie' verstaan wordt de eenheid die bij een maaltijd wordt geconsumeerd. Dit betreft bijv. een ei, een stuk vlees, een glas melk, een portie stamppot, een glas drinkwater. Bij  $\rightarrow$  'Dier' wordt onder 'portie' verstaan een portie veevoer of oppervlaktewater.



Tabel 3. Dimensies m.b.t. interactie tussen blokken. Voor een nadere toelichting zie de tekst.

<b>Van</b>	<b>Naar</b>	<b>Route</b>	<b>Herkomst informatie</b>	<b>Informatie</b>	<b>Modelinput doelblok</b>
Volksgezondheid		-		Het verlies aan gezonde levensjaren voor een gedefinieerde populatie (DALYs per persoonsjaar (dimensieloos))	-
Mens	Volksgezondheid	-	Mens	Incidentie in een gedefinieerde populatie (dimensie: persoonsjaar <sup>-1</sup> )	idem
Voedsel	Mens	-	Mens	Aantal porties per dag per persoon	idem
			Mens	Portiegewicht	Aantal micro-organismen per portie
			Voedsel	Fractie besmette porties	
			Voedsel	Aantal micro-organismen per gewichts-eenheid bij besmette porties	
Water/Land	Mens	Drinkwater	Mens	Aantal porties drinkwater per dag per persoon	idem
			Mens	Volume van de portie drinkwater	Aantal micro-organismen per portie drinkwater
			Water/Land	Aantal micro-organismen per volume-eenheid drinkwater	
Water/Land	Mens	Waterrecreatie	Mens	Aantal porties oppervlaktewater per dag per persoon	idem
			Mens	Volume van een portie oppervlaktewater	Aantal micro-organismen per portie oppervlaktewater
			Water/Land	Aantal micro-organismen per volume-eenheid oppervlaktewater	

<b>Van</b>	<b>Naar</b>	<b>Route</b>	<b>Herkomst informatie</b>	<b>Informatie</b>	<b>Modelinput doelblok</b>
Mens	Water/ Land	Naar oppervlakte- water of RWZI	Mens	Aantal micro-organismen per tijdseenheid per persoon	idem
			Water/Land	Fractie faecale emissie naar RWZI en oppervlaktewater	idem
Dier	Water/ Land	Naar land of oppervlaktewater of RWZI	Dier	Aantal micro-organismen per tijdseenheid per dier	idem
			Water/Land	Fractie faecale emissie naar land/oppervlaktewater/RWZI	idem
Dier	Voedsel	Slachterij	Dier	Fractie besmette (delen van) dieren	Aantal micro- organismen per (deel van) dier
			Dier	Aantal micro-organismen per gewichtseenheid bij besmet dier	
			Dier	Gewicht van (deel van) dier	
Dier	Voedsel	Ei	Dier	Fractie besmette eieren	Aantal micro- organismen per ei
			Dier	Aantal micro-organismen per gewichtseenheid bij besmet ei	
			Dier	Eigewicht	
Dier	Voedsel	Melk	Dier	Aantal micro-organismen per volume-eenheid in besmette melk	Aantal micro- organismen per tankwagen
			Dier	Fractie besmette tankwagens	
			Dier	Volume van een tankwagen	

### 4.3.3 Toelichting

#### *De dimensies bij consumptie*

Onder een gebeurtenis wordt verstaan het inslikken van een portie voedsel of water. Voor de input van de dosis-respons relatie (blok 'Mens') kan gekozen worden voor (1) het aantal micro-organismen bij een gebeurtenis of (2) het aantal micro-organismen dat gedurende een bepaalde tijdseenheid (bijvoorbeeld een dag) wordt ingeslikt. De output van de dosis-respons relatie is in ieder geval de kans op infectie per dag per persoon. Het verschil is dat bij (1) de infectiekans wordt berekend per gebeurtenis en vervolgens worden deze gecumuleerd per dag terwijl bij (2) de totale dosis per dag wordt gecumuleerd en vervolgens op basis van deze dosis de infectiekans wordt berekend. Het verschil ligt dus in het moment van cumuleren.

Indien gemikt wordt op een mechanistische beschrijving van de dosis-respons, heeft optie (1) de voorkeur. Omdat we ons binnen de definitiestudie richten op het ideale geval, wordt voor deze optie gekozen. Dit betekent dat de informatiestroom naar het blok 'Mens' en 'Dier' het aantal gebeurtenissen per dag en het aantal micro-organismen per gebeurtenis omvat. E.e.a. laat de mogelijkheid open om te aggregeren naar het totaal aantal micro-organismen per dag als input voor de dosis-respons relatie.

Tenslotte dient nog opgemerkt te worden dat de input van de dosis-respons relatie niet de poissonverdeling is van het aantal ingeslikte micro-organismen. Bij deze relatie wordt momenteel gewerkt met de verwachting van deze verdeling, met de bijbehorende onzekerheid.

#### *De dimensies bij emissie*

Het aggregatieniveau van de milieumodellering (nationaal of regionaal) is veel hoger dan in de volksgezondheid (zie voorgaande alinea's). Het is daarom niet zinvol om de emissie per gebeurtenis (bij de mens een stoelgang) te beschrijven. De emissie wordt uitgedrukt in aantallen micro-organismen per tijdseenheid per persoon of dier.

#### *De tijdseenheid bij de modellering*

Naar 'Mens' toe is gekozen voor 'dag' en niet voor een andere tijdseenheid. Dit lijkt een natuurlijke discrete eenheid, waarin periodes van consumptie worden gescheiden door nachten zonder consumptie. Het is mogelijk om een tijdseenheid langer dan een dag te kiezen, maar dit geeft informatieverlies m.b.t. de variatie tussen de dagen. De dag als eenheid houdt natuurlijk wel de mogelijkheid open om met een langere tijdseenheid te werken dan een dag.

Bij de emissie naar Water/Land toe wordt niet gekozen voor een bepaalde tijdseenheid, daarom wordt deze in de tabel vrij gelaten. De reden hiervoor is dat de opzet van de milieumodellering zodanig is, dat de emissie tot dusver met een constante snelheid beschreven wordt, zodat de precieze tijdseenheid niet van belang is.

#### *Aantallen vs. dichtheden*

Bij voorkeur wordt er met aantallen micro-organismen gewerkt en niet met concentraties, omdat fracties van micro-organismen in de realiteit niet op kunnen treden. Bij de door te geven informatie worden dan ook steeds aantallen gebruikt. Dit geldt zelfs voor het extreme geval van de route 'Melk' bij Dier → Voedsel. Hier wordt voor de variabele 'Aantal micro-organismen per tankwagen' gekozen.

### *Duwen en trekken*

De huidige beschrijving is zodanig, dat we niet met 'geduwd' voedsel werken, maar met 'getrokken' voedsel. Het blok Voedsel bevindt zich tussen de blokken Dier en Mens. De consumptiesnelheid door dier en mens wordt expliciet vermeld en deze bepaalt de hoeveelheid geconsumeerd voedsel, oftewel de mate waarin aan het voedsel getrokken wordt door het blok Mens. M.b.t. de aanvoer naar de supermarkt wordt alleen naar de fractie besmetting gekeken en niet naar de absolute aangevoerde hoeveelheden, d.w.z. het 'duwen' (=het produceren) van voedsel door het blok Dier.

### *Korte opmerkingen*

#### Algemeen:

- In principe wordt bij de uitwisseling tussen blokken gewerkt met verdelingen voor variabelen, niet met puntschattingen. Bij deze verdelingen moet aangegeven worden of er sprake is van variabiliteit of onzekerheid of allebei.
- In de kolom 'Modelinput doelblok' in de tabel omvat de verdeling van het aantal micro-organismen per portie behalve de kans op een bepaald aantal ook de kans op nul micro-organismen.
- Het verzamelen van data, bijv. het aantal gebeurtenissen per dag per persoon, is strict genomen geen modellering maar dataverzameling.
- Bij Voedsel → Mens omvat de informatie o.a. de fractie besmette porties. Bij Water/Land → Mens wordt het drink- en recreatiewater als voldoende homogeen beschouwd om de fractie onbesmet water te verwaarlozen.

#### Volksgezondheid:

- Bij de berekening van volksgezondheidseffecten spelen o.a. ziekte, leeftijd, geslacht en voedingspatroon een rol. Bij het blok 'Volksgezondheid' is daarom gekozen voor een goed gedefinieerde populatie als uitgangspunt en niet voor de gehele Nederlandse populatie als zodanig. De gebruikte variabele (DALYs per persoonsjaar) is dimensieloos.

#### Water/Land:

- Bij → 'Water/Land' worden de verschillende fracties faecale emissie bepaald m.b.v. aantallen mensen of dieren per route t.o.v. het totaal aantal mensen of dieren.
- Bij recreatiewater- en drinkwatermodellering moet rekening gehouden worden met seizoenseffecten.

## 5. Modellingstechnieken

### 5.1 Inleiding

Modelling is het middel waarmee de projectgroep Modelling de kwantitatieve microbiologische risicoanalyse aanpakt. In dit hoofdstuk worden technieken beschreven om deze modelling gestalte te geven. Het is van belang direct op te merken dat de wijze van modelling primair bepaald zal moeten worden door de (wetenschappelijke) vraag, veelal geformuleerd als specifieke doelstelling van een (deel van een) risicoanalyse. Deze doelstelling is sturend voor de wijze van modelling, terwijl modellingstechnieken slechts het gereedschap vormen dat gebruikt wordt bij de gekozen wijze van modelling.

Het kan zijn dat er sprake is van een vraag die zich tot één van de deelgebieden van de risicoanalyse beperkt. In dat geval heeft de modelleur grote vrijheid om de modellingstechniek te kiezen die het beste bij de vraagstelling past. De modelmatige risicoanalyse zal echter in veel gevallen over verschillende deelgebieden heen worden aangepakt. In dat geval zijn duidelijke afspraken tussen de modelleurs essentieel (zie hoofdstuk 4).

Hier zal een overzicht gegeven worden van verschillende typen modellen waaruit gekozen zal moeten worden. Daarna volgt een specifieke beschrijving van modelling ten behoeve van risicoanalyse met de specifieke problemen die daar bij horen. Vervolgens komen de software, parameterschattingen en de aansluiting tussen de fasen aan de orde.

Strikte richtlijnen voor de te kiezen technieken zijn niet te geven, omdat de aanpak van modelmatige risicoanalyse nog te veel in ontwikkeling is, de beschikbare informatie van geval tot geval te veel verschilt en de ervaring van de modelleurs te divers is. Een vaste keuze valt niet op voorhand te maken. Doel van dit overzicht is dan ook met name het maken van een keuze te vergemakkelijken.

### 5.2 Discussie

#### *Overzicht van modeltypen en -aspecten*

Modellen en modellingstechnieken zijn op veel manieren in te delen. Met het oog op risicoanalyse, zijn de volgende verschillen van belang:

#### 1) deterministisch/stochastisch model

In een deterministisch model gaan we ervan uit dat we de waarden van de modelparameters kennen. De uitkomst is dan één waarde, een puntschatting.

In een stochastisch model is er sprake van een specifiek kansmodel en/of hebben (sommige) modelparameters niet één waarde, maar is er een kansverdeling van parameterwaarden omdat de onzekerheid en/of variabiliteit wordt meegenomen. De modeluitkomst is dan vaak ook een kansverdeling. De verwachtingswaarde van de uitkomst van een stochastisch model zal vaak overeenkomen met de uitkomst van een deterministisch model, maar dat hoeft niet.

In risicoanalyse zijn deterministische modellen eigenlijk alleen bruikbaar in de eerste fasen van het onderzoek. Omdat het risico “een kans op een gebeurtenis en de ernst daarvan” is, spelen kansverdelingen een grote rol en ligt de keuze voor stochastische modellen voor de hand.

## 2) statisch/dynamisch model

In een statisch model wordt de toestand tijdsafhankelijk beschreven, in een dynamisch model wordt de verandering in toestand (veelal in de tijd) beschreven. Dynamische modellen worden vaak beschreven met behulp van stelsels differentiaalvergelijkingen (met continue tijd) of differentievergelijkingen (met discrete tijdstappen). Veel infectieziekten modellen zijn dynamisch (b.v. SIR modellen), ook de kolonisatie van de darmen is een dynamisch proces. Een risicoschatting is vaak statisch.

## 3) mechanistisch/empirisch model

Een mechanistisch model probeert het proces dat wordt beschreven zoveel mogelijk realistisch te beschrijven, terwijl in een empirisch model het proces als een 'black box' wordt opgevat en de input-output relatie uit data wordt afgeleid. Veel modellen zitten daar een beetje tussenin: het veronderstelde mechanisme wordt sterk vereenvoudigd. De mate waarin deze vereenvoudiging plaats (kan) vinden wordt bepaald door de vraagstelling, beschikbaarheid van kennis en modellen, en tijdsdruk.

Mechanistische modellen hebben de voorkeur, maar kunnen soms moeilijk te maken zijn als het mechanisme onbekend is. (Hier valt bijvoorbeeld te denken aan bacteriële-groeimodellen: Respons surface(regressie-) modellen versus groeikinetiek-modellen). Er worden in de praktijk van de risicoanalyse (te) veel empirische modellen gebruikt, waarbij het te gebruiken type kansverdeling wordt afgeleid uit de data. Het verdient echter de voorkeur de vorm van de verdeling te kiezen op mechanistische gronden.

## 4) analytische oplossing/numerieke oplossing (met (MC)-simulatie).

Modellen zijn veelal te beschrijven als stelsels wiskundige vergelijkingen. In eenvoudige gevallen zijn die mogelijk analytisch op te lossen, als het model complexer wordt zullen andere, numerieke, methoden gezocht moeten worden. In het geval van stochastische modellen is het zelden mogelijk een analytische oplossing te vinden. Hier is een Monte Carlo (MC) simulatie een veel gebruikte techniek.

Omdat een analytische oplossing exact is en vaak ook een dieper inzicht kan verschaffen, heeft deze de voorkeur.

## *Risicoanalyse*

De modelmatige microbiële risicoanalyse is een vakgebied in ontwikkeling. Er is nog geen 'standaard-aanpak' beschikbaar.

Bij een risicoanalyse speelt het begrip risico een grote rol. Dit risico brengt de kans op een bepaalde gebeurtenis en de ernst van die gebeurtenis tot uitdrukking. In een microbiel risicoanalysemodel wordt de transmissie van een micro-organisme (de hazard) door een bepaald proces beschreven (dit proces is de keten van gebeurtenissen waar de hazard mee te maken krijgt). De risicoanalyse wordt uitgevoerd omdat men van een bepaald productieproces zeker wil weten dat het veilig is, of omdat men de kans in wil schatten op een schadelijk effect voor de (volks-)gezondheid. Er wordt hierbij een proces beschreven, waarin de kennis over het vóórkomen en de transmissie van de hazard wordt verwerkt. Dit leidt dan tot een risicoschatting behorend bij dat proces en die hazard, voor een bepaalde populatie.

De risicoanalyse wordt gewoonlijk uitgevoerd omdat de situatie niet blijft zoals zij is. De verwachting is dat de beschreven situatie door nieuwe productieprocessen of veranderend consumptiegedrag zal veranderen, en/of er wordt overwogen in te grijpen in de situatie om het risico te verkleinen. Het is goed zich van tevoren te realiseren waar in het proces die

veranderingen plaats zullen hebben: Op die plekken moet het model nauwkeurig beschrijven wat er aan de hand is om alternatieve scenario's te kunnen evalueren.

Het is van groot belang nauwkeurig te definiëren waar de risicoanalyse over gaat. Te denken valt dan aan het definiëren van:

- Het doel van de risicoanalyse;
- De hazard (het micro-organisme dat schadelijk is voor de gezondheid);
- Het (productie-)proces als transmissieroute van de hazard;
- Het (voedsel-)product dat geconsumeerd wordt;
- De populatie die het product consumeert (omvang, woongebied, samenstelling (leeftijd, geslacht, vatbaarheid etc.)).

Bij de stochastische modellering binnen de risicoanalyse is daarnaast het onderscheid tussen variabiliteit en onzekerheid van groot belang. Beiden worden beschreven door kansverdelingen en kunnen daardoor moeiteloos verward worden. Het gevolg kan een onjuiste risicoanalyse zijn (Nauta, submitted).

Variabiliteit is de variatie inherent aan het (natuurlijk) systeem, onzekerheid is het gevolg van gebrek aan kennis omtrent het (natuurlijk) systeem. Als we alle parameterwaarden van een model exact zouden kennen, blijft alleen variabiliteit over.

#### *Parameterschattingen*

Als wiskundige modellen gebruikt worden, is het nodig de parameterwaarden te kennen. Omdat het gewoonlijk niet mogelijk is deze waarden exact te bepalen, is sprake van schattingen. Hoe eenvoudig het is de parameters te schatten en op welke manier het moet gebeuren hangt af van het gemodelleerde systeem en de beschikbare gegevens. Statistiek speelt hier een belangrijke rol. Met name Bayesiaanse technieken kunnen bruikbaar zijn.

Tussen microbiologische data en de benodigde input voor risicoanalyse ligt vaak een groot gat. Risicoanalyse vraagt om kwantitatieve gegevens, weergegeven in kansverdelingen, die de onzekerheid en variabiliteit in parameterwaarden aangeven. De resultaten van microbiologisch onderzoek zijn vaak kwalitatief, en als ze kwantitatief zijn is van de variatie vaak niet duidelijk of dit variabiliteit of onzekerheid is. De gebruikelijke manier om resultaten te presenteren (gemiddelde uitkomst met standaarddeviatie of 95% betrouwbaarheidsinterval) is niet afdoende. Eigenlijk moet de modelleur de beschikking hebben over alle ruwe data, en precies weten hoe die zijn verkregen om iets over de onzekerheid te kunnen zeggen. Of het de taak van de modelleur is om de (benodigde) gegevensverwerking van de microbioloog uit te voeren, kan een punt van discussie zijn. In ieder geval is het bij het MGB niet de taak van de modelleurs om statistische ondersteuning te geven. Daar zijn andere wegen voor, zoals bijvoorbeeld het IMA.

Binnen de risicoanalyse is het vaak nodig de beschikbare gegevens te fitten met een kansverdeling. De vraag welke kansverdeling hiervoor gekozen moet worden is dan van belang. Het verdient de voorkeur hier te kiezen voor een verdeling die theoretisch-mechanistisch onderbouwd is. De strategie om een softwareprogramma (zoals BestFit van Pallisade) te gebruiken, dat nagaat welke verdeling het best bij de data past, zonder rekening te houden met de principes die achter de verdelingen zitten, wijzen we af.

In een risicoanalysemodel is veelvuldig sprake van modelparameterwaarden waar geen wetenschappelijke onderzoeksgegevens van bekend zijn. Dat probleem kan opgelost worden

door experts de waarden in te laten schatten. Hierbij is het van belang ook te inventariseren hoe (on-)zeker ze over hun schatting zijn. Met de hierbij behorende methodiek heeft de modelleringsgroep van het MGB nog niet veel ervaring opgedaan.

### *Software*

Bij modellering is het gebruik van computersoftware vaak handig. De keuze van deze software is afhankelijk van de voorkeur van de modelleur, RIVM standaards en compatibiliteit van deelmodellen. Als modelleurs samenwerken zijn goede afspraken over de te gebruiken software vanzelfsprekend. Zoveel mogelijk zal dezelfde software gebruikt worden. In elk geval moet de uitwisseling van elkaars in- en output zonder problemen verlopen.

Op het moment van schrijven van de definitiestudie zijn in gebruik:

Excel	Standaard spreadsheet programma
@Risk	Pakket om risicoanalyse in een spreadsheet (Excel) uit te voeren
Mathematica	Wiskundepakket, geschikt voor het zwaardere reken- en programmeerwerk. Via MathLink te koppelen aan Excel.

Een discussie omtrent te gebruiken pakketten in de toekomst hoort niet thuis in deze definitiestudie, want zij is waarschijnlijk alweer achterhaald op het moment dat deze studie als leidraad voor een keuze gebruikt gaat worden.

### *Aansluiting tussen blokken*

Het is niet mogelijk op voorhand te bepalen wat de 'beste' modelleringstechnieken zijn. Dit hangt namelijk af van de specifieke vraagstelling en de beschikbare informatie, tijd, en onderzoekscapaciteit. Op grond van de in het overzicht van modeltypen en –aspecten uitgesproken voorkeuren, zou de keuze vallen op stochastische, mechanistische modellen, waarvoor een analytische oplossing wordt gezocht. Niet geheel toevallig is dit de meest bewerkelijke combinatie. Dit onderstreept het belang van het doen van een goed overwogen keuze.

Een goede aansluiting tussen de fasen is binnen de projectgroep modellering van groot belang (zie hoofdstuk 4). In principe is zo'n goede aansluiting mogelijk als er verschillende modelleringstechnieken gebruikt worden, maar een zelfde aanpak maakt een goede aansluiting wel gemakkelijker. Het is in elk geval wel van belang dat de modelleurs van aansluitende fasen op de hoogte zijn van de gebruikte modelleringstechnieken. Hierbij zijn vooral de aspecten deterministisch/ stochastisch en dynamisch/statisch van belang, evenals het onderscheid tussen onzekerheid en variabiliteit. Het moet niet zo zijn dat in één fase met kansverdelingen van een parameter wordt gewerkt, die in een andere fase deterministisch wordt verwerkt of aangeleverd. Evenmin moet in één fase de dynamiek van een proces in de tijd beschreven worden, terwijl dat in de volgende fase statisch wordt behandeld. Als er een kansverdeling wordt doorgegeven moet duidelijk zijn wat deze voorstelt. In principe zijn dergelijke zaken met goede afspraken over de dimensies geregeld (zie hoofdstuk 4), maar het is een aspect om voortdurend alert op te zijn.

## **5.3 Conclusie**

In dit hoofdstuk is een overzicht gegeven van verschillende technische aspecten van de modellering. Hierbij blijkt dat de keuzemogelijkheden op diverse terreinen legio zijn, en dat



het niet mogelijk is op voorhand keuzes te maken. De reden hiervan is dat de vraagstelling in alle gevallen sturend moet zijn, en dat deze met 'het doen van een kwantitatieve risicoanalyse' niet afdoende gedefinieerd is. Daarnaast speelt ook de beschikbaarheid van data een rol. Als er nauwelijks data zijn, is het niet waarschijnlijk dat er met een gecompliceerd model betere uitspraken zijn te doen dan met een eenvoudig model.

Als algemene richtlijn kan gesteld worden dat de nauwkeurigste risicoschattingen te maken zijn met stochastische, mechanistische modellen en dat deze modellen daarom de voorkeur genieten.



## 6. Informatiebehoefte

### 6.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt de proceskennis en de experimentele data die een belangrijke rol kunnen spelen in het ontwikkelingsproces van risicoanalysemodellen samengevat. Dit is gedaan per blok: dier, water/land, voedsel, mens, en volksgezondheid. Voor ieder blok wordt een globaal schema gegeven dat in de toekomst als richtlijn voor modelontwikkeling gebruikt zal worden. De beschrijving van ieder blok begint met de proceskennis. Processen die de structuur van het model bepalen, zijn uiteraard belangrijk. Kennis van de processen verhoogt de kans dat het model bruikbaar is, en vergroot ook de betrouwbaarheid van het model. De behoefte aan kennis is zo concreet en expliciet mogelijk beschreven. Echter, de meeste modellen staan nog aan het begin van de ontwikkelingsfase. Op dit moment is de proceskennis dus veelal niet compleet. Omdat de informatiebehoefte ook sterk afhankelijk is van de beschikbaarheid van de benodigde informatie, is het mogelijk dat in de toekomst de informatiebehoefte zal veranderen. Verwacht wordt dat de benodigde veranderingen minimaal zullen zijn. Verder is gekeken naar het type experimentele data dat geschikt is voor parameterschattingen. Hiervoor zijn de dimensies van belang waarin experimentele data uitgedrukt worden (aantal, fractie, etc). Tenslotte wordt aangegeven hoe de modellen gevalideerd kunnen worden.

### 6.2 Blok Dier

De output van het blok 'Dier' betreft de stroom van micro-organismen naar het blok 'Voedsel' via vlees, eieren en melk en naar het blok 'Water/Land' via feces.

#### *Proceskennis*

Per sector kan een aantal te modelleren processen worden onderscheiden. Bij verschillende sectoren worden deels dezelfde processen aangetroffen, maar m.b.t. de modellering hebben deze processen mogelijk sectorspecifieke kenmerken. De processen zijn weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4. Processen per sector.

<b>Pluimveevlees</b>	<b>Pluimvee-ei</b>	<b>Varkens</b>	<b>Vleeskalveren</b>	<b>Melkvee</b>
– Uitbroeden eieren	– Uitbroeden eieren	– Fok	– Fok	– Fok
– (Op)fok	– (Op)fok	– Eindmesterij	– Eindmesterij	– Melkperiode
– Vleeskui-kenbedrijf	– Legbatterijen	– Slachterij	– Slachterij	– Slachterij
– Slachterij	– Slachterij			

Aangezien de modellering van de processen nog in een beginstadium verkeert, is het niet eenvoudig een uitputtende opsomming te geven van de benodigde systeemkennis. In Tabel 5 is een poging gedaan om de voor de modellering belangrijkste aspecten weer te geven.

Tabel 5. Belangrijkste benodigde systeemkennis, per proces.

<b>Proces</b>	<b>Benodigde systeemkennis</b>
Slachterij	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Welke handelingen worden achtereenvolgens verricht</li> <li>– Zijn deze handelingen geautomatiseerd of gebeurt dit handmatig</li> <li>– Vinden de handelingen in aparte ruimtes plaats</li> <li>– Langs welke routes is kruisbesmetting mogelijk</li> <li>– Welke hygiënemaatregelen worden genomen</li> <li>– Wat is de variatie tussen slachterijen</li> </ul>
(re)productiefase van pluimvee / varkens / vleeskalveren	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wat is de herkomst van het voer en het water</li> <li>– Hoe vindt het transport plaats tussen onderdelen van de keten</li> <li>– Langs welke routes kan insleep van besmetting plaatsvinden</li> <li>– Welke additieven (antibiotica bijv.) worden toegediend</li> <li>– Hoe verloopt de vervanging van pluimveekoppels in geval van meerdere koppels op één boerderij</li> <li>– Bevinden de dieren zich in één ruimte of in aparte hokken</li> <li>– In hoeverre isoleren eventuele hokken de dieren</li> </ul>
Legbatterij	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hoe is de inrichting van de legbatterij (o.a. wat is de “ruimtelijke ordening” van de leghennen)</li> <li>– Hoe vindt de aanvoer van voedsel plaats</li> <li>– Hoe vindt de afvoer van mest en eieren plaats</li> <li>– Zie verder bij ‘(re)productiefase’</li> </ul>
Melkperiode	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Welke procedure wordt voor het melken gevolgd</li> <li>– In hoeverre is besmetting via apparatuur mogelijk</li> <li>– Hoe frequent wordt de apparatuur gereinigd</li> <li>– Hoe vindt de overheveling plaats naar tankauto’s</li> <li>– Komt er melk uit meerdere boerderijen in één tankauto</li> <li>– Hoe worden tankauto’s gereinigd</li> <li>– Hoe vindt de overheveling uit de tankauto’s plaats.</li> </ul>

De momenteel beschikbare proceskennis is beperkt. De belangrijkste methoden om de kennis te vergroten, zijn bezoeken aan bedrijven en overleg met productschappen en deskundigen van het Wageningen Universiteit en Researchcenter.

Besmetting van landbouwhuisdieren gaat deels via het veevoer. Deze route zal niet op korte termijn gemodelleerd worden. In theorie zou het hele proces van productie en processing van veevoer gemodelleerd kunnen worden. Dit vraagt om de bijbehorende systeemkennis en meetgegevens. Een eenvoudiger alternatieve optie (die eveneens niet op korte termijn uitgevoerd zal worden) is om het onderzoek te richten op verzameling van meetgegevens van het eindproduct, zoals dat aan de dieren wordt aangeboden. Daarbij moet onderscheid gemaakt worden tussen typen veevoer en moet ook aandacht gegeven worden aan de dynamiek in de tijd.

#### *Parameterschatting*

In het algemeen gesproken zullen de te schatten parameters betrekking hebben op de omvang van (kruis)besmettingsroutes (horizontaal of verticaal), groei en inactivatie en op de effecten van (hygiëne)maatregelen hierop. Voor wat betreft het proces slachterij is dit een voldoende opsomming. Voor de overige processen (productiefase, legbatterij en melkperiode) wordt dit

aangevuld met parameters m.b.t. de doorgifte van infectie (onderling binnen en tussen hokken en vanuit andere landbouwhuisdieren), met *susceptible*, *infected* en *recovered* subpopulaties. Specifiek voor de legbatterij is een schatting van de kans dat een besmette leghen haar ei besmet gewent, en mogelijk een beschrijving van de contactstructuur met bijbehorende parameters. Specifiek voor de melkperiode zijn parameters m.b.t. de doorgifte van besmetting aan melk.

Om de waarden van bovenstaande parameters te kunnen schatten zijn data nodig. In Tabel 6 is een opsomming gegeven van de benodigde data, voor alle processen in het algemeen en processpecifiek.

Tabel 6. Benodigde data voor de schatting van parameterwaarden.

Proces	Data
Algemeen	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fractie besmette dieren</li> <li>– Aantal micro-organismen (m.o.) per oppervlakte-eenheid dier (bijv. cm<sup>2</sup>)</li> <li>– Aantal m.o. per gewichtseenheid faeces</li> </ul>
Slachterij	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Temperatuurverloop</li> <li>– Tijdsduur van de handelingen</li> </ul> (Alles op verschillende punten in de slachtrij)
Productiefase pluimvee / varkens / vleeskalveren + Legbatterij + Melkperiode	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Het verloop in de tijd van de mate van infectie</li> <li>– Besmetting in het voer</li> <li>– Besmetting in het water</li> <li>– Aantallen dieren per koppel/kudde etc.</li> </ul> Epidemiologische data: o.a.: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Grootte van de voedselleverancier</li> <li>– Geografische regio bedrijf</li> <li>– Aantal hokken</li> <li>– Kwaliteit van de hygiëne barrières</li> <li>– Aanwezigheid andere landbouwhuisdieren</li> </ul> (Alles voor alle eventuele schakels in de keten)
Melkperiode	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Aantallen m.o. per volume-eenheid in de melk</li> </ul>

De databeschikbaarheid is momenteel beperkt en betreft veelal de fracties besmette / geïnficeerde groepen van dieren. Vanwege de plannen van aanpak zijn van de pluimveesector relatief veel gegevens beschikbaar. De volgende bronnen zullen benut kunnen worden om gegevens te verkrijgen: productschappen (o.a. plan van aanpak pluimveesector); MGB-project surveillance landbouwhuisdieren; overig eigen onderzoek; literatuurgegevens, met name m.b.t. transmissiesnelheden; bedrijven.

### Verificatie

In principe zullen alle op een bepaald moment beschikbare data gebruikt worden om een zo goed mogelijk model, zowel voor wat betreft de mathematische vergelijkingen als de parameterwaarden, te bouwen. Verificatie kan vervolgens plaatsvinden door de afwijking tussen modeluitkomsten en de voor de modelcalibratie gebruikte data te beschouwen. Later verkregen data en proceskennis zullen via het bekende cyclische proces van modelbouw gebruikt worden om het model te verbeteren. De beschikbare data zullen zich veelal beperken tot besmetting/infectie van (delen) van dieren en fracties besmette /geïnficeerde groepen van dieren. De nieuwe gegevens zullen metingen betreffen uit de praktijk, of metingen die onder gecontroleerde omstandigheden verricht zijn.

## 6.3 Blok Water/Land

### *Proceskennis*

De processen die het lot en gedrag van micro-organismen bepalen tijdens zuiveringsstappen voor de bereiding van drinkwater (o.a. bodempassage) en in de emissie en verspreiding van micro-organismen in oppervlaktewater staan genoemd in Tabel 7. Daarnaast staan de meest belangrijke parameters.

Tabel 7. Processen m.b.t. lot en gedrag van micro-organismen in het blok Water/Land.

Processen	Parameters
Adsorptie	Hechtingssnelheidscoëfficiënt Onthechtingssnelheidscoëfficiënt Evenwichtsconstante
Inactivatie	Inactivatiesnelheidscoëfficiënten van: <ul style="list-style-type: none"> <li>- niet geadsorbeerde micro-organismen</li> <li>- geadsorbeerde micro-organismen</li> <li>- van micro-organismen in oppervlaktewater</li> <li>- van micro-organismen in mest</li> <li>- in aanwezigheid van desinfectiemiddelen</li> <li>- onder invloed van straling (UV)</li> </ul>
Filtratie	Filtratiecoëfficiënt
Sedimentatie	Sedimentatiesnelheidscoëfficiënt
Resuspensie	Resuspensiesnelheidscoëfficiënt

### *Parameterschattingen*

Voor bodempassage is veel informatie over attachment, detachement en inactivatie van vrije en geadsorbeerde virussen beschikbaar in de literatuur. Het meeste daarvan is samengevat in een literatuur-review (Schijven and Hassanizadeh, 1999).

In de periode 1997 – 1999 is een aantal veldstudies naar verwijdering van micro-organismen door bodempassage verricht in samenwerking met Kiwa en waterleidingbedrijven. Daarbij zijn deze processen onderzocht voor bacteriofagen MS2 en PRD1, en voor sporen van *Clostridium bifermentans* en *E.coli*. De waarden van de parameters die deze processen beschrijven zijn afhankelijk van het microorganisme en van de fysieke omgeving. De adsorptie-coëfficiënten zijn niet constant, maar afhankelijk van andere factoren. Om daarover opheldering te verkrijgen is laboratorium-onderzoek gaande (kolom-experimenten). Middels kolom-experimenten wordt tevens een vergelijking gemaakt tussen pathogene en indicator-organismen.

Tot op heden is van enterovirussen en de pathogene protozoa de emissie en verspreiding via huishoudelijk afvalwater in oppervlaktewater gemodelleerd. Daarbij is alleen temperatuursafhankelijk inactivatie in oppervlaktewater meegenomen. In de periode 1997 – 1998 zijn uitgebreid metingen verricht naar het voorkomen van de genoemde micro-organismen in afvalwater, oppervlaktewater en in mest van landbouwhuisdieren (Integraal RIWA-rapport, 1999). Parameterwaarden worden in de literatuur gezocht. Uit onderzoek naar concentraties van protozoa in mest van landbouwhuisdieren (Schijven *et al.*, 1999) is gebleken dat mest van vleeskalveren een belangrijke bijdrage kan leveren aan de belasting van het milieu met deze protozoa. Modelleren van de route (uit- en afspoeling) van protozoa in mest naar het oppervlaktewater is nog in opzet. Dit geldt ook voor de modellering van

recreatiewaterkwaliteit. Op basis van kennis over verwijdering van micro-organismen door bodempassage wordt in de nabije toekomst een kwetsbaarheidsanalyse van de Nederlandse grondwaterwinningen uitgevoerd.

In het model TAPWAT worden zuiveringsstappen bij drinkwaterbereiding gemodelleerd. Naast bodempassage (duinfiltratie, oeverfiltratie en langzame zandfiltratie) zijn daarin chloor-desinfectie, ozonisatie, actief koolfiltratie en coagulatie/sedimentatie uitgewerkt. Die uitwerking varieert van een eenvoudig verwijderingspercentage tot een gedetailleerde dynamische procesbeschrijving. Momenteel wordt weinig capaciteit in de modellering van de zuiveringsstappen voor de verwijdering van micro-organismen gestoken. Bodempassage vormt daarbij de uitzondering.

#### *Verificatie*

Kennis van bovengenoemde processen maakt het mogelijk te voorspellen in welke mate micro-organismen door bodempassage worden verwijderd uit water. Modelvoorspellingen worden geverifieerd door middel van veld- en laboratorium-experimenten.

Met behulp van de uitgebreide gegevensverzameling uit het RIWA-onderzoek (Integraal RIWA-rapport, 1999) kan de emissie en verspreiding van protozoa, virussen en fecale indicatorbacteriën in Nederlands oppervlaktewater beter worden gemodelleerd. De modelresultaten kunnen vergeleken worden met tal van metingen op verschillende lokaties in oppervlaktewater die nu beschikbaar zijn (Integraal RIWA-rapport, 1999).

In het EU-project voor zwemwatermodellering zijn gedurende drie zomers meetprogramma's gepland voor de verschillende pilot sites. Metingen en voorspellingen zullen uitgebreid getoetst en geanalyseerd worden.

## **6.4 Blok Voedsel**

Het blok 'Voedsel' levert informatie omtrent de prevalentie van het te modelleren micro-organisme per eenheid voedsel, zoals die door de mens geconsumeerd wordt, en de geschatte hoeveelheid micro-organismen in besmette eenheden. Zowel variabiliteit als onzekerheid van de prevalentie en de hoeveelheid worden ingeschat.

#### *Plantaardige producten*

Indien sprake is van plantaardige producten wordt er geen informatie omtrent de mate van besmetting aangeleverd uit een ander blok. Deze informatie dient dus binnen dit blok verkregen te worden. Dit kan op grond van metingen in het veld of bij aanvang van het productieproces. Gegevens hieromtrent kunnen uit de literatuur gehaald worden, worden verkregen via bedrijven die de producten verwerken, of worden geschat middels expert opinion. Mogelijk kan ook de IW&V hier een rol spelen.

#### *Proceskennis*

Het blok Voedsel is op te delen in twee onderdelen: "Bedrijven" en "Consument". Aangezien deze twee onderdelen zeker wat betreft de proceskennis aanzienlijk verschillen, worden ze hier apart behandeld. Aangezien de bereiding van voedsel vlak voor consumptie in restaurants, ziekenhuizen, bejaarden- en verpleeghuizen en bij kinderopvang door regelgeving beheersbaar is, wordt dit deel van de keten voor wat betreft de informatiebehoefte behandeld onder het kopje 'Bedrijven'.

## 1) Bedrijven

Het (bedrijfsmatige) productieproces moet gemodelleerd worden. Om de transmissie van een pathogeen door het productieproces te kunnen beschrijven, is het nodig alle processtappen te kennen die deze transmissie beïnvloeden. Per stap in het productieproces kan sprake zijn van groei of inactivatie van het micro-organisme, opdelen, mengen of zuiveren van de voedselmatrix, of van kruisbesmetting. Voor elke stap is het nodig de eenheid product in die processtap te kennen, de tijdsduur van die processtap en eventueel andere kenmerken die voor de parameterschattingen van belang zijn. Bij pasteurisatie d.m.v. verhitting is het bijvoorbeeld nodig de temperatuur-tijdcurve te kennen, of andere maten waarmee het effect van pasteurisatie ingeschat kan worden.

Als de risicoanalyse zich niet beperkt tot één product zoals dat volgens één productieproces gemaakt wordt, dient het bovenstaande van alle productieprocessen die voor het te evalueren product gebruikt worden bekend te zijn. Daarbij is het dan nodig de frequentie van deze verschillende productieprocessen te kennen. Omdat dat nogal veel werk kan zijn, zullen er wellicht aannames gedaan moeten worden die de analyse vereenvoudigen. Uiteraard dienen deze aannames gebaseerd te zijn op proceskennis.

Informatie omtrent het bovenstaande zal bij de bedrijven vaak aanwezig zijn, in verband met IKB (Integrale ketenbeheersing) en HACCP (Hazard Analysis of Critical Control Points). Het kan echter zo zijn dat dergelijke informatie niet ter beschikking gesteld wordt, omdat het productieproces een bedrijfsgeheim is. Dit valt op te lossen door (1) alleen het niet-geheime deel van het proces op te vragen en in overleg met de producent enkele expliciete aannames te doen die het werkelijke proces zo goed mogelijk benaderen en/of (2) er op te wijzen dat alleen proceskennis m.b.t. de transmissie van de pathogeen nodig is, en niet informatie omtrent de 'geheime ingrediënten'. Overigens is het van groot belang de voedselproducent er op te wijzen dat het achterhouden van informatie omtrent het productieproces de waarde van een risicoanalyse sterk kan verminderen.

Over de kwaliteit van de informatie valt vooraf weinig te zeggen, dit zal van geval tot geval verschillen. Vooral die informatie die van belang is (of lijkt) voor het resultaat van de risicoanalyse, dient kwalitatief van goed nivo te zijn. Lukt het niet de gewenste (kwalitatief goede) informatie te krijgen, dan zal gewerkt moeten worden met 'expert opinion'. Onzekerheden moeten dan zoveel mogelijk gekwantificeerd worden.

Voor dit alles geldt dat er contacten gelegd moeten worden met verschillende bedrijfstukken en bedrijven. Omdat de gevraagde informatie vaak een vertrouwensrelatie zal vragen, is dit een onderdeel dat een niet te onderschatten investering vraagt.

Bereiding in bedrijfsmatige situaties zoals restaurants en ziekenhuizen kan onderdeel uitmaken van de modellering. Informatie omtrent de wijze van bereiding (en de implementatie van HACCP) zal dan aldaar verkregen moeten worden. Ook bij de IW&V zal hieromtrent kennis aanwezig zijn.

## 2) Consument

Ook in de consumentfase zal de transmissie van de pathogeen beschreven moeten worden. Helaas is het 'productieproces' bij de consument ongereguleerd en voor een groot deel onbekend. Nagegaan moet nog worden, of en welke informatie uit de Hygiëncode voor de privéhuishouding (Stichting Voedingscentrum, 1999) bruikbaar is. Om uitbreiding van kennis te verkrijgen van het 'productieproces' zijn er in principe twee mogelijkheden: (1) Een grootschalig onderzoek bij consumenten thuis, waarbij wellicht aangesloten kan worden bij



bestaand onderzoek, en (2) scenariostudies. Onder andere op de nationale discussiemiddag “Consument en Voedselpathogenen” die op 16 September 1997 op het RIVM werd gehouden, kwam naar voren dat vooralsnog scenariostudies de beste optie zijn. De eerste mogelijkheid past volstrekt niet bij het werk op het MGB en vraagt een zeer grote investering. Het nadeel van scenariostudies is dat de variabiliteit aan processen bij de consument thuis niet goed ondervangen kan worden. Hierover zullen experts geraadpleegd moeten worden.

Om de benodigde informatie te verkrijgen is samenwerking met organisaties als IW&V, WUR en het Voedingscentrum onontbeerlijk. De kwaliteit van de verstrekte informatie dient voortdurend in het oog te worden gehouden.

### *Parameterschattingen*

De modelparameters waarvan de waarden geschat moeten worden, zullen veelal nog met de modellen gedefinieerd moeten worden. Toch valt hierover al het een en ander te zeggen. In de groei-, inactivatie- en verspreidingsmodellen die vervolgens op het productieproces worden losgelaten zitten parameters die betrekking hebben op (1) de pathogeen en (2) het proces:

(1) betreft informatie die betrekking heeft op het gedrag van de pathogeen in de voedselmatrix, afhankelijk van condities als temperatuur, pH, zoutgehalte, beschikbaarheid van zuurstof, etc.

(2) Betreft informatie omtrent dezelfde condities, maar dan in het proces of de voedselmatrix zelf.

De waarden van de pathogeen-specifieke parameters (1) zullen, als ze bekend zijn, gevonden kunnen worden in de wetenschappelijke literatuur. Zijn ze niet bekend, dan zullen we moeten terugvallen op expert opinion. Dit laatste is kwalitatief uiteraard minder dan het eerste. Door bij de experts ook expliciet naar onzekerheden te vragen valt dit enigzins op te vangen. Ook is het misschien mogelijk in samenwerkingsverbanden aanvullende experimenten te doen waarin bevoorbeeld groeisnelheden of D-waarden gemeten worden.

De specifieke procesparameters (2) die van belang zijn, zijn in elk geval de procestijd, de hoeveelheid product en de procestemperatuur. Deze dienen met de proceskennis verkregen te worden (zie boven).

### *Verificatie*

De voor de hand liggende manier om modelresultaten in het blok Voedsel te verifiëren, is prevalentie- en concentratiemetingen uit te voeren tijdens het productieproces, zowel bij de bedrijven als bij de consument. Dit kan eventueel in een experimentele setting, onder gecontroleerde omstandigheden, waarin delen van het productieproces onderzocht worden. Dit laatste zal met name dienen te gebeuren als de prevalentie en/of de concentratie in de praktijk zo laag is, dat meten in het productieproces niet goed mogelijk is.

Dergelijke verificatie maakt samenwerking met experimenteel en observationeel onderzoek binnen het MGB noodzakelijk, en vereist ook nauwe samenwerking met de betrokken bedrijven. Wellicht is het mogelijk gegevens uit de literatuur te halen die ter verificatie kunnen dienen, maar het is niet waarschijnlijk dat deze specifiek op het onderzochte productieproces betrekking hebben.

## 6.5 Blok Mens

De output van het blok mens is de kans op infectie in relatie tot het aantal bacteriën in besmette producten en de concentratie van specifieke micro-organismen (aantal/g) in de feces van geïnfecteerde mensen.

### *Proces*

Voordat micro-organismen infectie kunnen veroorzaken, moeten ze de volgende opeenvolgende stappen volledig doorlopen.

Overleving  $\Rightarrow$  aanhechting  $\Rightarrow$  groei  $\Rightarrow$  ziekte

Onder normale omstandigheden moeten micro-organismen de maag overleven, hechten aan het darmkanaal en groeien tot een voldoende grote populatie. Mogelijk hoeven niet alle ziekteverwekkende micro-organismen al deze stappen te doorlopen, zoals b.v. toxine producerende bacteriën. Dergelijke gevallen uitgezonderd, geeft bovenstaand stroomdiagram een redelijk representatief infectieproces weer voor maagpathogenen.

Voor elke infectiestap zijn er een aantal gastheerfactoren die de gevoeligheid van de mens voor voedselinfectie kunnen beïnvloeden. Pathogeen- en voedsel factoren zijn ook belangrijk. Deze factoren zijn samengevat in Tabel 8.

Tabel 8. Factoren van belang bij voedselinfectie.

COMPARTIMENT	PROCES	GASTHEER	PATHOGEEN	VOEDSEL
Maag	Inactivatie	Verblijftijd van chijm, PH	Zuurresistentie	Vetzuren, Viscositeit
Dunne darm /colon	Aanhechting	Verblijftijd van chijm, Verlies van epitheel cellen	Aanhechting, Onthechting	-
	Groei, Inactivatie	Galzout, Immuunrespons (o.a. Cytokines, Fagocyten, Antilichaam, B- en T-cellen)	Stamspecifieke groeisnelheid, Competitie met andere pathogenen	Nutriënten, Mineralen

### *Parameterschatting*

In Tabel 9 wordt (niet uitputtend) het type informatie samengevat dat voor parameterschatting van belang is.

Voor elke fase zullen we een intensief literatuuronderzoek uitvoeren om de beschikbare informatie op een rijtje te zetten. Het niveau van detail zal veelal niet aan onze behoefte voldoen, en er zal dan contact gezocht moeten worden met de auteurs om de ruwe data op te vragen. Zowel data van humane- en dierexperimenten als van *in vitro* experimenten zullen gebruikt worden. Behalve data m.b.t. ziekteverwekkende micro-organismen kunnen data m.b.t. andere darmfloracomponenten voor bepaalde stappen van het modelontwikkelingsproces erg waardevol zijn. Dit geldt met name voor data m.b.t. probiotische bacteriën.

Tabel 9. Informatie van belang bij parameterschatting.

COMPARTIMENT	PROCES	METINGEN	IN RELATIE MET
Maag	Inactivatie	Percentage chijm, pH van de maag, Aantal bacteriën	Tijd Tijd Tijd, pH
Dunne darm /colon	Aanhechting / Onthechting	Percentage chijm, Verlies van epitheelcellen naar het lumen, Aantal bacteriën dat hecht aan de darmwand	Tijd Tijd Tijd
	Groei / Inactivatie	Aantal bacteriën, Immuunsysteem: – Aantal cellen – Aantal moleculen	Tijd

### *Consumptiegegevens*

Om de informatie die uit het blok 'Voedsel' komt te kunnen gebruiken in het blok 'Mens' is kennis nodig omtrent de hoeveelheden voedsel die door de mens geconsumeerd worden (dit geldt overigens niet alleen voor voedsel maar ook voor drinkwater). Het betreft hier vragen als: hoeveel mensen eten op een dag welke hoeveelheid van een product, en hoeveel mensen eten het product in de privé-situatie en hoeveel in een restaurant of instelling. Daarbij moet mogelijk onderscheid gemaakt worden naar risicogroepen als ouderen en kinderen. Ook seizoensvariatie kan een rol spelen.

Dergelijke informatie zal deels verkregen kunnen worden uit Voedsel Consumptie Peilingen (VCPs) die met enige regelmaat worden uitgevoerd. Andere informatiebronnen voor consumptiegegevens zijn de voedselproducenten (al zal ook dit geheime informatie kunnen zijn), enquêtes die in samenwerkingsverbanden (b.v. met de WUR) gehouden worden, of expert opinion.

Omdat hiermee binnen het MGB nog geen ervaring is opgedaan, is het moeilijk de informatiebehoefte hier nauwkeuriger aan te geven. Dat neemt niet weg dat het informatie betreft die essentieel is voor het opstellen van een risicoanalysemodel.

### *Verificatie*

Modelvalidatie en –ontwikkeling van maaginfectie in de mens kan ondersteund worden door diermodellen. Gelijktijdig met de modelstudie wordt er een rattenmodel ontwikkeld voor maaginfectie met *S. enteritidis*, *C. jejuni* and *E. coli* O157. Deze experimenten kunnen extra informatie geven om het model te valideren. Bij validatie met rattenmodellen is het belangrijk te beseffen dat alle parameterwaarden in dit model ratten betreft en niet mensen. Rattenmodellen hebben als voordeel dat de infectie- en andere belangrijke metingen reproduceerbaar zijn.

De beschikbare informatie m.b.t. vrijwilligersexperimenten is ook een belangrijke bron van data voor validatie van het wiskundig model. Combinatie van het beschikbare bewijsmateriaal zal een optimale schatting van het risico geven voor een brede range van pathogenen met verschillende gevoeligheden van de gastheer.

## 6.6 Blok Volksgezondheid

### *Proceskennis*

Het algemene conceptuele model (zie Figuur 7) moet voor ieder pathogeen micro-organisme specifiek worden ingevuld. Hiertoe is klinische informatie over de aard van de door een bepaalde pathogeen veroorzaakte ziektebeelden nodig. Deze informatie is meestal te vinden in de literatuur, in de vorm van overzichtsartikelen of in klinische handboeken. Hieruit resulteert een uitgebreide lijst van ziektebeelden, die vervolgens moet worden onderverdeeld in voor de volksgezondheid belangrijke ziektebeelden en ziektebeelden die bij de verdere analyse buiten beschouwing gelaten kunnen worden. Hiertoe moet een globale schatting worden gemaakt van de omvang van (het product van) incidentie en ernst. Resultaat van deze stap is een uitgewerkte versie van het conceptuele schema, met voor het specifieke agens belangrijke ziektebeelden.

### *Parameterschattingen*

De gezondheidslast die met een bepaald agens is geassocieerd wordt uitgedrukt in Disability Adjusted Life years (DALYs). De berekening hiervan verloopt op de volgende wijze:

$$DALY = YLL + YLD$$

waarin YLL = Years of Life Lost en YLD = Years Lived with Disability

YLL is het aantal levensjaren dat verloren gaat door premature sterfte ten gevolge van een bepaalde oorzaak. De schatting van YLL gebeurt op basis van leeftijdspecifieke sterftepercentages en de levensverwachting van de fatale gevallen, als zij de ziekte niet hadden gehad. Als de kans om te overlijden uitsluitend een functie is van leeftijd, kan de levensverwachting uit standaard overlevingstabellen worden afgeleid. Hiervoor kunnen Nederlandse gegevens worden gebruikt, of in navolging van de WHO en de Wereldbank kan een wereldwijd gestandaardiseerde tabel worden gebruikt (die overigens weinig afwijkt van de Nederlandse tabel). Indien sterfte optreedt in specifieke risicogroepen zou een standaard levensverwachting tot een grote overschatting van het verlies aan levensjaren leiden, en moet ziektespecifieke informatie worden afgeleid uit epidemiologische studies.

YLD is het verlies aan gezonde levensjaren ten gevolge van morbiditeit. De schatting van YLD gebeurt door het aantal nieuwe gevallen in een bepaalde periode (de incidentie) te vermenigvuldigen met de duur van de ziekte en een weegfactor voor de ernst (0 bij volledige gezondheid en 1 bij sterfte). Indien noodzakelijk, kan het ziektebeloop in een aantal stadia worden onderverdeeld, naar ernst of duur, of een combinatie van beide.

Teneinde deze berekeningen te kunnen uitvoeren is derhalve informatie nodig over (1) de overgangskansen in het agens specifieke schema, (2) de tijdsduur van ziekte, (3) de leeftijd bij voortijdige sterfte en (4) de weegfactor voor de ernst van de ziekte.

Ad 1. De volgende overgangskansen zijn meestal het belangrijkste:

*infectie -> acute ziekte (meestal gastro-enteritis):* uit vrijwilligersstudies of uit onderzoek bij explosies; slechts in zeer beperkte mate beschikbaar; op populatieniveau is veel informatie beschikbaar uit surveillance van gastro-enteritis (ISIS, NIVEL, SENSOR); de samenwerking met CIE verloopt goed;

*acute ziekte -> complicaties -> sterfte:* de enige beschikbare gegevens zijn de sterftestatistieken van het CBS, deze zijn voor gastro-enteritis verwekkers niet gedifferentieerd naar agens (m.u.v. *Salmonella*), en de onderrapportage is niet bekend;

*infectie of acute ziekte -> complicaties en chronische ziekte:* uit klinisch-epidemiologisch onderzoek (kweek en serologie van patienten); informatiebehoefte is meer gedetailleerd dan in de gepubliceerde literatuur wordt gevonden, samenwerkingsverbanden zijn nodig

en kunnen tot zeer bruikbare resultaten leiden (b.v. samenwerking met EUR bij *Campylobacter* en Guillain-Barré syndroom);  
*complicaties en chronische ziekte -> residuele symptomen*: de beschikbaarheid van gegevens hierover hangt in het algemeen sterk af van de mate van aandacht die patiënten nog nodig hebben in (academische) ziekenhuizen; wanneer de symptomen zodanig zijn dat ze poliklinisch of bij de huisarts behandeld worden zijn er veel minder gegevens beschikbaar;  
*complicaties en chronische ziekte -> sterfte*: ook hiervoor geldt dat er meestal goede gegevens zijn als de patiënten in het ziekenhuis behandeld worden.

- Ad 2. Ook over de duur van de ziekte kan in het algemeen gesteld worden dat de meeste gegevens beschikbaar zijn over de kleine groep patiënten die medische hulp zoekt; de duur van acute gastro-enteritis is b.v. goed bekend voor patiënten waarbij laboratoriumonderzoek op de feces is uitgevoerd, er is veel minder informatie over patiënten die de huisarts bezoeken of die in het geheel geen medische hulp zoeken. Onderzoek van explosies is ook hier een belangrijke informatiebron (met onbekende selectiebias), evenals surveillance van gastro-enteritis.
- Ad 3. De nauwkeurigheid van de schatting van het verlies aan levensjaren is aan dezelfde beperkingen onderhevig als de sterftekans: er zijn slechts zeer beperkte, algemene gegevens voor gastro-enteritis, onbekend is of het een specifieke, meer kwetsbare groep betreft. Voor ernstige complicaties zijn meestal betere gegevens beschikbaar.
- Ad 4. Weegfactoren voor de ernst van ziekte zijn bij benadering te vinden in studies als VTV en GBD. Meestal zijn deze niet voldoende specifiek. Aanvullende informatie kan worden verkregen uit speciaal georganiseerd onderzoek (opstellen case-definities, organiseren panels voor uitvoeren weging, interpreteren resultaten); een tweede, meer flexibele mogelijkheid is om de ernst van een aandoening op een gestandaardiseerde wijze in gezondheidsprofielen vast te leggen (b.v. de Euroqol schaal), en hieruit de weegfactor te berekenen. Deze optie is afhankelijk van het resultaat van lopend extern onderzoek naar de parameterisering van de gezondheidsprofielen.

### *Verificatie*

DALYs zijn niet direct waarneembaar, dus op dit niveau is verificatie niet mogelijk. Bij de onderliggende berekeningen wordt meestal alle beschikbare informatie voor parameterschattingen gebruikt, en is niet beschikbaar/bruikbaar voor verificatie. Expert review van de gegevensverwerking, en de redelijkheid van aannames is hiertoe de aangewezen weg. Ook is het noodzakelijk veel aandacht te besteden aan de gevoeligheid van de eindresultaten voor gemaakte aannames.



## 7. Prioritering

Dit rapport biedt een overzicht van de conceptuele basis van de risicoschatting van microbiële besmetting van voedsel en water en legt een aantal werkafspraken vast voor de implementatie van de risicoschatting in wiskundige en statistische modellen. In de oorspronkelijke doelstelling was ook een prioritering van het onderzoek opgenomen. Daarin is het rapport minder expliciet. De keuzen bij de risicomodellering hangen nauw samen met de onderzoeksprioriteiten binnen het MGB als geheel. De modellering zal zich vooral richten op de kernactiviteiten van het MGB, de geïntegreerde projecten waarin aandacht wordt besteed aan een beperkt aantal micro-organismen met hoge relevantie voor de volksgezondheid. Omdat de discussies over deze prioriteiten, zowel binnen het MGB als met de opdrachtgevers, nog niet zijn afgerond, kunnen er voor de modellering nog geen definitieve keuzen worden gemaakt. Wel kan een aantal uitgangspunten worden gegeven, zowel ten aanzien van de keuze van micro-organismen als ten aanzien van de keuze van besmettingsroutes. Er wordt naar gestreefd de discussies binnen MGB in het voorjaar van 2000 af te ronden zodat de conclusies kunnen worden geïmplementeerd bij de onderzoeksplanning voor 2001 en verder.

Bij de keuze van micro-organismen wordt de voorkeur gegeven aandacht te besteden aan verschillende soorten agentia (infectieuze en toxinevormende bacteriën, virussen en parasieten). Ontwikkelingen in het onderzoek van zowel MGB als andere eenheden van Sector 2 gaan in de richting van een keuze voor *Campylobacter jejuni*, Norwalk-like virussen en *Cryptosporidium parvum* als zwaartepunten van multidisciplinair onderzoek. Met de beschikbare capaciteit (inclusief bijdragen van IMA aan effectenmodellering) is het mogelijk modelleringsactiviteiten aan deze organismen te verrichten, zij het niet gelijktijdig aan ieder organisme, tenminste als diepgang wordt nagestreefd. Door deze activiteiten worden met name voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong en drink- en recreatiewater bestudeerd. Belangrijke hiaten in het onderzoek zijn zoönotische agentia bij wilde dieren en huisdieren, en toxinevormende bacteriën in levensmiddelen. Naast een verbreding met betrekking tot besmettingsbronnen zou een uitbreiding van de activiteiten ook leiden tot een verbreding van de aard van de bestudeerde organismen (parasitaire wormen) en andere gezondheidseffecten dan gastro-enteritis.

Naast de keuze voor de belangrijkste micro-organismen en globale blootstellingscategorieën is er een meer gedetailleerde keuze van de te modelleren transmissieroutes (welk product, welke bereidingsketen?) en de te beschouwen populaties (alle Nederlanders, gevoelige groepen, meest blootgestelde groepen?). Deze zijn uiteraard verschillend voor ieder organisme en meestal gebaseerd op een aantal gemeenschappelijke criteria:

- epidemiologische informatie (m.n. patient-controle onderzoek) uit Nederland of -voor zover relevant- uit andere Westerse landen over de aetiologie van door de geselecteerde organismen veroorzaakte aandoeningen;
- globale blootstellingsschattingen, op basis van oriënterend modelleringsonderzoek; en
- de mogelijkheid om via overheidsbeleid interventies te plegen.

Op grond van deze overwegingen zullen concrete onderzoeksplannen worden ingevuld, zowel voor het modelleringsonderzoek als voor daarmee samenhangend experimenteel en observationeel onderzoek.

## Literatuur

- Integraal RIWA-rapport *Cryptosporidium* en *Giardia*, eind 1999.
- Codex Alimentarius Commission (1996). *Principles and guidelines for the application of microbiological risk assessment*. FAO/WHO, Rome, CX/FH 96/10.
- Elzinga G. Infectieziektetaken RIVM. Nota dd. 18 maart 1999.
- Nauta MJ, Van de Giessen AW, Henken AM. A model for evaluating intervention strategies to control salmonella in the poultry meat production chain. submitted.
- Nauta, MJ. Separation of uncertainty and variability in quantitative microbial risk assessment models. submitted
- Productschappen Vee, Vlees en Eieren (1997a). Plan van aanpak preventie en bestrijding *Salmonella* in de eiersector. Rijswijk.
- Productschappen Vee, Vlees en Eieren (1997b). Plan van aanpak *Salmonella* en *Campylobacter* in de pluimveevleessector. Rijswijk.
- Schijven JF, Bruin de HAM, Engels GB, Leenen EJTM, Emissie van *Cryptosporidium* en *Giardia* door landbouwhuisdieren, 1999, RIVM-rapport 289202 023
- Schijven JF, Hassanizadeh SM, Removal of viruses by soil passage: overview of modeling, processes and parameters, 1999, accepted for publication in Crit Rev Environ Sci Tech
- Stichting Voedingscentrum (1999). Hygiëncode voor de privéhuishouding. Den Haag.
- Van der Maas PJ, Kramers PGN, (eds.). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III. Gezondheid en levensverwachting gewogen. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; Elsevier/De Tijdstroom, 1997.



## Bijlage 1. Titels en doelstellingen MGB projecten modellering in 1996-1999

MAP 257851: Blootstellingsmodellering zoönosenverwekkers in de dierlijke productie-keten

- MGB 054: Modelling pluimveevleesproductieketen (M.J. Nauta)  
Het verkrijgen van inzicht in het effect van logistiek slachten. Deze hoofddoelstelling omvat een aantal deeldoelstellingen:
- Conceptuele herbeschouwing van het slachttrijmodel en theoretisch onderzoek aan het effect van logistiek slachten;
  - Vergelijken van de *fit* van een aantal prevalentie modellen die verschillen in de verdeling van de prevalentie op dierniveau, met behulp van metingen aan gepoolde monsters;
  - Beschrijven van de toename in prevalentie op dierniveau tijdens de slacht.
- MGB066: Modelling *Salmonella* in de legpluimvee productieketen (E.G. Evers)  
De ontwikkeling van een dynamisch (bijv. SIR) model dat de verspreiding van *Salmonella*-infectie in een leghenkoppel beschrijft. Hiermee wordt inzicht verkregen in:
- de effectiviteit van door het beleid voorgestelde en andere maatregelen (vaccinaties, kolonisatieresistentie, hygiëne);
  - de prevalentie in eieren (als alternatief voor metingen);
  - het meest gunstige tijdstip van serologische controle om prevalentie in eieren terug te dringen.
- MGB071: Modelling consumentenfase (M.J. Nauta)  
Uitwerken hoe een modelmatige benadering van de consumentenfase t.b.v. blootstellingsmodellering aangepakt kan worden.
- MGB081: Risicoanalyse *E. coli* in rundvleesproducten (M.J. Nauta)  
Voor 1999 is de doelstelling het modelmatig beschrijven van een aantal basisprocessen die in productieprocessen van levensmiddelen (van dierlijke oorsprong) een rol spelen, te weten groei en inactivatie van micro-organismen, mengen en opdelen van de voedselmatrix, en kruisbesmetting.
- MGB108: Definitiestudie modelmatige microbiologische risico-analyse (A.H. Havelaar)  
Het schrijven van een document dat sturend moet werken voor het toekomstig onderzoek door leden van de modelleringsgroep van het MGB. Daarbij komen met name prioritering van het onderzoek, afstemming tussen modellen voor de verschillende fasen en databehoeftes aan de orde.
- ad-hoc: o.a. modellering blootstelling aan *M. paratuberculosis* via melk en rundvlees (M.J. Nauta)

*MAP 284550: Effectenmodellering van maag/darmpathogenen*

- LWL135: Dosis-responsbepaling van maag-darmpathogenen (P.F.M. Teunis)  
Een kwantitatieve beschrijving van de gezondheidseffecten van blootstelling van de mens aan pathogene micro-organismen die het lichaam binnendringen via het maag-darmkanaal, en van de factoren die deze effecten beïnvloeden.
- LWL142: Risicoschatting besmetting schelpdieren met *C. lari*  
Verzamelen van gegevens over herkomst en aard van de geconstateerde besmetting van Nederlandse mosselen en oesters met *Campylobacter* spp. en het schatten van het daarmee samenhangende gezondheidsrisico op individueel en populatieniveau.
- MGB 045: Ziekte last gastro-enteritis en complicaties (A.H. Havelaar)  
Het op kwantitatieve wijze beschrijven van de ziekte last van acute *Campylobacter*-enteritis en integratie in een "Health Related Quality of Life" (HRQoL) maat.
- MGB053: Proefdiermodel infectie bacteriële darmpathogenen (A.H. Havelaar)  
Ontwikkeling van een proefdiermodel voor dosis-respons onderzoek van bacteriële verwekkers van gastro-enteritis. Ratten worden via een maagsonde besmet met verschillende aantallen pathogene bacteriën (*S. Enteritidis*, *C. jejuni*, *E. coli* O157), waarna microbiologisch, immunologisch, hematologisch en histopathologisch onderzoek wordt uitgevoerd om de meest gevoelige uitlees-systemen vast te stellen voor infectie en ziekte.
- MGB068: Risicovergelijking drinkwaterdesinfectie (A.H. Havelaar)  
Het verkennen van de mogelijkheid om risico's van pathogene en carcinogene agentia te vergelijken door middel van integratie van gezondheidseffecten in DALYs en het toepassen van deze methode op een concreet geval, te weten ozonisatie van drinkwater. De te beschouwen agentia zijn *Campylobacter jejuni*, *Cryptosporidium parvum* en bromaat.
- MGB103: Evaluatie ILSI/EPA Risk Assessment Framework (P.F.M. Teunis)  
Conduct an assessment of the risks associated with *Cryptosporidium parvum* in drinking water, in order to evaluate the "Waterborne Pathogen Risk Assessment Framework" developed by the Risk Sciences Institute of the International Life Sciences Foundation (Washington, DC, USA).
- MGB109: Dynamisch infectiemodel (K. Takumi)  
Bouwen van een wiskundig model voor gastro-enteritis dat microbiologische, fysiologische en immunologische aspecten van infectie beschrijft. Het model gebruiken om experimentele data te analyseren.
- MGB112: Statistische analyse vrijwilligersexperimenten (P.F.M. Teunis)  
De doelstelling is het ontwikkelen/toepassen van statistische modellen voor analyse van dosis-responsgegevens uit vrijwilligersexperimenten ("human feeding studies"), ten behoeve van kwantitatieve risico-analyse voor pathogene micro-organismen. De aandacht gaat uit naar beschrijving van de variatie, onder pathogene organismen (tussen/binnen stammen, species, behandeling/voorgeschiedenis) en onder de humane gastheren. Daarnaast

wordt aandacht gegeven aan aanpassing van methodieken voor dosis-responsanalyse voor toepassing op gegevens uit andere bronnen: epidemiologische data (incidenten, outbreaks) waarbij de dosis niet (goed) bekend is; vaccintrials waarbij maar één dosis gebruikt is; of combinaties van dergelijke (onvolledige) bronnen.

*MAP 149106: Kwantitatieve veiligheidsaspecten van voedselpathogenen*

MGB059: Research on factors allowing a risk assessment of spore-forming pathogenic bacteria in cooked chilled foods containing vegetables (F.M. van Leusden)  
Estimation of the probability of the presence of specific SFB and their toxins, and the concentrations of these SFB and/or their toxins in packages with specific REPFEDs ready for consumption at the moment of purchase (i.e. leaving the refrigerator in retail).

*MAP 289202: Watermicrobiologie*

LWL115: Modelleren microbiologische kwaliteit oppervlaktewater, aanleveren milieubalans (J.F. Schijven).  
- Het maken van een kwantitatieve beschrijving van de emissie en verspreiding van de pathogene protozoa *Cryptosporidium* en *Giardia* en van enterovirussen in het oppervlaktewater in Nederland.

MGB057: Modelleren emissie pathogenen via mest (E.G. Evers)  
Mathematische modellering van emissie van pathogene protozoa uit mest van landbouwhuisdieren naar het oppervlaktewater.  
Deze doelstelling kan uitgesplitst worden in:  
- inschatten/modelleren van de netto emissie van pathogenen vanuit mest van landbouwhuisdieren;  
- modellering van de keten van mest tot oppervlaktewater voor pathogenen, als aanvulling op de RIVM-modellen;  
- verrichten van modelberekeningen.

MGB058: *Cryptosporidium*, *Giardia* en enterovirussen in afvalwater/mest (J.F. Schijven).  
De doelstellingen van dit onderzoek zijn:  
- Bepalen van de relatieve bijdrage via mest van verschillende landbouwhuisdieren aan de totale emissie van *Cryptosporidium* en *Giardia* in Nederland.  
- Bepalen van de relatieve bijdrage via afvalwater van slachthuizen en kalvermestverwerking aan de totale emissie van *Cryptosporidium* en *Giardia* in Nederland.

MGB126: Modelleren van het transport van (pathogene) micro-organismen door de bodem (J.F. Schijven, promotie-onderzoek)  
- Onderzoeken in welke mate (pathogene) micro-organismen worden verwijderd tijdens bodempassage als zuiveringsstap voor de bereiding van drinkwater en welke processen hierbij een rol spelen.  
- Kwetsbaarheidsanalyse Nederlandse grondwaterwinningen.

*MAP 734301: Kwaliteitsdoelstellingen drinkwater*

- LWL098: Risicoanalyse pathogenen in drinkwater (A.H. Havelaar)  
Verzamelen van informatie en verkrijgen van software van in de USA ontwikkelde modellen voor de kwantitatieve analyse van de risico's van pathogenen in drinkwater; implementeren en toepassen op concrete Nederlandse vraagstellingen; schatten van onzekerheidsmarges en verzamelen/toepassen van informatie voor het verkleinen daarvan.
- MGB094: Statistiek verwijdering micro-organismen bij drinkwaterzuivering (E.G. Evers)  
Selectie van een zo klein mogelijk aantal statistische methodieken ter berekening van de eliminatie van micro-organismen in de drinkwaterzuivering, op grond van zowel theoretische als praktische overwegingen; van belang zijn zowel puntschatting als onzekerheid.
- 734301IB: TAPWAT (zuiveringsmodel) (J.F.M. Versteegh)  
Definitie eindproduct TAPWAT: een werkend model dat bestaat uit alle modules die een uitgebreide oppervlaktewaterzuivering kunnen beschrijven voor een aantal gidsparameters.

## Bijlage 2. MGB-Rapporten en –publicaties m.b.t. modellering

MAP 257851: *Blootstellingsmodellering zoönosenverwekkers in de dierlijke productie-keten*

MGB054:

Evers EG, Nauta MJ. Estimation of the prevalence of Salmonella infected animals in poultry flocks and implications for logistic slaughtering. In: (Goossens L.H.J., ed.) Risk Analysis: Facing the New Millennium, Proceedings 9th Annual Conference of the Society for Risk Analysis Europe, Rotterdam – The Netherlands, October 10-13, 1999, p. 772-775.

Henken AM, Havelaar AH, Van de Giessen AW, Teunis PFM, Nauta MJ. 1998 Risks of pathogens in meat and poultry causing human gastro-enteritis. In: Final Report of the World Congress on Meat and Poultry Inspection in the next century, The Netherlands. pp. 30-39.

Nauta M.J., Van der Giessen, A.W. and Henken, A.M. 1998 A model for the transmission of Salmonella in the poultry meat production chain. In: proceedings 4<sup>th</sup> world congress on foodborne pathogens and intoxications. Berlin June 7-12 June 1998 (*in press*)

Nauta, MJ [met bijdragen van AW van de Giessen, AM Henken, PFM Teunis en N Nagelkerke]. Modellering van de transmissie van *Salmonella* via pluimveevlees, van bedrijf tot consument: de stand van zaken. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven. 1998. Rapport 257851001.

Nauta, MJ, Van de Giessen AW, Henken AM. A model for evaluating intervention strategies to control *Salmonella* in the poultry meat production chain. submitted to Epidemiology and Infection.

Nauta, MJ, Van de Giessen, AW and Henken, AM 1997 A model describing the transmission of Salmonella contamination over subsequent stages of the poultry meat production chain. In: Proceedings of the world congress on food hygiene, Wageningen Press.

Van de Giessen, AW, Nauta, MJ, Notermans, SHW and Henken, AM 1997 Surveillance and intervention strategies for Salmonella in poultry: a modelling approach. In: Proceedings of the international Symposium Salmonella and Salmonellosis (eds. P. Coulin, J.M. Le Goux and G. Clement), Ploufragan, France, pp.613-618

Van Horne, PLM, Nauta, MJ and Van Middelkoop, JH. Economic evaluation of Salmonella reduction in the Netherlands In: Proceedings of XIV European symposium on the quality of poultry meat. Bologna 19-23 September 1999. World Poultry Science Association.

MGB066:

Ploeger H. Interne notitie modellering eierproductieketen. Januari 1998.

MGB071:

MGB081:

Nauta M.J. “Farm to Fork” exposure assessment: Modelling the process In: Proceedings 9<sup>th</sup> annual conference Risk Analysis: Facing the new millennium, Rotterdam – The Netherlands October 10 – 13, 1999, Goossens, L.H.J. ed. Delft University Press 1999 pp. 776-779.

Nauta M.J. Modelling bacterial growth in quantitative risk assessment In: Proceedings Food Micro 1999, Tuijelaars et al. eds. Veldhoven, 13-17 september 1999

Nauta M.J. Separation of Uncertainty and Variability in Quantitative Microbial Risk Assessment Models. submitted.

MGB108:

ad hoc:

Nauta MJ, Van der Giessen JWB. Human exposure to *Mycobacterium paratuberculosis* via pasteurized milk: a modelling approach. *Veterinary Record* 1998;143:293-296.

Nauta MJ, Van der Giessen JWB. Risicoanalyse *Mycobacterium paratuberculosis* via rundvlees, na invoering van een bestrijdingsplan paratuberculose. Vertrouwelijke rapportage aan de VHI, juni 1998.

Nauta, MJ and Van der Giessen, JWB 1997. Human exposure to *Mycobacterium paratuberculosis* via pasteurized milk: A modelling approach In: Proceedings of the world congress on food hygiene, Wageningen Press.

MAP 284550: *Effectenmodellering van maag/darmpathogenen*

LWL135:

Havelaar AH, Teunis PFM. Effect modelling in quantitative microbiological risk assessment. In: Henken AM, Evers EG (eds): proceedings of the 11<sup>th</sup> Annual Meeting of the Dutch Society for Veterinary Epidemiology and Economics, Bilthoven, 9 december 1998, pp. 1-12.

Medema GJ, Teunis PFM, Havelaar AH, Haas CN. Assessment of the dose-response relationship of *Campylobacter jejuni*. *Int J Food Microbiol* 1996;30:101-111.

Teunis PFM, Infectious gastro-enteritis – opportunities for dose-response modelling. National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, 1997. Report no. 284550003.

Teunis PFM, Van der Heijden OG, Van der Giessen JWB, Havelaar AH. The dose-response relation in human volunteers for gastro-intestinal pathogens. National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, 1996b. Report no. 284550002.

LWL142:

Teunis P, Havelaar A, Vliegthart J, Roessink G. Risk assessment of *Campylobacter* spp. in shellfish: identifying the unknown. *Wat Sci Technol*, 1997b;35:29-34.

Teunis PFM, Havelaar AH, Vliegthart JS, Roessink GL. De kans op infectie en ziekte na het eten van schelpdieren, besmet met *Campylobacter lari*, een oriënterende studie. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, 1996a, Rapport nr. 2844550001.

MGB045:

Havelaar AH, De Wit MAS, Van Koningsveld R. Health burdens of gastro-intestinal infections: *Campylobacter jejuni*. Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment, report nr. 284550004, September 1999.

MGB053:

Garssen J, Havelaar A, Dufrenne J, Koedam M, Takumi K, Teunis P, Van Leusden F, Vos, S. Dose-response relations for gastro-intestinal pathogens in an animal model. National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, 1998. Report no. 284550005.

## MGB068:

Havelaar AH, De Hollander AEM, Teunis PFM, Evers EG, Van Kranen HJ, Versteegh JFM, Van Koten JEM, Slob W. Balancing the risks and benefits of drinking water disinfection: DALYs on the scale. Submitted for publication.

Havelaar AH, De Hollander G., Teunis E, Evers E, Versteegh A, Van Koten J, Slob W. Balancing the risks of drinking water disinfection: DALY's on the scale. Water Quality International 1998, 21-26 June 1998 – Vancouver, Canada. Conference preprint book 10: Health related water microbiology, pp. 2-9.

## MGB103:

Teunis PFM, Havelaar AH. *Cryptosporidium* in drinking water: evaluation of the ILSI/RSI quantitative risk assessment framework. National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, 1999. Report no. 284550006.

## MGB109:

## MGB112:

Teunis PFM, Evers EG, Slob W. Analysis of variable fractions resulting from microbial counts. Quantitative Microbiology 1999, 1, 63-88.

Teunis PFM, Nagelkerke NJD, Haas CN. Dose-response models for infectious gastroenteritis. Risk Analysis, accepted.

*MAP 149106: Kwantitatieve veiligheidsaspecten van voedselpathogenen*

## Algemeen:

De Nijs, M., Van Egmond, H.P., Nauta, M., Rombouts, F.M. and Notermans, S.H.W. 1998 Assessment of Human exposure to Fumonisin B1. Journal of Food Protection 61(7):879-884.

Nauta M.J. and Dufrenne, J. Variability in growth characteristics of different *E.coli* O157:H7 strains and its implications for predictive microbiology. Quantitative Microbiology (in press)

Notermans, S., Nauta M.J., Jansen, J., Jouve, J.L. and Mead, G.C. 1998 A risk analysis approach to evaluating food safety based on product surveillance. Food Control 9(4):217-223.

## MGB059:

*MAP 289202: Watermicrobiologie*

## Algemeen:

Medema GJ, Havelaar AH. Micro-organismen in water: een gezondheidsrisico. Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiene, Bilthoven, 1994, Rapport nr. 289202002.

Theunissen JJH, Nobel PJ, Heide van de R, Bruin de HAM, Veendendaal van D, Lodder WJ, Schijven JF, Medema GJ, Kooij van de D. Enterovirusconcentraties bij innamepunten voor de bereiding van drinkwater, 1998, RIVM rapport 289202 013

Versteegh JFM, Evers EG, Havelaar AH. Gezondheidsrisico's en normstelling voor huishoudwater. RIVM-rapport nr. 289202 019, Bilthoven, september 1997.

## LWL115:

Medema GJ, Schijven JF, Modelling the discharge of *Cryptosporidium* and *Giardia* by domestic sewage and their dispersion in surface water. 1999; submitted

- Milieu Balans 95, Achtergronden, RIVM, pp. 208 – 211.
- Milieu Balans 95, RIVM, p. 66.
- Milieu Balans 96, Achtergronden, RIVM, pp. 205 – 207.
- Milieu Balans 96, RIVM, p. 91.
- Milieu Balans 97, Achtergronden, RIVM, p. 189.
- Milieu Balans 97, RIVM, p. 97.
- Nationale Milieu Verkenningen 4 (1997-2020), Achtergronden, RIVM p. 277 – 280.
- Nationale Milieu Verkenningen 4 (1997-2020), RIVM p. 155.
- Schijven JF, Annema JA, Nijs ACM de, Theunissen JJH, Medema GJ. Enterovirussen in het oppervlaktewater in Nederland - Emissie en verspreiding berekend met PROMISE en WATNAT - Pilotstudie. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, Bilthoven 1995; Rapport nr. 289202006.
- Schijven JF, Medema GJ, de Nijs ACM, Elzenga JG. Emissie en verspreiding van *Cryptosporidium*, *Giardia* en enterovirussen via huishoudelijk afvalwater. . Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven 1996; Rapport nr. 2892020014.
- MGB057:
- Evers EG. Basisinformatie modellering emissie pathogenen via mest. Briefrapport dd. 25 maart 1998.
- MGB058:
- Schijven JF, Bruin de HAM, Engels GB, Leenen EJTM, Emissie van *Cryptosporidium* en *Giardia* door landbouwhuisdieren, 1999, RIVM-rapport 289202 023.
- Schijven JF, Medema GJ, Modelling the emission and dispersion of *Cryptosporidium*, *Giardia* and enteroviruses by discharge of domestic wastewater into surface waters in The Netherlands. IAWQ Parijs 1999.
- Schijven JF, Rijs GBJ, Medema GJ, Hoogenboezem W, Gille L. The relative contributions of sources on the environmental load of *Cryptosporidium* and *Giardia* in the Netherlands. IAWQ Parijs, 1999.
- MGB126:
- Hoogenboezem W, Schijven JF, Nobel PJ, Bergsma J. De verwijdering van bacteriofagen tijdens duinpassage, H2O, 1999; 22: 29-31.
- Peters J, Schijven JF, Hoogenboezem W, Baar van MJC, Bergsma J, Nobel PJ, Stakelbeel A, Vogelaar AJ. Fate of pathogens and consequences for the design of artificial recharge systems. Deutsch-Niederländischer workshop Künstliche Grundwasseranreicherung, Schwerte (D), 1997.
- Schijven JF, Medema GJ, Vogelaar AJ, Hassanizadeh SM, removal of bacteriophages MS2 and PRD1, spores of *Clostridium bifermentans* and *E.coli* by deep well injection, 1999, submitted.
- Schijven JF, Medema GJ, Vogelaar AJ, Hassanizadeh SM, removal of bacteriophages MS2 and PRD1, spores of *Clostridium bifermentans* and *E.coli* by deep well injection, 1999, AGU San Francisco 1999.
- Schijven JF, Hassanizadeh SM, Dowd SE, Pillai SD, Modeling virus adsorption in batch and column experiments, 1999, submitted for publication in Quant Microbiol .
- Schijven JF, Hassanizadeh SM, Removal of viruses by soil passage: overview of modeling, processes and parameters, 1999, accepted for publication in Crit Rev Environ Sci Tech.



- Schijven JF, Hoogenboezem W, Hassanizadeh SM, Peters JH, Modelling removal of bacteriophages MS2 and PRD1 by dune recharge at Castricum, Netherlands. *Water Resources Research*, 1999; 35: 1101-1111.
- Schijven JF, Hoogenboezem W, Nobel PJ, Medema GJ, Stakelbeek A, Reduction of FRNA-bacteriophages and faecal indicator bacteria by dune infiltration and estimation of sticking efficiencies, *Water Science and Technology* 1998; 38: 127-131.
- Schijven JF, Rietveld LC. How do field observations compare with models of microbial removal, The Groundwater Foundation's 12<sup>th</sup> Annual Fall Symposium, Boston USA, 1996.

*MAP 734301: Kwaliteitsdoelstellingen drinkwater*

Algemeen:

- Jonker N, Puijenbroek PJTM van, Lips F, Schijven JF, Versteegh JFM, Oppervlaktewater als bron voor drinkwater: regionale oppervlaktewateren, 1999, RIVM Rapport: 703717005
- Jonker N, Versteegh JFM, Schijven JF, Gaalen FW van. Oppervlaktewater als bron voor drinkwater: prognose van de gezondheidsrisico's,. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, Bilthoven 1997; Rapport nr. 734301015.
- Mons MN, Verweij W, Nijs de ACM, Schijven JF, Medema GJ, Versteegh JFM. Oppervlaktewater als bron voor drinkwater: diagnose van de gezondheidsrisico's. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, Bilthoven 1996; Rapport nr. 734301013.

LWL098:

- Havelaar AH, Teunis PFM, Medema GJ. Risk assessment of waterborne pathogens. *Proceedings Symposium Waterborne pathogens, 22-25 May 1995, in press.*
- Havelaar AH. Emerging microbiological concerns in drinking water quality. In: *Drinking Water Research 2000*. London: Drinking Water Inspectorate, 1998.
- Havelaar AH. Microbial hazards in drinking water. *Wat Sci Technol*, submitted.
- Havelaar AH. Risk assessment of pathogenic micro-organisms in water: a proposal. *Wat Sci Technol*, submitted.
- Teunis PFM, Havelaar AH, Medema GJ. A literature survey on the assessment of microbiological risk for drinking water. Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiene, Bilthoven, 1994, Rapport nr. 734301006.
- Teunis PFM, Havelaar AH, Medema GJ. Assessment of the risk of infection by *Cryptosporidium* via drinking water. Bilthoven: RIVM Annual Scientific Report 1995, 35-38.
- Teunis PFM, Medema GJ, Kruidenier L, Havelaar AH. Assessment of the risk of infection by *Cryptosporidium* or *Giardia* in drinking water from a surface water source. *Water Res.* 1997a;31:1333-1346.

MGB094:

- Evers EG, Groennou JTh. Berekening van de verwijdering van micro-organismen bij de bereiding van drinkwater. RIVM-rapport nr. 734301 016, Bilthoven, juni 1999.

734301 IB

- Gaalen FW, Kragt FJ, Schijven JF Ontwerpstructuur van TAPWAT, LWD-99-01, 1999.
- Kragt FJ, Gaalen van FW, Rietveld LC, Schijven JF. Definitiestudie Zuiveringsmodel Drinkwater. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, Bilthoven 1996; Rapport nr. 734301011.

## Bijlage 3. Verzendlijst

1	Directeur-Generaal RIVM
2	Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
3	prof.dr.ir D. Kromhout, Directeur Sector Volksgezondheidsonderzoek
4	dr.ir. G.J. de Mik, Directeur Sector Stoffen en Risico's
5	prof.ir. N.D. van Egmond, Directeur Sector Milieuonderzoek
6	ir. F. Langeweg, Directeur Sector Milieuonderzoek
7	dr. ir. A.M. Henken, hoofd MGB
8	dr. ir. B.P.M. Bloemberg, hoofd IMA
9	dr. J. Kool, hoofd CIE
10	dr. T.G. Kimman, hoofd LIO
11	dr. J.G. Loeber, hoofd LIS
12	dr.ir. J.C. Seidell, hoofd CZE
13	prof.dr. G. van den Bosch, hoofd CZO
14	dr. D. Ruwaard, hoofd VTV
15	dr.ir. E. Lebret, hoofd LBM
16	dr. A. Opperhuizen, hoofd LEO
17	dr. W.H. Könemann, hoofd CSR
18	ir. A.H.M. Bresser, hoofd LWD
19	ir. R. van den Berg, hoofd LBG
20-39	Onderzoekers MGB
40-49	Leden SOM
50-69	Leden IMO
70	mw ir. J.F.M. Versteegh, LWD
71	dr. M.E.E. Kretschmar, CIE
72	dr.ir. Enne de Boer, Inspectie W&V
73	drs. J.T. Jansen, Inspectie W&V
74	dr. J. Nieuwenhuis, Inspectie W&V
75	dr. W. de Leeuw, Inspectie W&V
76	dr. U. Vecht, Inspectie W&V
77	dr. D. Groothuis, Inspectie W&V
78	drs. M.J.M. van den Broek, Inspectie W&V
79	Hoofd Accountsectie Food, Inspectie W&V
80	Hoofd Accountsectie Veterinair, Inspectie W&V
81-85	Auteurs
86	SBD/Voorlichting & Public Relations
87	Bureau Rapportenregistratie
88	Bibliotheek RIVM
89-103	Bureau Rapportenbeheer
104-109	Reserve exemplaren