



Universiteit
Utrecht

Diergeneeskunde



Rapportage van de werkgroep “Preventie van efficiënte transmissie van zoönotische ziektekiemen tussen veehouderijbedrijven”

Dr. Thomas Hagens¹ | Prof. Dr. Mart C.M. de Jong¹ | Prof. Dr. Ir. Gerdien van Schaik^{2, 3} | Dr. Egil Fischer³ | Prof. Dr. Marc Bonten⁴ |
Prof. Dr. Marion Koopmans⁵ | Dr. Don Klينenberg⁶ | Prof. Dr. Mirjam Kretzschmar^{4, 6} | Prof. Dr. Wim van der Poel¹ |
Prof. Dr. Lidwien Smit³ | Prof. Dr. Arjan Stegeman³ | Prof. Dr. Ir. Dick Heederik³ (voorzitter)

MINISTERIE LNV PROJECT KENMERK 202112101 | UTRECHT, 10 OKTOBER 2022

Rapportage van de werkgroep “Preventie van efficiënte transmissie van zoönotische ziektekiemen tussen veehouderijbedrijven”: beantwoording van vragen vanuit het Ministerie LNV

Dr. Thomas Hagens¹, Prof.Dr. Ir. Mart C.M. de Jong¹, Prof. Dr. Ir. Gerdien van Schaik^{2, 3}, Dr. Egil Fischer³, Prof. Dr. Marc Bonten⁴, Prof. Dr. Marion Koopmans⁵, Dr. Don Klinkenberg⁶, Prof. Dr. Mirjam Kretzschmar^{4, 6}, Prof. Dr. Wim van der Poel¹, Prof. Dr. Ir. Lidwien Smit³, Prof. Dr. Arjan Stegeman³, Prof. Dr. Ir. Dick Heederik³ (voorzitter)

¹ Wageningen Universiteit en Research, Wageningen

² Royal Gezondheidsdienst Dieren, Deventer

³ Universiteit Utrecht, Utrecht

⁴ Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

⁵ Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

⁶ Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven

Ministerie LNV project kenmerk 202112101

Utrecht, 10 oktober 2022

Verklarende woorden-/afkortingenlijst

| | |
|---------------------|---|
| AVP | Afrikaanse varkenspest is een besmettelijke virusziekte bij gedomesticeerde varkens en andere varkensachtigen |
| BVDV | Boviene virale diarree virus, veroorzaakt ziekte bij kalveren en koeien (runderen) |
| Epizoötie | epidemie onder dieren |
| HPAI | Hoog pathogene Aviaire influenza (hoog pathogene vogelgriep), veroorzaakt door een virus |
| IBR | infectieuze Boviene Herpesvirus type 1, leidt tot koeiengriep bij rundvee |
| KVP | Klassieke varkenspest, een virusziekte bij varkens |
| R _H | reproductiegetal tussen bedrijven (H is de afkorting van 'herd' of kudde op een bedrijf) dat aangeeft hoeveel andere bedrijven door een besmet bedrijf gemiddeld besmet kunnen worden |
| Kernel | of tussen-bedrijfskernel, een statistisch model waarmee de relatie tussen afstand van een besmette veehouderij en een niet besmette veehouderij en de kans op besmetting wordt beschreven |
| MKZ | Mond-en-klauwzeer veroorzaakt door het MKZ virus |
| Pathogeen | Een micro-organisme, virus of biologisch deeltje, dat een infectieziekte kan veroorzaken |
| Schmallenberg virus | Een virus dat ziekte en geboortefwijkingen veroorzaakt bij runderen, schapen en geiten |
| Transmissie | het overbrengen van een infectieziekte van een besmet individu/dier naar een vatbaar individu/dier |
| Zoönosen | infectieziekten die van dier op mens kunnen overgaan |

Inhoudsopgave

| | |
|--|----|
| Samenvatting | 5 |
| Aanleiding | 5 |
| Werkwijze..... | 5 |
| Mogelijke prioritaire pathogenen | 6 |
| Maat voor verspreiding tussen bedrijven | 6 |
| Beperkingen | 7 |
| Uitgangspunten..... | 7 |
| Vooruitblik..... | 7 |
| Onzekerheden | 8 |
| Conclusies en aanbevelingen | 8 |
| Inleiding..... | 10 |
| Werkwijze van de werkgroep..... | 11 |
| Beantwoording van de vragen | 12 |
| Relevante zoönosen (vraag 1) | 12 |
| Verspreidingsmechanismen (vraag 2)..... | 14 |
| Tussen-bedrijfstransmissie; berekening, interpretatie, kenmerken (vraag 3)..... | 14 |
| Factoren die R_H beïnvloeden (vraag 4)..... | 18 |
| Gebiedsanalyse van de tussen-bedrijfstransmissie (vraag 5) | 19 |
| Slotbeschouwing | 29 |
| Wanneer is de R_H wel en niet bruikbaar in relatie tot bedrijfsdichtheid?..... | 29 |
| Moleculaire technieken voor typering en kwantificering van micro-organismen | 29 |
| Verminderen van tussen-bedrijfstransmissie | 31 |
| Tijdens uitbraken te verzamelen gegevens..... | 31 |
| Ten slotte; de transitie van de Nederlandse veehouderij | 32 |
| Bijdragen van de auteurs | 34 |
| Dankwoord..... | 34 |
| Referenties | 35 |
| Bijlage 1. Leden van de werkgroep en affiliatie | 37 |
| Bijlage 2. Vragen van het Ministerie van LNV | 38 |
| Bijlage 3. Vergelijking HPAI 2003 en 2022..... | 39 |
| Bijlage 4. Buitenlandse kernel-studies | 42 |
| Bijlage 5. Monitoringsgegevens van Boviene Herpesvirus type 1 en Boviene virale diarree virus..... | 43 |

Samenvatting

Aanleiding

In juli 2021 is het rapport “Zoönosen in het vizier” verschenen in opdracht van de Ministers van Medische Zorg en Sport en van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, om advies uit te brengen over (maatregelen tegen) het ontstaan, de verspreiding en de ernst van zoönosen; infectieziekten die van dier op mens kunnen overgaan. In de rapportage wordt voor zoönosen in de veehouderij veel belang gehecht aan de kans op introductie van een zoönotische pathogeen, maar ook op efficiënte overdracht van zoönotisch pathogenen door tussen-bedrijfstransmissie. In geval van efficiënte transmissie worden in een getroffen gebied na introductie van een tot dan exotisch pathogeen veel bedrijven besmet, wat bestrijding kan bemoeilijken en kan leiden tot een evenredige verhoging van de aantallen blootgestelde mensen op de getroffen bedrijven en potentieel ook mensen die in de nabije omgeving van die bedrijven wonen of vertoeven.

Efficiënte overdracht is gedefinieerd als de situatie waarin een enkel bedrijf gemiddeld meer dan één ander bedrijf infecteert. Analoot aan de inmiddels breed bekende R_0 , of reproductieratio tussen mensen, wordt de tussen-bedrijfstransmissie weergegeven door de reproductieratio tussen bedrijven, de R_H , waarbij H de afkorting is van ‘herd’ of kudde. De R_H -waarde geeft het resulterende risico weer op verdere verspreiding ten gevolge van alle relevante transmissieroutes (door dieren, door overdracht door mensen, via de lucht, etc.) zonder dat de precieze bijdrage van deze verschillende transmissieroutes aan de verspreiding bekend hoeven te zijn. Bij een waarde van de R_H groter dan één is er sprake van efficiënte overdracht en dit kan resulteren in een epizoötie (epidemie onder dieren). Uitgangspunt van het rapport “Zoönosen in het vizier” is dat in elk gebied in Nederland het toepassen van de basismaatregelen zoals voorgeschreven door de EU voor bestrijdingsplichtige dierziekten zou moeten leiden tot een R_H kleiner dan één en daarmee tot uitdoven van de verspreiding tussen bedrijven. Indien dat niet het geval is, en naast het ruimen van het besmette bedrijf preventief ruimen van bedrijven in een straal rond het besmette bedrijf noodzakelijk is om de epizoötie te stoppen, dan is de dichtheid van bedrijven in zo een gebied te hoog.

Het Ministerie van LNV heeft naar aanleiding van het rapport “Zoönosen in het vizier” een aantal vragen gesteld, met nadruk op de tussen-bedrijfstransmissie. De gestelde vragen hadden betrekking op de mogelijke toekomstige oorzaken van zoönosen, verspreidingsmechanismen van zoönosen, precieze betekenis en berekening van de R_H -waarde, beschikbaarheid van R_H -waarden voor verschillende diersoort-pathogeen combinaties, en de rol van aanvullend onderzoek in de beantwoording van vragen over deze onderdelen.

Werkwijze

De gestelde vragen zijn door de werkgroep van deskundigen beantwoord op basis van de expertise, maar zonder volledig literatuuronderzoek. Vervolgens zijn aanvullend een aantal overwegingen gegeven die betrekking hebben op de beperkingen van de geldigheid van de antwoorden op de gestelde vragen. Daarnaast wordt kort ingegaan op recente kennisontwikkelingen die in de nabije toekomst nieuw perspectief zullen of kunnen bieden bij de beantwoording van de gestelde vragen en preventie en management van zoönotische uitbraken in een periode van transitie naar een duurzamere veehouderij.

Mogelijke prioritaire pathogenen

De werkgroep ziet geen mogelijkheid om aan te geven welke pathogenen prioritair zijn en in de toekomst tot zoönotische uitbraken met epizoötische proporties kunnen leiden. De werkgroep komt tot deze conclusie omdat zich afgelopen jaren meerdere dierziekten hebben voorgedaan die niet waren voorspeld. Denk daarbij aan de Q-koorts uitbraak tussen 2007 en 2009 bij geiten en de SARS-Cov-2 uitbraken bij nertsen in 2020. De werkgroep wil nog wijzen op prioriteringsdiscussies zoals die zijn geïnitieerd door de WHO en in Nederland in het kader van het EMZOO project hebben plaatsgevonden. Aan die lijsten kan de werkgroep weinig toevoegen, maar welk pathogeen op de lijst de volgende nieuw opkomende infectieziekte, een zogenaamde “*emerging infection*”, zal zijn is per definitie lastig te voorspellen.

Sinds 1997 hebben zich in Nederland volgens het rapport “Zoönosen in het vizier” negen epizoötiën met een grote impact voorgedaan. Voor zes van deze epizoötiën is de tussen-bedrijfstransmissie beschreven en drie bleken zoönotisch (hoog pathogene aviaire influenza bij pluimvee in 2003, Q-koorts bij schapen en geiten tussen 2007 en 2009 en SARS-CoV-2 bij nertsen in 2020). Voor Aviaire influenza en SARS-CoV-2 werden in Nederland vooral personen geïnfecteerd die beroepsmatig op de besmette bedrijven kwamen. Vanuit de werknemerspopulatie kan verdere verspreiding plaatsvinden, maar dat heeft zich slechts incidenteel voorgedaan. De Q-koorts epizoötie heeft tot grote aantallen Q-koorts gevallen bij omwonenden geleid, ondanks het feit dat er geen transmissie tussen mensen heeft plaatsgevonden. Verspreiding vanuit bedrijven in combinatie met een goede overleving van de bacterie in het milieu waren hiervoor verantwoordelijk. Hoewel zoönotische epizoötiën niet vaak voorkomen zijn de gevolgen potentieel groot, zeker als ze gepaard zouden gaan met verdere verspreiding in de humane populatie.

Nederland heeft een goed functionerend nationaal surveillanceprogramma voor dierziekten en een nationale zoönosestructuur, maar niet alle bekende zoönosen worden momenteel gemonitord bij dieren. In deze context kan nog opgemerkt worden dat het ontwikkelen van methoden voor vroegtijdig herkennen van mogelijke nieuwe dreigingen een groot internationaal onderzoeksveld is, waarin wordt gezocht naar methoden om flexibeler en risico gestuurde surveillance in te richten als kwaliteit verbeterende elementen.

Maat voor verspreiding tussen bedrijven

Een veelgebruikte en robuuste manier om de R_H , als maat voor de tussen-bedrijfstransmissie, te bepalen is door middel van zogeheten transmissiekernels. Deze kernels beschrijven de kans op besmetting van een vatbaar bedrijf door een infectieus bedrijf als functie van de afstand tussen beide bedrijven. Door al die kansen in de ruimte en tijd op te tellen kan voor elk bedrijf een waarde van R_H worden geschat en deze waarden kunnen op kaarten worden weergegeven. Daarmee kunnen risicogebieden worden geïdentificeerd, namelijk die gebieden waar R_H hoger is dan één. Ook het effect van andere factoren zoals diersoort en bedrijfsgrootte op R_H kan in deze benadering meegenomen worden, mits er voldoende informatie is over deze factoren. Voor elk van de zes hierboven genoemde epizoötiën zijn kernels vastgesteld en deze zijn in dit rapport beoordeeld. Het gaat in alle gevallen om pathogenen die goed aan de diersoort zijn aangepast en daardoor in afwezigheid van effectieve controle maatregelen goed kunnen verspreiden binnen de diersoort. In hoeverre deze kernels voorspellend zijn voor andere zoönotische pathogenen hangt af van factoren zoals de mate waarin die pathogenen aan de diersoort zijn geadapteerd, de resistentie van de pathogenen in het milieu, de effectiviteit van bio-veiligheidsmaatregelen, en dergelijke. Dit impliceert dat voorspellingen voor andere zoönotische pathogenen dan die waarop de kernels zijn

gebaseerd altijd met onzekerheden gepaard zullen gaan totdat voor deze pathogenen zelf kernels beschikbaar komen.

Beperkingen

Bij het interpreteren van R_H -waarden moet de context waarin deze waarde zijn vastgesteld worden meegenomen bij de interpretatie. Met name de getroffen maatregelen moeten expliciet in ogenschouw worden genomen. In afwezigheid van bestrijdingsmaatregelen zal R_H in het algemeen hoger zijn dan één, immers, normale bewegingen van dieren tussen bedrijven zijn toegestaan en dit draagt bij aan vergroting van het infectierisico. Als sprake is van een uitbraak met een bestrijdingsplichtig pathogeen geldt in veel gevallen EU regelgeving, waaronder bijvoorbeeld het ruimen van besmette bedrijven en vervoersbeperkingen. Hierdoor wordt verspreiding normaal gesproken beperkt en dit leidt tot lagere R_H waarden in vergelijking met situaties waarin geen maatregelen zijn genomen. Alleen als de R_H -waarde lager dan één is, zal de infectie uitdoven. Bij vector overgedragen aandoeningen is R_H niet alleen afhankelijk van de dichtheid van bedrijven, maar ook van het voorkomen van de vectoren op de bedrijven, wat de relatie tussen R_H en de bedrijfsdichtheid compliceert in vergelijking met een direct overgedragen infectie. Hetzelfde geldt voor pathogenen die een tussen gastheer (andere diersoort of mens) hebben waarin het pathogeen ook actief kan vermenigvuldigen.

Uitgangspunten

Ondanks de beperkingen geven R_H -waarden een bewezen nuttig inzicht in het risico op verspreiding van infectieziekten tussen veehouderijen en kunnen een indruk geven waar zich potentieel risicovolle gebieden bevinden op basis van de ruimtelijke concentratie van bedrijven en bedrijfsgrootte. Tegenwoordig beschikbare moleculaire technieken om kiemen te karakteriseren kunnen potentieel behulpzaam zijn bij het onderscheiden van nieuwe introducties, vanuit bijvoorbeeld wilde dieren of mensen (antropo-zoönose), en verspreiding tussen bedrijven. In dit rapport volgen we het uitgangspunt van het rapport “Zoönosen in het vizier” dat in elk gebied in Nederland een geval van een epizoötie door een zoönose verspreiding tussen bedrijven moet uitdoven door maatregelen zoals het ruimen van besmette bedrijven en vervoersbeperkingen, maar zonder (preventief) ruimen van bedrijven in de nabije omgeving van besmette bedrijven. Preventief ruimen wordt vermeden om op die manier geen gezonde dieren te hoeven ruimen en de ruimingscapaciteit op voldoende hoog niveau te houden. Aan de voorwaarde dat een epizoötie uitdooft door de genoemde set van maatregelen kan worden voldaan als de R_H -waarde kleiner is dan één. Dit impliceert dat informatie over tussen bedrijfstransmissie en de bijbehorende informatie over R_H -waarden die onder deze omstandigheden zijn verzameld ook voor een gebiedsanalyse kunnen worden gebruikt om risicogebieden te identificeren.

Vooruitblik

Zoals aangegeven zijn voor zes epizoötieën in Nederland transmissiekernels vastgesteld. Voor Q-koorts geldt dat de kernel hoofdzakelijk betrekking heeft op de situatie zonder controle maatregelen en is extrapolatie naar de huidige situatie, waarin bijvoorbeeld wordt gevaccineerd, niet zinvol. De nertsenhoudery is gestopt en analyses voor SARS-Cov-2 en nertsen zijn daarom niet relevant meer. Voor blauwtong ontbreken gegevens over de vectordichtheden hetgeen generalisatie en toepassing in een gebiedsanalyse bemoeilijkt. Alle andere kernels hebben betrekking op de omstandigheden waarin maatregelen zijn genomen om verspreiding te beperken en kunnen daarom voor een

gebiedsanalyse worden gebruikt. Echter, alleen voor Klassieke Varkenspest en Hoog Pathogene vogelgriep zijn de kernels in onderzoek geëxtrapoleerd naar de huidige situatie van bedrijfsdichtheid en bedrijfsgrootte in Nederland (bij respectievelijk varkens en pluimvee).

Op R_H gebaseerde risicokaarten voor vogelgriep geven aan dat in de Gelderse vallei een gebied is waar de dichtheid van bedrijven zo hoog is dat het ruimen van alleen besmette bedrijven mogelijk onvoldoende is om een epizoötie uit te doven. Echter, het betreffende gebied is duidelijk kleiner dan in 2003, wat in de gebruikte modelberekening vooral het gevolg is van de afname van het aantal bedrijven (en de daarmee gepaard gaande toename van de afstand tussen bedrijven). Het patroon van uitbraken van het afgelopen jaar blijkt in overeenstemming met deze risicokaart; tussen-bedrijfstransmissie is hoogstwaarschijnlijk, maar dankzij tijdig het preventief ruimen is de verspreiding in het hoog-risicogebied in de Gelderse Vallei veel beperkter dan in 2003.

Voor varkens geldt dat gebaseerd op de kernel van Klassieke Varkenspest uit 1997 momenteel enkele gebieden bestaan met een R_H groter dan één in het zuidoosten van Nederland en een klein gebied in het oosten van Nederland. Deze risico gebieden zijn nu ook kleiner dan in 1997. Voor varkens was validatie met recente epidemische gegevens niet mogelijk en als gevolg hiervan zijn de onzekerheden duidelijk groter dan bij pluimvee. Een validatie wordt hier wel aanbevolen, bijvoorbeeld met gegevens uit lopende en toekomstige diergezondheidsprogramma's betreffende "*Porcine Respiratory and Reproductive Syndrome virus*" en varkensinfluenza.

Voor mond-en-klauwzeer bij runderen heeft een extrapolatie van de 2001 epizoötie naar de huidige situatie (nog) niet plaatsgevonden, maar is in principe wel mogelijk. Indien een gebiedsanalyse wordt uitgevoerd voor mond-en-klauwzeer dan is het wenselijk te onderzoeken of validatie mogelijk is, bijvoorbeeld met gegevens die beschikbaar zijn voor het Boviene virale diarree virus en het Infectieuze Boviene Herpesvirus.

Onzekerheden

Tot nu toe afgeleide modellen om de R_H waarde te berekenen bevatten vaak alleen de afstand tussen bedrijven en de bedrijfsgrootte en gaan er vanuit dat alle verdere veranderingen die hebben plaatsgevonden sinds de afleiding van de transmissiekernel, ook veranderingen in kenmerken van geïntroduceerde pathogenen, geen verandering teweeg brengen in het netto effect van de al in het model opgenomen factoren. Dit is het gevolg van het feit dat informatie over andere potentieel relevante factoren niet beschikbaar was ten tijde van het onderzoek dat gebruikt is om de R_H -waarde af te leiden. In het algemeen kan worden gesteld dat onderliggende transmissiemechanismen en het effect van preventieve maatregelen op bedrijfsniveau vaak niet bekend zijn en dus ook niet kunnen worden meegenomen in voorspellende modellen. Gedacht moet worden aan factoren als bioveiligheid en, indien transmissie via de lucht relevant is, emissie van deeltjes door veehouderijen.

Conclusies en aanbevelingen

Als we er van uitgaan dat de tussenbedrijfstransmissie van vogelgriep en varkenspest virus, als goed aan de soort geadapteerde pathogenen, een goede voorspeller zijn van de verspreiding van een zoönotische infectie tussen bedrijven en het oogmerk is om dergelijke infecties in te kunnen dammen met het ruimen van alleen besmette bedrijven (dus zonder preventief ruimen), dan is de dichtheid van pluimveebedrijven te hoog in een deel van de Gelderse Vallei en is de dichtheid van varkensbedrijven te hoog in delen van zuidoost Nederland en in een beperkter gebied in het oosten van Nederland. Bij pluimvee lijkt deze conclusie vrij robuust gezien recente bevindingen, bij varkens

zijn recente gegevens voor validatie niet voorhanden en is sprake van grotere onzekerheden. Voor runderen is een vergelijkbare gebiedsanalyse niet uitgevoerd, maar in principe wel mogelijk. Aanbevolen wordt om de beschikbare of nieuwe gebiedsanalyses waar mogelijk te valideren om de onzekerheden waar mogelijk te verkleinen.

Het blijft belangrijk om tijdens toekomstige uitbraken van dierziekten zoveel mogelijk informatie te verzamelen over de precieze omstandigheden en over de bedrijven waar een bepaald pathogeen is gevonden. Op die manier kunnen modellen worden verbeterd en inzichten worden vergroot.

De komende transitie van de veehouderij is een complex proces waarin meerdere ontwikkelingen kunnen samenkomen, naast veranderingen in bedrijfsgrootte en -voering, geografische spreiding van bedrijven en dieraantallen. De effecten daarvan op de kans op introductie of verandering van het transmissierisico van zoönotische pathogenen en pathogenen die dierziekten veroorzaken zijn niet goed in te schatten. Daarom is het verstandig de ontwikkelingen in de veehouderij te begeleiden met onderzoek waarin risico's op zoönosen onderdeel zijn van een integrale evaluatie. Waar nodig kunnen deze risico's door gerichte interventies worden verkleind of gemitigeerd.

Inleiding

In juli 2021 is het rapport “Zoönosen in het vizier” verschenen in opdracht van de Ministers van Medische Zorg en Sport en van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit, om advies uit te brengen over (maatregelen tegen) het ontstaan, de verspreiding en de ernst van zoönosen. Zoönosen zijn infectieziekten die van dier op mens kunnen overgaan. De rapportage van deze expertgroep “Bekedam” richtte zich niet op antibioticaresistentie, zoönosen die via het voedsel worden overgedragen en de Nederlandse structuur voor bestrijding van zoönosen. De opdracht was beperkt tot de preventie van eerste besmettingen van mensen en de vroege fase van een zoönotische uitbraak met mens op mens besmettingen. Het rapport beschrijft een analyse op hoofdlijnen. Factoren die bijdragen aan zoönotische risico’s zijn uitgebreid beschreven en op hoofdlijnen beoordeeld. Het rapport laat hierdoor nog ruimte voor verschillende vervolgvragen en nadere uitwerking waaronder introductie van zoönosen, de stand van kennis en mogelijkheden voor snelle risicoschatting. Vanuit het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit is een aantal vragen gesteld over transmissie van zoönosen tussen bedrijven, met het doel deze te laten beantwoorden door een werkgroep van deskundigen.

De expertgroep “Bekedam” heeft meerdere adviezen geformuleerd in de rapportage.[1] Een belangrijk advies was gericht op het beperken van de efficiënte overdracht van zoönotische ziektekiemen tussen veehouderijbedrijven. Efficiënte overdracht is gedefinieerd als de situatie waarin een enkel bedrijf gemiddeld meer dan één ander bedrijf infecteert. Analoog aan de inmiddels breed bekende R_0 , of reproductieratio tussen mensen, wordt de tussen-bedrijfstransmissie weergegeven door de reproductieratio tussen bedrijven, de R_H , waarbij H de afkorting is van ‘herd’, ‘kudde’, of de in Nederland gangbare term ‘koppel’. Bij een waarde van de R_H groter dan één is er sprake van efficiënte overdracht en dit kan resulteren in een grote uitbraak of epizoötie (epidemie onder dieren). In een getroffen gebied worden dan veel bedrijven besmet en dat leidt tot een evenredige verhoging van de blootstelling van mensen op de getroffen bedrijven en potentieel ook mensen die in de nabije omgeving van die bedrijven wonen of vertoeven. Om het potentieel voor de verspreiding van pandemische virussen in de veehouderij te verminderen zou volgens “Bekedam” de veehouderij zo georganiseerd moeten zijn dat bij het toepassen van maatregelen, waaraan Nederland gehouden is door internationale afspraken (zoals het opsporen en ruimen van besmette bedrijven en vervoersbeperkingen bij vogelgriep), de R_H snel onder de één komt. Met een R_H kleiner dan één wordt verspreiding van een pathogeen tegengegaan. Daarmee wordt ook het risico op blootstelling van mensen zoveel mogelijk beperkt. Het betreft vooral mensen die werken op besmette veehouderijen, inclusief erf betreders, die potentieel een bron van verdere verspreiding kunnen zijn, naar dieren, maar in geval van zoönosen potentieel ook tussen mensen, maar het kan ook directe omwonenden betreffen wanneer pathogenen resistent zijn in het milieu of door de lucht verspreiden over grotere afstanden. Omdat het in bovengenoemde situatie gaat om omstandigheden waarin al beperkende maatregelen gelden, zoals vervoersbeperkingen, wordt als sleutel om de R_H te reduceren de dichtheid van veehouderijen en het aantal dieren op bedrijven genoemd in het rapport. De grootste impact ontstaat als één of meer van die eerste besmettingen op bedrijven naar spreiding in de algemene populatie leiden. Ook daarom moet het aantal zoönotische besmettingen zoveel mogelijk worden beperkt.

Bedrijfs grootte werd specifiek als risicofactor benoemd op bedrijven met een continue aanwas of geboorte van gevoelige dieren. Bedrijfs grootte beïnvloedt potentieel de kans dat zoönosen kunnen blijven circuleren op een bedrijf en speelt dus vooral een rol bij endemische zoönosen waarvoor geen bestrijdingsmaatregelen gelden (bijvoorbeeld varkensinfluenza), bij persistente infectieziekten, of

bij uitbraken door nieuwe pathogenen waar (nog) geen bestrijdingsprogramma voor is en ook niet *ad hoc* tot bestrijding wordt besloten.

De expertgroep Bekedam heeft specifiek voor de pluimveehouderij nog geadviseerd om de nieuwe vestiging van pluimveebedrijven in watervogelrijke gebieden te voorkomen om introductie van virus vanuit wilde vogelpopulaties tegen te gaan en te werken aan een reductie van het aantal bestaande bedrijven. Hierbij gaat het niet om de transmissie tussen bedrijven, maar transmissie van wilde vogels naar pluimvee.

Werkwijze van de werkgroep

Vooraf gericht op de boven beschreven aanbevelingen van de expertgroep “Bekedam” zijn aan deze werkgroep meerdere vragen gesteld over met name de tussen-bedrijfstransmissie. Deze vragen zijn opgesteld door het Ministerie van LNV en weergegeven in bijlage 2.

Het was uitdrukkelijk niet de bedoeling om de werkgroep van deskundigen een volledig dekkend literatuuronderzoek uit te laten voeren ter beantwoording van de vragen. De intentie was te putten uit ervaringen van deze deskundigen met dier-gerelateerde ziekte uitbraken. De verschillende deskundigen, veterinaire- en humaan-epidemiologen, wiskundigen, virologen, microbiologen, veterinairen en artsen zijn vanuit hun werkzaamheden eerder betrokken geweest bij de modellering van) verschillende (zoönotische) uitbraken, de preventie of beheersing daarvan of onderzoek naar het voorkomen van mogelijke zoönosen bij mensen. De samenstelling van de werkgroep is beschreven in bijlage 1.

De werkgroep heeft zich allereerst gebogen over de mogelijkheid een lijst van mogelijke prioritaire pathogenen op te stellen met zoönotisch potentieel uitgesplitst naar diersoort. De werkgroep heeft zich vervolgens gericht op het vaststellen voor welke pathogenen er zogenaamde transmissiekernels (infectiekans als functie van de afstand tot een eerder besmet bedrijf) zijn beschreven bij de verschillende diersoorten waaruit door de combinatie met de verdeling van bedrijven de R_H kan worden afgeleid. De werkgroep heeft zich hierbij niet beperkt tot zoönotische pathogenen, maar ook die specifieke dierpathogenen meegenomen die een goed beeld kunnen geven in de mate waarin een goed aan een diersoort geadapteerde pathogeen zich tussen bedrijven kan verspreiden. Vervolgens heeft de werkgroep besproken of voor nieuwe pathogeen-diersoort combinaties de bestaande transmissiekernels voor een beperkt aantal pathogenen behulpzaam kunnen zijn om een eerste risicoschatting te verkrijgen. Als laatste is door de werkgroep de kennis over transmissiekernels bekeken. Op basis van deze verschillende stappen zijn de door het Ministerie van LNV gestelde vragen beantwoord, maar niet altijd in de volgorde waarin de vragen zijn gesteld om de samenhang van het rapport geen geweld aan te doen. Afwijkingen van de volgorde worden aangegeven.

Na de beantwoording van de vragen wordt nog uitgebreider ingegaan op een aantal overwegingen bij de antwoorden. Deze overwegingen hebben betrekking op welk type zoönosen de beantwoorde vragen betrekking hebben en hiermee samenhangend in meer algemene zin, de beperkingen van de geldigheid van de antwoorden op de gestelde vragen. Daarnaast wordt kort ingegaan op recente kennisontwikkelingen die in de nabije toekomst nieuw perspectief zullen of kunnen bieden bij de beantwoording van de gestelde vragen en preventie en management van zoönotische uitbraken in een periode van transitie naar een duurzame veehouderij.

Beantwoording van de vragen

Relevante zoönosen (vraag 1)

Met welke nu bekende en voor Nederland relevante zoönosen zou bij opvolging van deze aanbevelingen rekening moeten worden gehouden? Gedacht wordt in eerste instantie, maar niet uitsluitend, aan rundvee, varkens, pluimvee en geiten. Maar SARS-CoV-2 heeft geleerd dat ook kleinere sectoren een rol kunnen spelen. De aanbevelingen richten zich echter op de bestaande veedichte gebieden met genoemde dierhouderijen.

In Nederland bestaat het EZIPS, dit is het *Emerging Zoonoses Information and Priority system*. Dit is met het *Emerging Zoonoses (EmZoo)* programma ontwikkeld met als doel om beleidsmakers en professionals werkzaam op het gebied van onderzoek naar zoönosen, risicoanalyse en risicomanagement te informeren.[2] EZIPS omvat momenteel een lijst met 86 geselecteerde zoönosen in een gegevensbestand met beschrijvende informatie over de verwekkers van deze zoönosen.[3] Het gegevensbestand omvat meerdere categorieën (taxonomie, ziekte bij mens en dier, reservoirs, transmissie en geografische verspreiding). Naast deze beschrijvende informatie, is er een prioriteringssysteem dat is gebaseerd op een analyse van verschillende epidemiologische criteria en weegfactoren. Gebruikers kunnen deze criteria veranderen voor eigen gebruik door het invoeren van andere epidemiologische gegevens of het aanpassen van de wegingsfactoren. De invoer wordt direct doorgerekend en zichtbaar gemaakt door een aanpassing van de geprioriteerde lijst op de website.

De werkgroep heeft geconcludeerd dat het niet mogelijk is om in aanvulling hierop nog een lijst met prioritaire zoönotische pathogenen binnen het gegeven tijdsbestek op te stellen die voldoende realiteitsgehalte zou hebben en zinvolle aanvullende informatie zou verschaffen. Een belangrijke overweging was daarbij dat recente onverwachte dierziektenuitbraken of epizoötieën door pathogenen werden veroorzaakt die niet eerder zijn voorspeld. Het eerste voorbeeld is het Schmallenberg virus, een tot dan toe onbekend orthobunya virus dat voor het eerst in 2011 is aangetoond bij runderen en kleine herkauwers in Duitsland en Nederland. De eerste verschijnselen zijn in augustus 2011 in de basismonitoring gesignaleerd waarna uit een studie in november-december 2011 bleek dat het virus op veel bedrijven gecirculeerd had. Omdat het om een nieuw virus ging was snel onderzoek nodig om de mogelijkheid van infectie van mensen uit te sluiten.[4] Coronavirussen staan niet op de EMZOO lijst en werden en worden daarmee feitelijk niet als risicovol gezien, hoewel ze op de WHO top 10 lijst prioritaire zoönosen staan. Daarmee illustreert ook de pandemie van het zoönotische SARS-CoV-2 die zich met name verspreidde tussen mensen, en in Nederland later ook onder nertsen, de beperkingen van prioritaire lijsten. Abrupte, zogenaamde 'host range switches' kunnen ervoor zorgen dat bekende pathogenen andere diersoorten infecteren. Als incidentele besmettingen vervolgens ook gaan leiden tot verspreiding binnen deze andere diersoorten ontstaan nieuwe reservoirs en verspreidingshaarden. Een voorbeeld hiervan is SARS-CoV-2 dat bijvoorbeeld eerst geen muizen infecteerde, maar tijdens de pandemie, na een host range switch wel,. Ook voor aviaire influenza geldt dat nu ook andere vogelsoorten (Grote sterns, ooievaars) worden getroffen dan andere jaren.

Als nieuwe pathogenen worden geconstateerd dan stelt de werkgroep voor om voor eerste risicoschattingen de nu beschikbare zogenaamde transmissiekernels te gebruiken op basis waarvan de tussen-bedrijfstransmissie is berekend en voor een nieuwe zoönose globaal kan worden ingeschat voor verschillende diersoorten (zie Tabel 1). In de tabel zijn voor zes pathogenen transmissiekernels beschreven van de in totaal negen dierziekten uitbraken in Nederland sinds 1997.[1] Drie van de zes

pathogenen die in het verleden tot uitbraken hebben geleid bleken zoönotisch. In twee gevallen ging het vooral om risico's voor werknemers die door hun beroep werden blootgesteld aan dieren en de dierpathogenen (aviaire influenza en SARS-CoV-2).[5, 6] In principe kan, als ook mens-mens transmissie optreedt bij een pathogeen, vanuit de werknemerspopulatie verdere verspreiding plaatsvinden. Voor aviaire influenza heeft dat zich in 2003 incidenteel voorgedaan.[7] Bij recentere uitbraken van hoog pathogene aviaire influenza zijn, voor zover bekend, geen infecties bij mensen geconstateerd. Echter wel bij andere zoogdieren bv vossen en zeehonden. De Q-koorts uitbraak heeft tot grote aantallen infecties en ziektegevallen geleid bij zowel beroepsmatig blootgestelden als bij omwonenden en dit heeft ook tot een transmissiekernel geleid die het risico op humane besmetting van omwonenden tot op grote afstand beschrijft.[8]

Met behulp van de tussen-bedrijfstransmissiekernels kan een inschatting worden gegeven van het potentiële risico dat de verspreiding tussen gehouden dieren op de bedrijven heeft voor dier en mens. Indien kennis aanwezig is over kenmerken waarvan het aannemelijk is dat ze een effect

Tabel 1. Dierpathogenen die uitbraken in Nederland hebben veroorzaakt en waarvoor transmissiekernels voor enkele diersoorten beschikbaar zijn.

| Uitbraak | Diersoorten | Virus/microorganisme | Zoönotisch | Transmissiekernels & R_H |
|--|----------------------------|--|------------|--|
| Klassieke Varkenspest 1997 | Varkens | Pestivirussen, familie Flaviviridae | Nee | [9] |
| Mond en klauwzeer 2001 | Runderen, schapen, varkens | Aphovirus, familie Picornaviridae | Nee | [10] |
| Hoog Pathogene Aviaire influenza (vogelgriep) 2003 | Pluimvee | Aviaire influenza virus (type A influenza virus) | Ja | [11, 12] |
| Q-koorts 2007-2010 | Schapen, geiten | <i>Coxiella burnetii</i> bacterie | Ja | [8] (tussen-bedrijfstransmissie en bedrijf-humane transmissie) |
| Blauwtong 2006 | Herkauwers | Orbivirus | Nee | [13, 14] |
| COVID-19 2020 | Nertsen | SARS-Cov 2-virus | Ja | [15] |

hebben op de tussen-bedrijfstransmissie (R_H), zoals de associatie tussen de dosis en respons, overleving in de omgeving, en hoogte van de pathogeenuitscheiding, dan kan door nieuwe pathogenen op deze kenmerken te vergelijken met een pathogeen waarvoor een transmissiekernel beschikbaar is, in eerste aanzet kwalitatief worden aangegeven of de tussen-bedrijfstransmissie naar verwachting vergelijkbaar, groter of kleiner zal zijn dan die van een pathogeen binnen deze diersoort waarvan wel een transmissiekernel bekend is. Dit geeft een inschatting van risico's op tussen-bedrijfstransmissie indien voor een pathogeen geen kwantitatieve informatie over de transmissie bekend is. Als zich introductie en verspreiding van zo een pathogeen voordoet, is het belangrijk dat gegevens worden verzameld die het mogelijk maken de onzekerheid van deze benadering te verminderen en een transmissiekernel te schatten voor het pathogeen zelf.

Verspreidingsmechanismen (vraag 2).

Zijn in het kader van deze aanbevelingen bekende verspreidingsmechanismes en epidemiologische gegevens van huidige bestrijdingsplichtige dierziekten zoals MKZ, HPAI en KVP, en uitbraken van zoönosen, zoals Q-koorts in geiten en SARS-CoV-2 in nertsen, een goede voorspeller voor het verloop van uitbraken (transmissie tussen bedrijven) van bij antwoord 1 genoemde zoönosen? Kan worden toegelicht waarom wel of niet?

Mogelijke verspreidingsmechanismen van infectieziekten zijn divers. Het betreft binnen en tussen bedrijven natuurlijk allereerst contact tussen dieren. Contact tussen dieren op het bedrijf, het transport en overbrengen van dieren van het ene naar het andere bedrijf, zijn belangrijke factoren voor transmissie. De wijze van uitscheiding van het pathogeen bepaalt mede welke vorm van contact tussen dieren het meest relevant is. Daarnaast kunnen vele andere factoren nog van belang zijn. Transmissie via wilde dieren en vectoren, via de mens, en via stof, via de lucht, mest, en omgeving (water, bodem), maar ook deeltjes gebonden aan transportmiddelen (gecontamineerde auto's of vrachtwagens), kunnen een rol spelen. Deze factoren kunnen weer verschillende vormen aannemen; bijvoorbeeld transmissie via de mens kan plaatsvinden via veehouders of familieleden of bezoekers van een veehouderij, maar ook via erfbetreders zoals dierenartsen en voerleveranciers. Vaak bestaat maar een beperkt inzicht in de relatieve bijdrage van de verschillende transmissieroutes aan de verspreiding van een zoönotische dierziekte. In de passages over factoren die de tussen-bedrijfstransmissie bepalen (antwoorden vraag 3) wordt hier uitgebreider op ingegaan. Ook wordt hier in het slotwoord nog verder op ingegaan met name op andere informatie dan die op basis van de tussen-bedrijfstransmissie tijdens uitbraken kan worden verkregen over verschillende transmissieroutes en bepalende factoren.

Dat relatief beperkte informatie beschikbaar is over bijdrages van verschillende transmissieroutes en verspreidingsmechanismen aan de verspreiding van een ziekte betekent ook dat voorspelling op basis van deze factoren maar beperkt mogelijk is en effecten van interventie maatregelen op tussen-bedrijfstransmissie niet altijd goed wiskundig kunnen worden beschreven op basis van informatie over eerdere uitbraken. Omdat de tussen-bedrijfstransmissie wordt bepaald door alle transmissieroutes en verspreidingsmechanismen te samen kan op basis van een kernel van de tussen-bedrijfstransmissie in principe globaal worden voorspeld hoe een nieuwe uitbraak van dezelfde dierziekte zal verlopen, onder andere gebruik makend van de R_H . Bij zulke voorspellende uitspraken horen noodzakelijkerwijs aannames, zoals de aanname dat pathogeen eigenschappen, interne- en externe bioveiligheid en transmissiemechanismen niet noemenswaardig verschillen ten opzichte van de situatie waaruit informatie over de tussen-bedrijfstransmissie is afgeleid (of preciezer: dat mogelijke verschillen in deze factoren geen netto extra effect hebben bovenop wel in het model opgenomen invloeden).

Tussen-bedrijfstransmissie; berekening, interpretatie, kenmerken (vraag 3).

Vraag 3 omvat feitelijk vragen naar alle bestaande kennis over tussen-bedrijfstransmissie en de factoren die daarop van invloed zijn, op grond van (model)analyses van epidemiologische gegevens voor besmettelijke dierziekten en zoönosen. Hieronder beschrijven we deze kennis, waarbij gaandeweg de deelvragen onder vraag 3 worden beantwoord. zij het - in verband met de logica en leesbaarheid van het betoog - niet altijd in de dezelfde volgorde als waarin ze gesteld zijn. Onderdelen van de antwoorden zijn onder latere paragrafen te vinden.

De volgende deelvragen worden beantwoord:

- a. Kunt u uitleggen wat de R_H waarde is en hoe deze berekend wordt?**

- b. De R_H waarde staat model voor zogenaamde 'buurtbesmettingen'. Kan dit begrip nader worden toegelicht?**
- c. Welke factoren beïnvloeden naast de afstand tussen bedrijven, aantal bedrijven in een regio en bedrijfsgrootte, de R_H -waarde nog meer?**
- d. Kan worden ingaan op de rol van bioveiligheid? Kan de voorgaande uitleg worden geïllustreerd aan de hand van de Nederlandse pluimveesector en hoogpathogene vogelgriep?**
- e. Is het met behulp van de informatie die beschikbaar is over de uitbraak van SARS-CoV-2 bij nertsen mogelijk een R_H -waarde te bepalen voor deze ziekte bij nertsen?**
- f. Kan daarbij worden ingaan op relevante factoren zoals bedrijfsgrootte, aantallen bedrijven in de regio, etc?**

De R_H waarde

Omdat het reproductiegetal R , in de gedaante van de zogenaamde R_H waarde, een belangrijke rol speelt in de kwantificering van transmissie tussen veehouderijen, lichten we deze toe. Het reproductiegetal R is – zoals bekend van COVID-19 – gedefinieerd als het verwachte aantal nieuwe infectiegevallen dat vanuit één typisch infectiegeval (gemiddeld over invloedfactoren die tussen individuele infectiegevallen kunnen verschillen, zoals leeftijd, immuniteit, contactstructuren) wordt veroorzaakt middels overdracht van de ziekteverwekker. Overdracht vindt plaats wanneer een ontvangend individu contact heeft met infectieus materiaal uitgescheiden door een infectieus individu en daardoor besmet raakt. Een ontvangend individu kan dus besmet worden door verblijf, gedurende enige tijd, in de directe nabijheid van een infectieus individu. Voor SARS-CoV-2, de verwekker van COVID-19, wordt 'minimaal 15 minuten binnen 1,5 meter' door de GGD als werkdefinitie van risicovol contact aangehouden bij de mens. Dat laat onverlet dat besmetting in sommige gevallen ook op grotere afstand kan plaatsvinden of vanuit een besmette omgeving als het infectieuze individu daar al weg is. Overdracht kan ook plaatsvinden door bijvoorbeeld infectieuze druppeltjes of deeltjes via de lucht of door infectieuze deeltjes op voorwerpen die verplaatst worden tussen dierverblijven. Alle routes tezamen dragen bij aan het reproductiegetal.

Voor landbouwhuisdieren is doorgaans vrij precies bekend waar ze zijn en waar ze waren, preciezer dan bij de mens. Landbouwhuisdieren op een veehouderij zijn vaak in nauw contact met elkaar, niet altijd of niet alleen vanwege een hoge dierdichtheid maar ook omdat landbouwhuisdieren meestal dieren zijn die in groepen leven (herkauwers, varkens en pluimvee) en dus ook binnen de stal elkaar opzoeken. Het houden van afstand tussen landbouwhuisdieren is vooral mogelijk door het instellen van vervoersbepalende maatregelen tussen veehouderijen (dieren niet verplaatsen tussen veehouderijen) zodat de dieren van verschillende veehouderijen op afstand van elkaar blijven. Vanwege de veel grotere afstanden tussen dieren van verschillende veehouderijen vergeleken met binnen een veehouderij is het zinvol om een reproductiegetal op 'tussen-veehouderijniveau' te berekenen. Dit is de ' R_H waarde': Het verwachte aantal nieuwe uitbraakbedrijven dat door overdracht vanuit één gemiddeld uitbraakbedrijf wordt veroorzaakt. De 'H' in ' R_H ' staat voor het engelse woord 'herd', of 'kudde' of 'koppel'. De ervaring laat zien dat ook als dieren niet meer verplaatst mogen worden tussen veehouderijen, nog steeds overdracht van dierziekten tussen die veehouderijen kan plaatsvinden ($R_H > 0$). Infectieus materiaal kan dus soms vanaf de ene veehouderij de andere bereiken via de omgeving, mogelijksterwijs door versleping door personen of voertuigen of andere dragers, door pathogene deeltjes (aerosol-verspreiding) gestuwd door de wind, of door een combinatie daarvan.

Het reproductiegetal R wordt meestal berekend voor een groep van individuen als geheel, zoals in het geval van de R voor COVID-19 in de Nederlandse bevolking. Op vergelijkbare wijze kan de R dus ook berekend worden voor een dierziekte in een groep van veehouderijen.[16] Echter, omdat veehouderijen niet gelijkmatig over ons land verdeeld zijn, kunnen grote regionale verschillen worden verwacht in de mate van overdracht. Daarom is het informatief om, in plaats van het besmettingsgetal voor een hele groep van veehouderijen te berekenen, een individueel R_H getal uit te rekenen voor elke individuele veehouderij. Dat R_H getal is het theoretisch verwachte aantal andere veehouderijen dat zou worden besmet door deze veehouderij, uiteraard onder de aanname dat op deze veehouderij zelf een uitbraak van de ziekteverwekker plaatsvindt. Door op elke veehouderijlocatie met een kleurenschaal aan te geven hoe hoog het besmettingsgetal is verkrijgen we een risicokaart, waarin de eventueel aanwezige gebieden te onderscheiden zijn waar veehouderijen met een R_H groter dan 1 gelegen zijn. Bedrijven met hogere R_H waarden zijn namelijk geclusterd in gebieden; dit komt doordat R_H in hoge mate wordt bepaald door de bedrijfsdichtheid in de omgeving van het bedrijf, en doordat de omgevingen van buurtbedrijven overlappen hebben die bedrijven voor een groot deel dezelfde bedrijfsdichtheid in hun omgeving. De R_H waarden hangen ook af van de bestrijdingsmaatregelen die zijn genomen. Wanneer het R_H getal voor alle veehouderijen kleiner is dan 1, zouden de genomen maatregelen voldoende zijn om verspreiding van de dierziekte tussen veehouderijen te laten uitdoven. Bij dit uitdoven raakt nog wel een aantal veehouderijen besmet tot het moment dat de overdracht geheel is uitgedoofd. In de praktijk kan daarom ook een lagere R_H grenswaarde worden nagestreefd, zoals $R_H < 0.8$ waarbij het verwachte aantal uitbraakbedrijven voordat overdracht uitdooft, beperkt blijft tot 5 of minder.

De transmissiekern als bouwsteen voor R_H

Met behulp van wiskundige transmissie-modellen zijn de gegevens voor epidemieën in Nederland en elders statistisch geanalyseerd. In deze statistische analyses worden de waarden van de parameters in de wiskundige transmissiemodellen bepaald (voor elke modelparameter de meest waarschijnlijke waarde plus de onzekerheid daarin). Omdat de precieze transmissieroutes en hoeveel deze elk bijdragen aan de infectieoverdracht tussen veehouderijen niet goed genoeg bekend zijn, richten de gebruikte modellen zich op een statistische beschrijving van de infectieoverdracht zonder hierin verschillende individuele transmissieroutes (via lucht, personen, voertuigen etc.) te onderscheiden. Dit is de beschrijving met een transmissiekern, een statistisch model waarin de relatie tussen afstand van een veehouderij tot een besmette veehouderij en kans op besmetting wordt beschreven. Deze transmissiekern is gedefinieerd als de gemiddelde kans (per dag of in totaal) op transmissie tussen een geïnfecteerde veehouderij en een nog vatbare veehouderij in afhankelijkheid van de afstand tussen deze twee veehouderijen, en eventueel in afhankelijkheid van enkele andere factoren zoals de bedrijfsgroottes en bedrijfstypen van de twee veehouderijen. Op deze wijze kunnen de wiskundige modellen, hoewel de overdracht tussen veehouderijen niet in detail begrepen wordt, toch inzicht geven: Is een bepaalde factor van invloed (hypothesetoetsing) en zo ja, wat is de grootte van de invloed (kwantificatie). Het R_H getal voor een veehouderij wordt in de modellen berekend met behulp van de transmissiekern, namelijk door eerst voor elke andere (omliggende) veehouderij uit te rekenen wat de verwachte kans is op overdracht daar naartoe, en vervolgens de kansen voor alle omliggende veehouderijen bij elkaar op te tellen. Voor die infectieuze dierziekten waarvan in het verleden epidemieën hebben plaatsgevonden in de Nederlandse veestapel, zijn transmissiekerns bepaald uit de gegevens van deze epidemieën. Voor een aantal dierziekte-epidemieën (epizoötieën) in het buitenland zijn ook transmissiekerns bepaald. Bij de Nederlandse epidemieën gaat het om de volgende, deels niet-zoönotische, dierziekten: Klassieke varkenspest (KVP; epidemie in varkens in 1997/1998), Mond- en Klauwzeer (MKZ; epidemie in rundvee en kleine herkauwers in 2001),

vogelgriep (hoog-pathogene aviaire influenza, HPAI; epidemie in pluimvee in 2003 (en 2022) en zoönotisch), Blauwtong (epidemie in schapen en rundvee in 2006 en 2007), Q-koorts (epidemie in melkgeiten in 2007-2010 en zoönotisch) en COVID-19 (epidemie in nertsen in 2020 en zoönotisch). Met behulp van de berekende transmissiekernels voor deze dierziekten is het in principe mogelijk om voor elke huidige veehouderij, op basis van onder meer de locatie van deze veehouderij en de locaties van alle andere (omliggende) veehouderijen, een voorspeld R_H getal uit te rekenen.

Interpretatie van kernel analyseresultaten

Tijdens de meeste van de genoemde epidemieën zijn beperkende maatregelen genomen op het vervoer van dieren tussen bedrijven. Vergelijking tussen transmissiekernels van verschillende epidemieën in binnen- en buitenland laat zien dat zulke maatregelen een duidelijke en kwantitatief zelfs ruwweg voorspelbare invloed op de transmissiekansen hebben, waarbij vooral de transmissiekansen tussen bedrijven die op relatief grote afstand van elkaar liggen, verlaagd worden.[17] Zo zijn de transmissiekernels zoals beschikbaar voor KVP, MKZ en HPAI in Nederland bepaald in de standaardsituatie dat de door de EU verplicht gestelde maatregelen worden genomen; naast vervoersbeperkende maatregelen bestaan deze uit o.a. ruiming van uitbraakbedrijven. Daarentegen is de transmissiekernel voor Q-koorts tussen geitenbedrijven in 2007-2010 juist weer representatief voor een situatie zonder beperkende maatregelen op het vervoer van dieren; dit is omdat zulke maatregelen in de eerste jaren van deze epidemie nog niet aan de orde waren.[18] Het scenario waarin geen vervoersbeperkende maatregelen worden genomen is extra relevant voor nieuwe zoönotische infecties omdat daarbij door onbekendheid met de infectie een hoger risico bestaat dat zulke maatregelen in een relatief late fase worden genomen van een epizootie, op een moment waarop mogelijk al substantiële verspreiding tussen veehouderijbedrijven heeft plaatsgevonden. Met zo een scenario zal dus rekening moeten worden gehouden met de extra transmissie die verwacht kan worden door diertransporten die voor pathogenen, waarvan transmissiekernels al eerder zijn beschreven, vaak betrekking hebben op een situatie met vervoersbeperkingen. Het Nederlandse monitoring en surveillance systeem is een *early warning system* dat potentieel nieuwe uitbraken opspoot in de verwachting dat verdere verspreiding beperkt blijft.

‘Buurtbesmettingen’

Als vervoer van landbouwhuisdieren tussen veehouderijen niet (meer) is toegestaan, kunnen veehouderijen elkaar alleen nog maar ‘indirect’ besmetten, bijvoorbeeld via voertuigen, via personen, via de omgeving. Hierbij is de verwachting dat de indirecte contacten gemiddeld over een kortere (tussen-bedrijfs)afstand plaatsvinden dan directe (diertransport)contacten. Voor de meerderheid van uitbraken in de grote epidemieën kon door tracingsteams geen contact met een bronbedrijf worden vastgesteld dat als meest waarschijnlijke besmettingsroute kon worden aangemerkt. In dat geval werd vaak de term ‘buurtbesmetting’ gehanteerd om aan te geven dat besmetting via een onbekend contact met een nabijgelegen bronbedrijf als meest waarschijnlijk werd beschouwd. Ook bij de SARS-CoV-2 op nertsen bedrijven speelde dit, zelfs over grotere afstanden, mogelijk door niet geregistreerde arbeidskrachten.[6, 19] Statistische analyse van de gegevens van de epidemieën laat zien dat de kans op overdracht tussen twee veehouderijen tijdens die epidemieën afneemt naarmate de afstand tussen de twee veehouderijen toeneemt. Omdat dus de kans op indirecte besmetting het grootst is als de veehouderijen dicht bij elkaar in de buurt liggen, kan dit resultaat worden gezien als een onderbouwing van het begrip ‘buurtbesmettingen’.

In het algemeen omvat de R_H waarde zowel ‘buurtbesmettingen’ als ‘lange-afstandsbesmettingen’. Dat de ‘ R_H waarde model staat voor zogenaamde buurtbesmettingen’ (zoals gesteld in deelvraag b) is dus

alleen van toepassing in het geval dat door vervoers-beperkende maatregelen de transmissie over langere afstanden sterk is ingeperkt.

Factoren die R_H beïnvloeden (vraag 4)

Kan worden aangegeven wat de geschatte kwalitatieve en kwantitatieve bijdrage aan de R_H is van alle factoren die deze R_H beïnvloeden? Dus naast afstand tussen bedrijven, het aantal bedrijven in een regio, de bedrijfsgrootte, en andere factoren die in het antwoord op vraag 3 genoemd zijn.

Afhankelijk van de beschikbare epidemiologische informatie is in de kernel voor de verschillende epidemieën naast de afstandsafhankelijkheid ook de afhankelijkheid van de bedrijfsgroottes en bedrijfstypen opgenomen. Voor de volgende Nederlandse epidemieën zijn transmissiekernels bepaald met de volgende afhankelijkheden er in opgenomen:

Tabel 2. Determinanten van transmissiekernels gevonden op basis van analyse van een aantal Nederlandse dierziekte-epidemieën.

| Uitbraak | Diersoorten | Variabelen | Referentie |
|---|---|--|------------|
| Klassieke Varkenspest (KVP), 1997-1998 | Varkens | afstand tussen bedrijven en bedrijfsgrootte | [9] |
| Mond en klauwzeer (MKZ), 2001 | Runderen, schapen, varkens (varkens niet getroffen in NL in 2001) | afstand tussen bedrijven | [10] |
| Hoog-pathogene Aviaire Influenza (HPAI), 2003 | Pluimvee | afstand tussen bedrijven, bedrijfsgrootte en bedrijfstype (vleeskuikens, leghennen, eenden, kalkoenen) | [13, 14] |
| Blauwtong, 2006 en 2007 | Schapen, geiten | afstand tussen bedrijven en temperatuur | [11, 12] |
| Q-koorts, 2007-2009 | Herkauwers | afstand tussen bedrijven | [8] |
| COVID-19, 2020 | Nertsen | afstand tussen bedrijven | [15] |

Wanneer een factor niet is opgenomen in de transmissiekernel wil dit niet zeggen dat deze geen invloed heeft. Zo is bijvoorbeeld voor de MKZ uitbraak in 2001, waarbij de gegevens 26 uitbraakbedrijven omvatten, vanwege het beperkte aantal geen poging gedaan om naast de invloed van afstand ook die van andere factoren zoals bedrijfsgrootte in de analyse vast te stellen. In analyses van een veel grotere MKZ epidemie in Groot-Brittannië in 2001 zijn ook bedrijfsgrootte en bedrijfstype aangetoond als factoren die de kans op overdracht beïnvloeden.[20] Dus praktische beperkingen, zoals het onderscheidend vermogen (of *power*) van een studie, maar ook de beschikbaarheid van informatie over potentiële determinanten van transmissiekernels op bedrijfsniveau of informatie over kenmerken van het pathogeen, bepalen of een factor is opgenomen in de transmissiekernel.

Als een factor ‘statistisch significant’ van invloed is wil dit ook niet zeggen dat deze factor een groot en relevant effect heeft. In alle bovengenoemde analyses heeft afstand tussen de bedrijven in de nu bekende voorbeelden steeds de grootste invloed. Modelanalyses waarin het effect op HPAI en KVP transmissierisico’s wordt vergeleken van verschillende scenario’s ‘voor gebiedsgerichte aanpak van de inrichting van het landelijk gebied’ illustreren dit.[12] Bij vergelijking van verschillende scenario’s, alle

leidend tot eenzelfde totaal aantal gehouden dieren, hebben scenario's waarin afstanden tussen veehouderijbedrijven worden vergroot een sterker reducerend effect op de transmissierisico's dan scenario's waarin bedrijfsgroottes worden gereduceerd. Dit komt doordat de gevonden bedrijfsgrootte-afhankelijkheden laten zien dat de vatbaarheid en/of besmettelijkheid van een veehouderij boven een bepaalde bedrijfsgrootte (bijna) onafhankelijk wordt van bedrijfsgrootte. Voor HPAI wordt dit verderop in meer detail besproken. Er zijn meerdere interpretaties mogelijk van deze bevinding; betere bio-veiligheid op grotere bedrijven door bijvoorbeeld het beperken van de insleep (ziekte is in algemene zin een schadepost die veehouders proberen te voorkomen), afname van aantallen besmette dieren op een groot bedrijf doordat de dieren in meerdere stallen worden gehouden en infectie vaak al wordt ontdekt (en het bedrijf geruimd) als de infectie nog maar in één stal is geconstateerd. Anderzijds kan de kans op het ontstaan van eventuele zoönotische varianten hoger zijn op grote bedrijven.[21]

Zoals boven al beschreven, wordt de R_H berekend voor een besmet bedrijf door het optellen van overdrachtskansen naar alle omliggende bedrijven.¹ Dat betekent dat de R_H wordt bepaald door de transmissiekern samen met de ruimtelijke verdeling van de omliggende bedrijven. De R_H hangt dus af van het aantal omliggende bedrijven ('aantal bedrijven in een regio'), van de afstanden tot die omliggende bedrijven, en daarnaast – indien van toepassing – van de bedrijfsgroottes en/of bedrijfstypen van zowel het bedrijf in kwestie als van de omliggende bedrijven. Een andere belangrijke factor die de R_H beïnvloedt is de gemiddelde snelheid/tijdigheid waarmee klinische symptomen op besmette veehouderijen worden opgemerkt en waarmee vervolgens een verdenking wordt gemeld.[22] Deze bepaalt mede de lengte van de periode tussen insleep van de ziekteverwekker op een veehouderij en ruiming van de besmette veehouderij, en dus de lengte van de periode waarin deze veehouderij andere veehouderijen kan besmetten. Daarnaast is het plausibel dat meteorologische factoren een rol spelen in de overleving en verspreiding van de ziekteverwekker in de omgeving tussen veehouderijen, zodat deze van invloed kunnen zijn op de gemiddelde overdrachtskans tussen veehouderijen, leidend tot een seizoeneffect op de waarde van R_H ; vergelijk de invloed van het seizoen op de verspreiding van SARS-CoV-2 en andere luchtweginfecties tussen mensen. Bij vector-overgedragen infecties zijn klimatologische factoren op andere wijze vaak van invloed. Bij de verspreiding van Blauwtong tussen veehouderijen met herkauwers in 2006 en 2007 zijn er aanwijzingen gevonden voor een vereiste minimumtemperatuur voor overdracht.[13, 14] Dit hangt naar alle waarschijnlijkheid samen met kenmerken van de vector (in dit geval knutten) zoals de minimumtemperatuur die knutten nodig hebben om te kunnen vliegen en hoe het virus zich ontwikkelt in de vector. Op deze factoren zijn effecten te verwachten van klimaatverandering.[23]

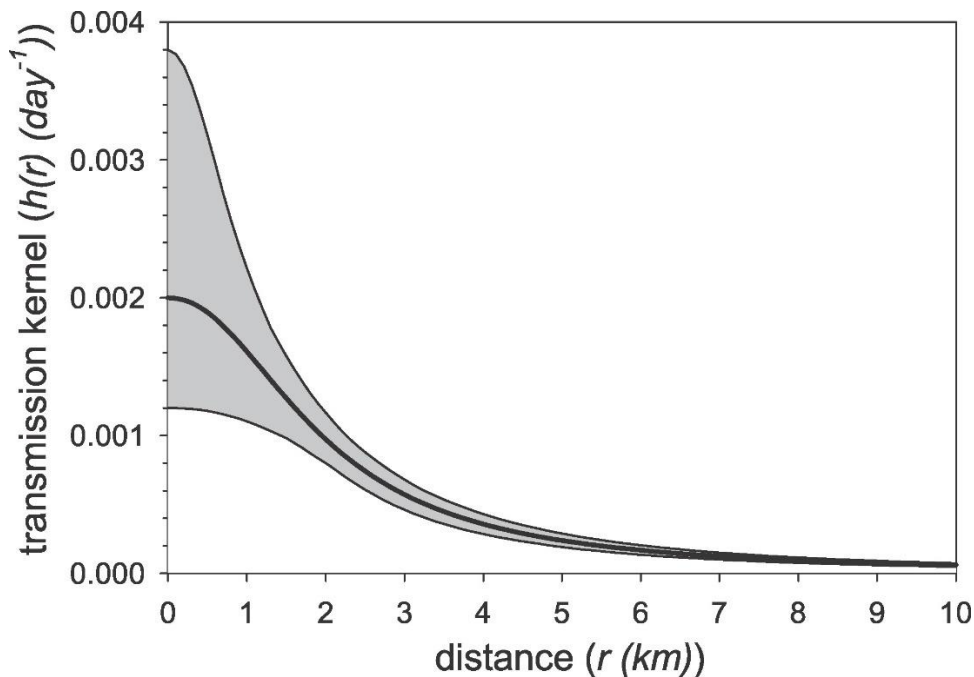
Gebiedsanalyse van de tussen-bedrijfstransmissie (vraag 5)

Voor welke bekende dierziekten of zoönosen is een schatting van de R_H voor Nederland beschikbaar? Kan voor deze ziekten, en per dierhouderij-sector, in beeld worden gebracht hoe dit er uit ziet in relatief veedichte gebieden en in minder veedichte gebieden? Wat is de onzekerheid van deze beschikbare R_H schattingen met betrekking tot de actuele situatie in Nederland (betrek hierin ten minste bedrijfsdichtheid en grootte, contactstructuur en bioveiligheid)? Kunnen antwoorden op deze vraag zowel in woord als in beeld/visueel (bijvoorbeeld met kaarten) worden gepresenteerd.

¹ Dit levert een verwacht aantal nieuwe besmettingen op omdat het de som is van de kansen maal 1, het is dus mogelijk een waarde hoger dan één.

Het eerste deel van deze vraag, naar dierziekten of zoönosen waarvoor een schatting van R_H beschikbaar is, is al eerder beantwoord (vraag 1). Hier wordt de beantwoording verder met name gericht op de gebiedsanalyse.

De invloed van de 'afstand tussen bedrijven' op de R_H kan het best worden geïllustreerd met behulp van de grafiek van de afstands-afhankelijke transmissiekans tussen twee veebedrijven. Voor Hoog Pathogene Aviaire Influenza (HPAI) tussen twee pluimveebedrijven in 2003 heeft deze de vorm van de curve in Figuur 1.



Figuur 1. Zwarte lijn: Overdrachtskans per dag van vogelgriep tussen twee pluimveebedrijven in de 2003 H7N7 epidemie in Nederland, in afhankelijkheid van de afstand (hemelsbreed in km) tussen het bronbedrijf en het ontvangende bedrijf. Grijs gebied: de onzekerheidsmarge. Overgenomen uit Ref. [11].

De invloed van 'het aantal bedrijven in een regio' op de R_H kan het best worden geïllustreerd met behulp van de R_H -kaart voor HPAI in 2003 in Figuur 2. Deze toont, op de kaart van Nederland, de berekende R_H voor alle pluimveebedrijven 2003. De waarde van R_H wordt met behulp van een kleurenschaal aangegeven, zodanig dat gebieden waar bedrijven met een R_H hoger dan 1 liggen. Met andere woorden, op deze manier worden hoog-risicogebieden voor tussen-bedrijfstransmissie gevisualiseerd als clusters van rode stippen. De figuur laat zien dat in de twee pluimveedichte gebieden in Nederland (met de grootste aantallen bedrijven per vierkante kilometer) de R_H hoger is dan 1, terwijl elders, waar de pluimveedichtheid lager of veel lager is, de R_H lager dan 1 is voor de waarnemingen die betrekking hebben op het H7N7 virus.

Wanneer de bedrijfsdichtheid in een hoog-risicogebied afneemt doordat een deel van de aanwezige veehouderijen stopt met productie, verlaagt dit de R_H voor de omliggende bedrijven. Omdat de R_H wordt bepaald door het aantal bedrijven en de afstand tussen bedrijven, hebben bedrijven aan de rand van een hoog-risicogebied vaak een R_H waarde die minder ver boven de waarde 1 ligt dan bedrijven middenin een hoog-risicogebied. Er is dus geen één-op-één relatie tussen bijvoorbeeld de gemiddelde bedrijfsdichtheid van een hoog-risicogebied en de R_H van een in het gebied liggend bedrijf. Hoeveel precies de bedrijfsdichtheid in een hoog-risicogebied omlaag zou moeten gaan om alle R_H waarden

onder de 1 te brengen hangt af van het verdelingspatroon van bedrijven over een gebied. Naar verwachting is het mogelijk om voor HPAI en voor KVP vuistregels voor de kritische bedrijfsdichtheid op te stellen op basis van bijvoorbeeld het aantal bedrijven binnen een cirkel van 5 km. Voor MKZ zou eerst meer onderzoek nodig zijn om het effect van de schaalvergroting sinds 2001 op de transmissierisico's te kwantificeren (zie ook verderop).

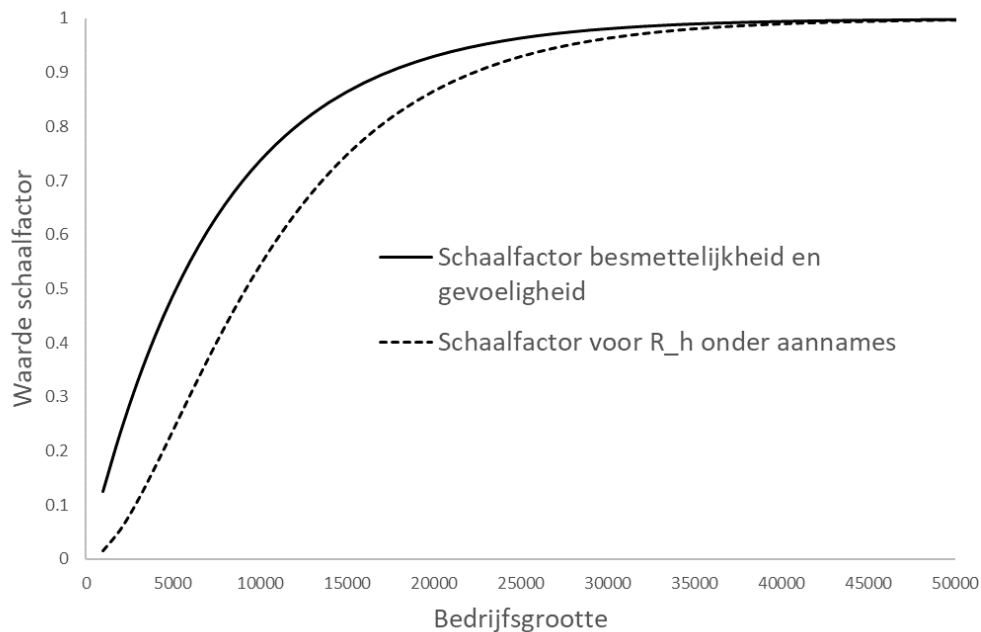


Figuur 2. R_H -kaart voor vogelgriepverspreiding tussen pluimveebedrijven in Nederland in 2003, overgenomen uit [11]. Gele stippen: pluimveebedrijven met meest waarschijnlijke R_H waarde kleiner dan 1; Rode stippen: pluimveebedrijven met meest waarschijnlijke R_H waarde groter dan 1; Rose stippen: pluimveebedrijven met meest waarschijnlijke R_H waarde kleiner dan 1 maar met een R_H waarde groter dan één wanneer wordt gerekend met de bovenrand van het grijze gebied weergegeven in figuur 1.

De invloed van bedrijfsgrootte op de R_H kan het best worden geïllustreerd met behulp van Figuur 3. Deze geeft voor H7N7 vogelgriep in 2003 aan hoe de R_H wordt beïnvloed door de bedrijfsgrootte als wordt aangenomen dat bij veranderende bedrijfsgrootte de aantallen bedrijven in een regio en de afstanden tussen bedrijven niet mee zouden veranderen. Figuur 3 laat zien dat voor bedrijfsgroottes tot ca. 10000 pluimvee de R_H ruwweg evenredig is met die bedrijfsgrootte, dat de R_H tussen ca. 10000 en ca. 30000 pluimvee geleidelijk aan minder snel toeneemt met bedrijfsgrootte, en dat vanaf bedrijfsgroottes boven ca. 35000 pluimvee de R_H bijna onafhankelijk is van bedrijfsgrootte.

De invloed van bedrijfstype op de R_H kan het best worden geïllustreerd met behulp van Tabel 1 voor de relatieve vatbaarheid voor insleep van een bedrijf in afhankelijkheid van bedrijfstype. Op basis van de meest waarschijnlijke parameterwaarden uit Tabel 3 wordt, bij gelijke blootstelling aan infectiebronnen, een vleeskuikenbedrijf, eendenbedrijf, respectievelijk kalkoenenbedrijf 0,134, 0,377, respectievelijk 3,00 maal zo snel geïnfecteerd vanuit een eerder besmet bedrijf dan een

leghennenbedrijf. De invloed van bedrijfstype op de R_H is dat omliggende bedrijven met vleeskuikens, eenden, resp. kalkoenen, meewegen met een relatieve vatbaarheid van 0,134, 0,377, respectievelijk 3,00 ten opzichte van leghennenbedrijven. Dit is de relatieve vatbaarheid voor insleep van het virus vanuit een ander bedrijf (tussen-bedrijfstransmissie), niet te verwarren met de vatbaarheid van een bedrijfstype voor insleep vanuit de wilde vogelpopulatie (nieuwe introductie). Omdat de 95%-bovengrens van de relatieve vatbaarheid kleiner is dan 1, kunnen we zeggen dat in 2003 vleeskuikenbedrijven significant minder vatbaar waren dan leghennenbedrijven. Hetzelfde kunnen we zeggen van de eendenbedrijven (bovengrens nipt kleiner dan 1). Kalkoenbedrijven waren juist significant 'vatbaarder' dan leghennenbedrijven (ondergrens is hoger dan 1).



Figuur 3. Getrokken lijn: Schaalfactor die de meest waarschijnlijke invloed van bedrijfsgrootte op de gemiddelde besmettelijkheid van een bronbedrijf en op de gemiddelde vatbaarheid van een vatbaar bedrijf weergeeft, voor overdracht van H7N7 vogelgriep tussen Nederlandse pluimveebedrijven in 2003. Gestreepte lijn: Meest waarschijnlijke invloed van de bedrijfsgrootte in een regio op de R_H van bedrijven in die regio, voor overdracht van H7N7 vogelgriep tussen Nederlandse pluimveebedrijven in 2003, als wordt aangenomen dat bij veranderende bedrijfsgrootte de aantallen bedrijven in een regio en de afstanden tussen bedrijven niet mee zouden veranderen. Figuur overgenomen uit [12]. Uitleg aan de hand van een voorbeeld: Voor een bedrijfsgrootte van 10.000 dieren is de schaalfactor voor R_H ongeveer 0,5, terwijl deze voor 20.000 dieren ongeveer gelijk is aan 0,85. Omdat $0,85/0,5=1,7$ wil dit zeggen dat wanneer de bedrijfsgrootte met honderd procent toeneemt van 10.000 naar 20.000, de berekende R_H met 70% toeneemt.

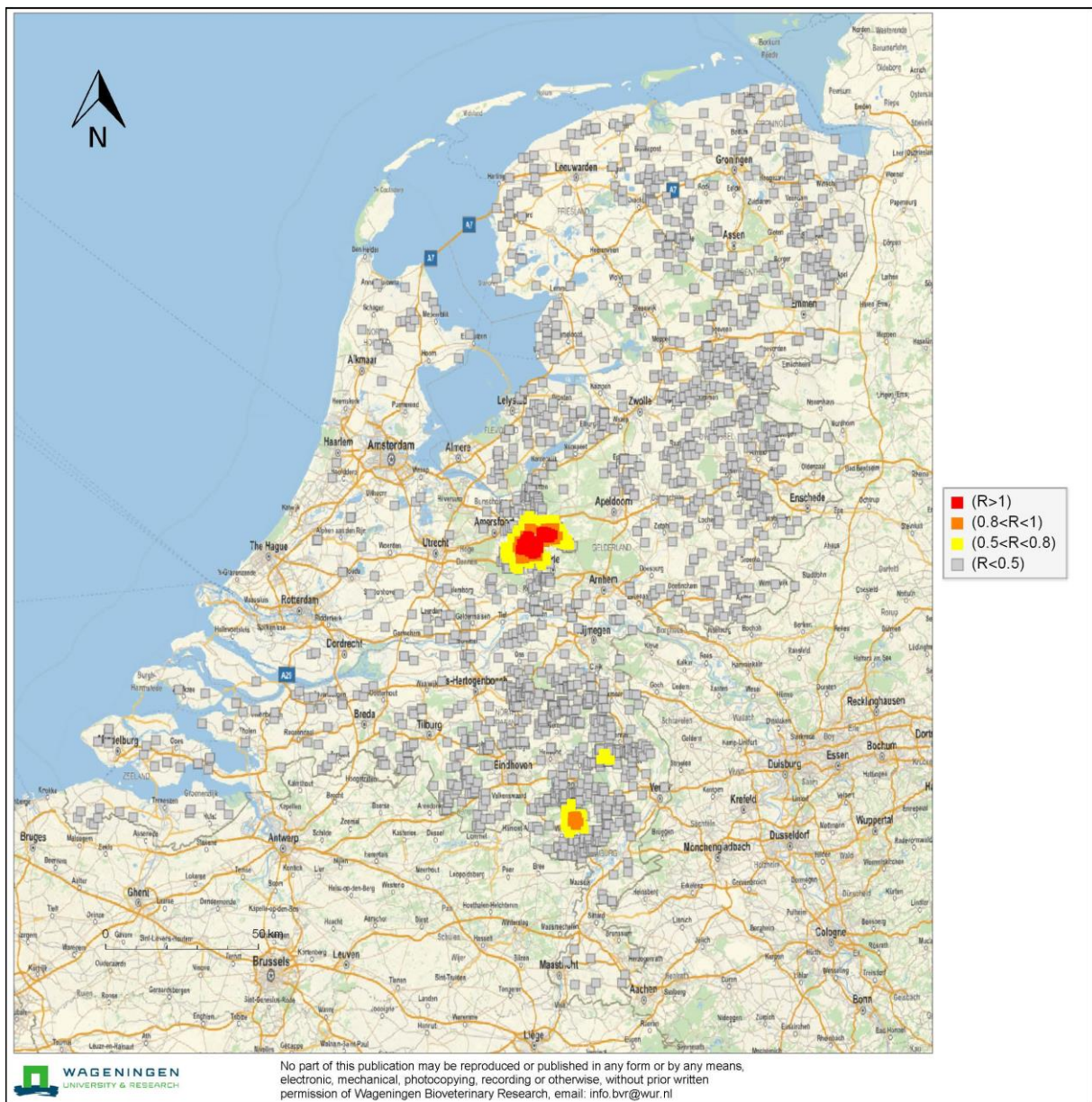
Een hogere gemiddelde snelheid waarmee verdenkingen worden gemeld leidt uiteraard tot een lagere R_H . In de vroege fase van de HPAI epidemie in 2003 was deze gemiddelde snelheid (veel) lager dan later gedurende de epidemie, nadat de alertheid bij pluimveehouders en dierenartsen was verhoogd door de actuele, zorgwekkende situatie van epidemische verspreiding. Meer zomerse weersomstandigheden hebben bij vogelgriep naar verwachting een verlagend effect op de R_H .

Tabel 3. De meest waarschijnlijke parameterwaarden en de 95%-betrouwbaarheidsgrenzen voor de relatieve vatbaarheid, ten opzichte van leghennenbedrijven, van vleeskuikenbedrijven, van eendenbedrijven, en van kalkoenenbedrijven, voor insleep van H7N7 vogelgriep vanuit een bronbedrijf in Nederland in 2003 (berekend met de likelihood-ratio test). Overgenomen uit [12].

| Relatieve vatbaarheid | Meest waarschijnlijke waarde | 95%-ondergrens | 95%-bovengrens |
|--------------------------|------------------------------|----------------|----------------|
| Van vleeskuikenbedrijven | 0,134 | 0,0414 | 0,322 |
| Van eendenbedrijven | 0,377 | 0,0929 | 0,999 |
| Van kalkoenbedrijven | 3,00 | 1,82 | 4,67 |

De rol van schaalvergroting in de veehouderij

In de veehouderij heeft in de afgelopen 25 jaar schaalvergroting plaatsgevonden; in de pluimvee-, varkens- en melkveehouderij zijn de aantallen dieren per bedrijf (bedrijfs grootte) toegenomen, en zijn tegelijkertijd de aantallen bedrijven afgenomen. Deze twee ontwikkelingen hebben in het algemeen een tegengestelde invloed op het transmissierisico: bij toenemende bedrijfs grootte kan de R_H toenemen zoals weergegeven in Figuur 3, terwijl de R_H afneemt als het aantal bedrijven in het betreffende gebied afneemt. Met behulp van de transmissiekern gebaseerd op de HPAI 2003 epidemie zijn de huidige (2022) R_H waarden voorspeld. In de voorspelling zijn zowel de toegenomen bedrijfs grootte als de afgenomen aantallen bedrijven in de berekeningen verdisconteerd. Van alle andere factoren, zoals bedrijfsvoering en bio-veiligheid, is aangenomen dat ze gezamenlijk een gelijk netto effect hebben gehouden op de transmissiekansen tussen bedrijven. Het aantal bedrijven met een geschatte R_H groter dan 1 in de Gelderse Vallei in Figuur 4 bedraagt 65 (bovengrens: 136) bedrijven. In de kaart van Figuur 1 van de situatie in 2003 ging dit nog om honderden bedrijven. Het netto effect van de schaalvergroting sinds 2003 is dus volgens het model een sterke verlaging van de R_H van alle bedrijven in de Gelderse Vallei waardoor onder meer ook het aantal bedrijven met een R_H groter dan één in de Gelderse Vallei is afgenomen. Ook is te zien dat het gebied dat rood gekleurd is in oppervlakte is afgenomen. Daarnaast is ook het risico in het gebied in Noord-Limburg afgenomen.



Figuur 4. Risico kaart voor HPAI transmissie in Nederland anno 2022. De waarde van R_H wordt met behulp van een kleurenschaal aangegeven, zodanig dat gebieden waar bedrijven met een R_H -waarde hoger dan één liggen (hoog-risicogebieden voor tussen-bedrijfstransmissie), zichtbaar worden als clusters van rode stippen. Een voorbeeld hiervan is een deel van de Gelderse Vallei. Gebieden waar R_H tussen 0,8 en 1 ligt zijn op deze kaart zichtbaar als clusters van oranje stippen, bijvoorbeeld een (deel van een) gebied in Noord-Limburg.

De rol van bioveiligheid en andere factoren

Bioveiligheid, dat wil zeggen ‘het geheel van maatregelen die genomen worden om het risico op insleep (externe bioveiligheid), verspreiding van ziekteverwekkers binnen het bedrijf (interne bioveiligheid) en versleep naar andere bedrijven (externe bioveiligheid) te minimaliseren’, is een factor die invloed heeft op overdrachtskansen tussen bedrijven. In geen van de bovengenoemde statistische analyses (ter bepaling van de transmissiekern) is deze factor onderzocht omdat voor de individuele bedrijven ten tijde van de epidemie een objectieve vaststelling van het daadwerkelijke bioveiligheidsniveau ontbreekt. Daarom is het niet mogelijk om op basis van deze transmissiekerns te

extrapoleren vanuit het gemiddeld bio-veiligheidsniveau tijdens de betreffende epidemie naar een ander bio-veiligheidsniveau. Dat betekent dat als het huidige bio-veiligheidsniveau, bijvoorbeeld in de varkenshouderij, verbeterd is ten opzichte van de tijd waarin de epidemie plaatsvond (in het geval van klassieke varkenspest (KVP) in 1997/1998, dus meer dan 20 jaar geleden), berekeningen van de R_H met behulp van de bestaande transmissiekernel waarschijnlijk een 'behoudende' berekening vormen omdat de R_H waarden in dat geval waarschijnlijk een overschatting van de werkelijkheid zijn. In de varkenshouderij in Nederland zijn er naast de schaalvergroting (minder bedrijven maar meer dieren per bedrijf), waarvoor in de berekening van R_H wordt gecorrigeerd, ook huisvestingssystemen veranderd en zijn bio-veiligheidsprotocollen strenger gemaakt. Huisvesting van zeugen is van individuele huisvesting naar groepshuisvesting verschoven, wat de transmissie binnen een bedrijf zal bevorderen maar wat daardoor waarschijnlijk ook zal leiden tot een snellere detectie van de uitbraak op een bedrijf. Dat zeer stringente bio-veiligheidsmaatregelen een belangrijke rol kunnen spelen in het voorkomen van overdracht wordt ondersteund door de uitkomsten van een analyse van de rol van getraceerde contacten tussen bedrijven in de vogelgriep-epidemie van 2003 [24, 25]. Uit deze analyse [20] komt naar voren dat van een geanalyseerd totaal van meer dan tweehonderd besmettingen van bedrijven er naar schatting minder dan één besmetting statistisch kon worden toegeschreven aan de vele onvermijdelijke bewegingen tussen veehouderijbedrijven van medewerkers van de NVWA (ruimingsteams en screeningsteams). Dit suggereert dat de stringente bio-veiligheidsmaatregelen genomen door deze teams daadwerkelijk voldoende zijn geweest om overdracht te minimaliseren. Andere factoren kunnen ook een rol hebben gespeeld. Bij voorbeeld in geval van transmissie door de lucht kan emissie van deeltjes een relevante factor zijn. De emissie van fijnstof door leghenbedrijven in Nederland is tussen 1995 en 2014 met factoren toegenomen door de overgang van kooi gehouden dieren naar vloer gehouden diersystemen (cijfers Nationale Emissieregistratie in [26]). Dit kan hebben bijgedragen aan verhoging van de kans op tussen-bedrijfstransmissie voor deze categorie bedrijven. Daarmee is het netto effect van alle veranderingen over een zekere periode, ten positieve (bijvoorbeeld bio-veiligheid) en ten negatieve (mogelijke emissievergroting), moeilijk aan te geven.

Vergelijking van de HPAI 2003 epidemie, en 11 uitbraken in de Gelderse Vallei in 2022

Het modelresultaat van Figuur 4 suggereert dat bij insleep van hoog-pathogene vogelgriep vanuit de wilde-vogelpopulatie in een Nederlands pluimveebedrijf, alleen in het gebied in de Gelderse Vallei het risico bestaat dat het virus zich epidemisch gaat verspreiden naar en tussen omliggende bedrijven. Het patroon van de uitbraakbedrijven van het afgelopen seizoen in 2021/2022, en ook van de genetische informatie uit de virusmonsters op die bedrijven, is consistent met die boodschap.

In de periode van 13 april t/m 4 mei 2022 (ruimingsdata) zijn er elf uitbraken van hoog-pathogene vogelgriep geweest op commerciële pluimbedrijven in de Gelderse Vallei. De genetische sequenties van de geïsoleerde virussen van deze uitbraakbedrijven vallen uiteen in twee clusters, één cluster van vijf pluimveebedrijven bij Lunteren (cluster-Lunteren) en één cluster van zes pluimveebedrijven in Barneveld en omliggende gemeenten (cluster-Barneveld). Dit patroon, in combinatie met de verwachte risico's op tussen-bedrijfstransmissie in dit gebied met een hoge pluimveebedrijfsdichtheid in de Gelderse Vallei (op basis van de modelanalyse en de ervaringen in 2003), is een duidelijke aanwijzing dat pluimveebedrijven binnen de clusters elkaar besmet hebben (tussen-bedrijfstransmissie). Een alternatiefscenario is dat de bedrijven in elk cluster geheel of deels besmet zouden zijn door een gemeenschappelijke infectiebron in de buitenomgeving (bijv. gecontamineerde omgeving door besmette wilde vogels). Om te zien of het ruimtelijke patroon van de uitbraakbedrijven binnen de twee clusters in overeenstemming is met wat kon worden verwacht onder de hypothese van tussen-bedrijfstransmissie, is onlangs de transmissiekernel voor dit patroon bepaald en is deze vervolgens vergeleken met de bestaande transmissiekernel gebaseerd op de grote HPAI-epidemie in

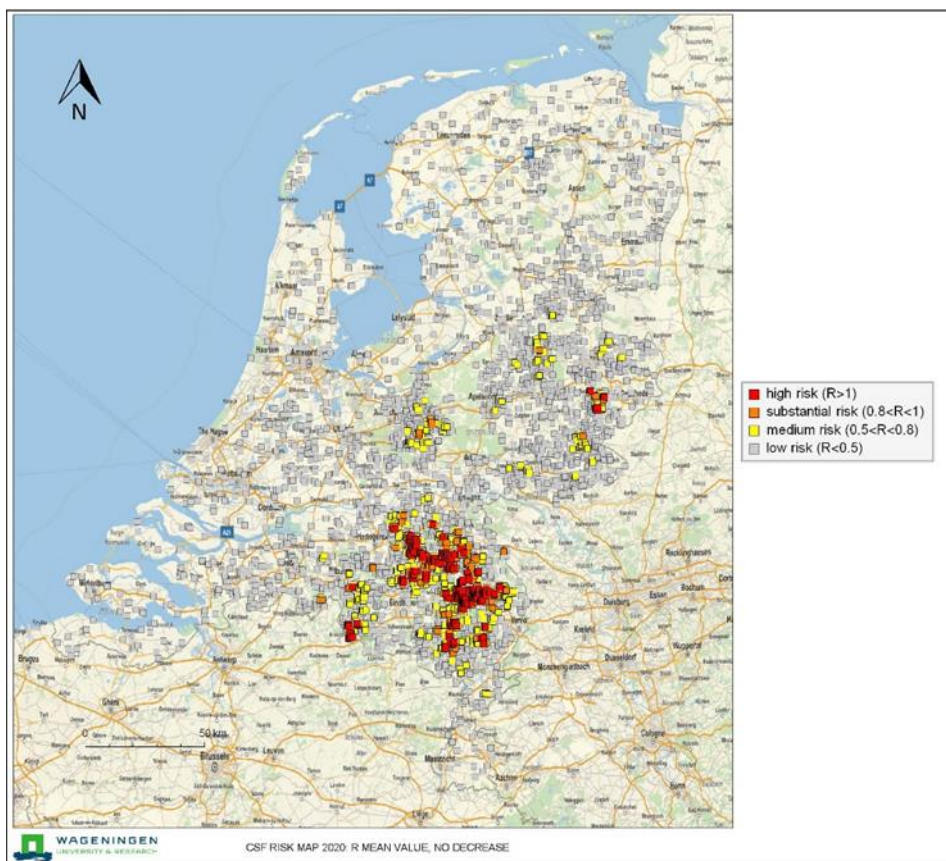
Nederland in 2003.[27] Deze beide kernels blijken zeer vergelijkbaar, en in feite, vanwege het beperkte onderscheidend vermogen op basis van elf uitbraken in 2022, niet van elkaar te onderscheiden. Dit resultaat ondersteunt de plausibiliteit dat tussen-bedrijfstransmissie de genetische clusters verklaart. Voor een meer gedetailleerde vergelijking tussen de kernel uit 2003 en die uit 2022 is een analyse nodig waarin naast de hier geanalyseerde twee clusters van uitbraken ook enkele eerdere en latere uitbraken in de Gelderse Vallei (waarvan twee latere een genetisch cluster vormen) worden meegenomen. Deze analyse is op dit moment nog niet uitgevoerd. Echter vanwege de geringe toename in onderscheidend vermogen zal naar verwachting ook het volledige patroon van uitbraken in de Gelderse Vallei consistent blijken met de risicokaart van Figuur 4.

Vergelijking van kernel parameters voor epidemieën in NL en het buitenland

In buitenlandse epidemieën zijn meerdere transmissiekernels bepaald (zie bijlage). Voor MKZ en HPAI zijn de ‘buitenlandse kernels’ voor landen met vergelijkbare bestrijdingsmaatregelen qua vorm zeer vergelijkbaar met die gevonden in NL. De transmissiekernel voor de 1999/2000 HPAI H7N1 epidemie in Italië[28] wijst op een ongeveer driemaal zo hoge transmissie als die van de 2003 HPAI H7N7 in Nederland. Dit kan voor een groot deel verklaard worden door de aanwezigheid van veel meer kalkoenbedrijven in de Italiaanse situatie. Kalkoenbedrijven bleken in de NL epidemie ongeveer driemaal zo vatbaar in vergelijking met leghennenbedrijven (Tabel 3). Dus om het verschil in hoogte van de kernel in dit geval te verklaren is het niet nodig om een verschil in besmettelijkheid tussen verschillende HxNy typen van HPAI virussen te veronderstellen. In de analyse van de 2015 HPAI H5N2 epidemie in Minnesota, Verenigde Staten, die vooral plaatsvond in kalkoenbedrijven, is ook een ongeveer driemaal zo hoge amplitude van de transmissiekernel gevonden.[29]

Opmerkingen over Klassieke varkenspest, Mond- en Klauwzeer en Afrikaanse varkenspest

Figuur 5 is de ‘huidige’ risicokaart voor KVP verspreiding in Nederlandse varkensbedrijven, berekend met de beschikbare transmissiekernel die tot stand is gekomen onder uitvoering van de standaard EU maatregelen (ruimen besmette bedrijven, vervoersbeperkingen, surveillance). In en rondom de Peel zijn gebieden met $R_H > 1$ (hoog-risicogebieden) aanwezig. Ook in deze risicokaart is, net als Figuur 6 voor HPAI in pluimvee, de schaalvergroting van de afgelopen 25 jaar verdisconteerd. Echter de schaalvergroting verkleint de omvang van de berekende hoog-risicogebieden veel minder sterk dan voor HPAI in pluimvee. Dit wordt verklaard doordat de schaalvergroting voor varkens zich grotendeels nog afspeelt op het linker, ongeveer lineaire, gedeelte van de curve voor effect van bedrijfsgrootte als in Figuur 3.[12]



Figuur 5. Risicokaart voor KVP in gehouden varkens voor de huidige situatie, berekend met behulp van de transmissiekernel zoals bepaald uit de 1997/1998 KVP epidemie en met behulp van locaties en bedrijfsgroottes uit RVO gegevens voor 2020.

Voor MKZ is de transmissiekernel bepaald voor de epidemie in 2001 en zijn risicokaarten voor 2001 berekend.[10] Echter om het effect van de schaalvergroting sinds 2001 op de transmissierisico's van MKZ in Nederland in te schatten ten behoeve van een risicokaart voor 2022, is meer onderzoek nodig. Een aanknopingspunt daarvoor is dat voor de MKZ epidemie in Groot-Brittannië bedrijfsgrootte afhankelijkheden gevonden die op vergelijkbare wijze verlopen als de curves in Figuur 3.[20] Verder onderzoek is extra belangrijk omdat een gevoeligheidsanalyse laat zien dat de omvang van MKZ hoogrisicogebieden in Nederland relatief gevoelig is voor onzekerheid in de kernel en dus ook voor onzekerheid in het netto effect van de schaalvergroting.[10] Daarnaast is de modelanalyse complexer doordat er verschillende diersoorten betrokken zijn en hangt de vraag of MKZ gemakkelijk naar varkens verspreidt sterk af van de virusvariant. Deze zaken geven extra onzekerheid, ook in toekomstige R_H berekeningen die de schaalvergroting proberen te verdisconteren.

Voor een schatting van R_H voor rundveebedrijven zou ook gekeken kunnen worden naar twee infectieziekten waarvoor in ieder geval alle melkveebedrijven in Nederland een bekende status hebben, Bovine herpesvirus type 1 (BoHV1) en Boviene virale diarree virus (BVDV). Alle overige rundveebedrijfstypen doen alleen op vrijwillige basis mee aan een controle programma (zie bijlage 5). In het programma worden alle runderen van bedrijven met een lagere status getest en worden herbesmettingen van vrije bedrijven vastgelegd. Met een tijd-ruimte clusteranalyse wordt vastgesteld of bedrijven die niet door aanvoer van rundvee zijn besmet in ruimte en tijd geclusterd zijn, wat een indicatie is voor indirecte transmissie. De uitkomsten suggereren zien dat er weinig indirecte transmissie van BoHV1 en BVDV lijkt te zijn. Deze gegevens zouden gebruikt kunnen worden om een R_H schatting te geven voor de huidige bedrijfsdichtheid en bedrijfsgrootte.

Voor Afrikaanse varkenspest (AVP) in gehouden en wilde varkens is modellering momenteel in ontwikkeling. Waarschijnlijk lijken transmissiekernels voor AVP op KVP, maar een complicatie is de rol van reservoirs van wilde dieren op de verspreiding. Daarbij speelt ook de overleving van het virus bij lage temperaturen en in karkassen van gestorven dieren een rol.

Slotbeschouwing

In de slotbeschouwing, komt ook de beantwoording van de vraag “Kan aanvullend onderzoek/analyse de beantwoording van eerder gestelde vragen preciseren? Zo ja, wat voor een soort onderzoek en op wat voor een termijn zouden de resultaten verwacht kunnen worden.”

Wanneer is de R_H wel en niet bruikbaar in relatie tot bedrijfsdichtheid?

De R_H is alleen relevant om uitspraken te doen over bedrijfsdichtheid wanneer er vervoersbeperkingen gelden. Uitbraken met bekende aangifte- of bestrijding-plichtige pathogenen leiden vaak gelijk tot maatregelen. Bijvoorbeeld in geval van HPAI gelden direct vervoersbeperkingen. Dan is potentieel alleen indirecte transmissie door overdracht via erfbetreders, via wilde dieren of via de omgeving (bijvoorbeeld transmissie via de lucht) nog relevant en zijn andere transmissieroutes in principe uitgeschakeld. Voor een nieuwe zoönose geldt dat al veel verspreiding kan hebben plaatsgevonden voordat structurele preventieve maatregelen zoals vervoersbeperkingen worden opgelegd. Dat betekent dat bij introductie van een nieuwe, onbekende dierziekte, door het ontbreken van verplichte maatregelen, de tussen-bedrijfstransmissie per definitie groter is dan in geval van maatregelen en dus, afhankelijk van het pathogeen, eerder een R waarde groter dan 1 zal kunnen voorkomen. Vergelijk bijvoorbeeld de Q-koorts uitbraken tussen 2007 en 2010 waar in 2008 beperkingen op mesttransport zijn ingevoerd en pas in 2009 beperkingen op diertransport zijn opgelegd. Dit beïnvloedt de berekende R_H . De context van de situatie, op basis waarvan berekening van de tussen-bedrijfstransmissie heeft plaatsgevonden, is dus van groot belang en hiermee moet rekening worden gehouden bij berekeningen voor nieuwe uitbraken en in geval van vergelijkingen tussen uitbraken. Bedacht moet worden dat in een situatie van een nieuwe introductie van een pathogeen in Nederland, en waarin dus (nog) geen maatregelen zijn genomen om verspreiding tegen te gaan (met name dierverplaatsingen), in de regel verwacht kan worden dat dan $R_H > 1$, ook bij introductie in gebieden met een lage bedrijfsdichtheid.

Het gebruik van de R_H om het risico op verspreiding tussen veehouderijen te beschrijven is vooral van toepassing voor zoönotische pathogenen die direct tussen dieren spreiden. Bijvoorbeeld in geval van vector overgedragen aandoeningen is naar verwachting naast de dichtheid van bedrijven ook de dichtheid van vectoren en temperatuur van belang, in welk geval de transmissie beschreven kan worden door een seizoenafhankelijke R voor gastheer en vector samen in plaats van een R_H . [30] Vanwege de afhankelijkheid van de vectordichtheid en het mogelijke bestaan van een cyclus in het voorkomen van een vector is het onduidelijk of vuistregels voor de kritische bedrijfsdichtheid kunnen worden opgesteld beneden welke R_H kleiner is dan één.

De opkomst van nieuwe varianten van een bekend pathogeen bij een diersoort of bij de mens kan ook een belangrijke rol spelen. Zo kunnen eigenschappen van een pathogeen veranderen als gevolg waarvan ook de verspreiding kan veranderen door verandering in transmissiepatronen. Dit kan de uitkomsten van risicoanalyses sterk veranderen, niettegenstaande de verwachting dat de specifieke dierpathogenen die zijn besproken in deze rapportage een relatief goed beeld geven van de mate waarin een goed aan een diersoort geadapteerd pathogeen tussen bedrijven kan spreiden.

Moleculaire technieken voor typering en kwantificering van micro-organismen

De R_H wordt al langere tijd gebruikt om transmissie tussen bedrijven te beschrijven bij uitbraken. Sinds enkele jaren worden moleculaire technieken (van qPCR tot *sequenzen* van enkele huishoudgenen tot *whole genome sequencing* van pathogenen) toegepast om ziektekiemen gedetailleerd te karakteriseren. Deze informatie maakt verfijnder analyse van uitbraken mogelijk

doordat bijvoorbeeld potentieel een onderscheid kan worden gemaakt tussen verspreiding van verschillende varianten. Ook kan zo soms onderscheid worden gemaakt tussen nieuwe introducties (verschillende varianten) of tussen-bedrijfsverspreiding (door dezelfde variant). Dat is vooral van belang als er naast de specifieke diersoort andere belangrijke gastheren zijn van de pathogeen (bv wilde vogels en pluimvee bij vogelgriep). Door toepassing van dit soort technieken om vogelgriepvirus sequenties te karakteriseren is gebleken dat in geval van recente uitbraken waarschijnlijk voornamelijk sprake is van meerdere onafhankelijke introducties. In Bijlage 3 wordt een kernel-berekening beschreven die rekening houdt met meerdere introducties gebaseerd op sequentie resultaten van de pathogenen die in verschillende bedrijven zijn bemonsterd. Door beperktere mogelijkheden van moleculaire technieken was het in het verleden nog niet mogelijk om hiermee beter inzicht te krijgen in nieuwe introductie versus verspreiding in situaties waarin dit relevant was. Voor de HPAI epidemie in 2003 is dit bijvoorbeeld pas achteraf gekeken naar de moleculaire veranderingen in het virus gedurende de uitbraak.[31] In situaties waarin een substantieel deel van de infecties nieuwe introducties betreft maar waarbij er geen enkel inzicht is welk deel, kan een kernel berekening geen adequate beschrijving geven van de tussen-bedrijfstransmissie. Dit geeft gelijk het belang van de hedendaagse moleculaire typeringstechnieken aan in de context van onderzoek naar transmissie van zoönotische pathogenen.

Indien sprake is van efficiënte mens op mens transmissie, dus situaties waarbij de infectie al uitgebreid tussen mensen circuleert en mensen de infectie op een bedrijf kunnen introduceren zonder dat die personen zelf eerder op een besmet bedrijf zijn geweest, is de rol van de mens vanuit de veehouderij gezien vergelijkbaar met die van de wilde vogelpopulatie bij vogelgriep in pluimvee. Een bekend en recent voorbeeld hiervan is dat van SARS-Cov-2 op nertsbedrijven. Ook hier zijn sequentie resultaten gebruikt om nieuwe introducties te onderscheiden van verspreiding van bedrijf tot bedrijf.[6] Dit onderzoek toonde aan dat vijf onafhankelijke introducties hebben plaatsgevonden en ook bleek dat SARS-CoV-2 varianten die bij nertsen werden gevonden nauwelijks bij mensen zijn geconstateerd die geen contact hadden met nertsbedrijven. Dit in tegenstelling tot onderzoeksresultaten in Denemarken waar wel bij nertsen gevonden varianten in de algemene populatie zijn geconstateerd. Deze resultaten laten zien dat gebruik van moleculaire technieken meer informatie kunnen opleveren over de kans op transmissie van dier naar mens en omgekeerd.

Toepassing van deze technieken is potentieel ook relevant voor het onderzoek naar transmissieroutes en factoren die de transmissie kunnen beïnvloeden. Naar indirecte transmissie is betrekkelijk weinig onderzoek gedaan door allerlei technische beperkingen. Gebruik van moleculaire technieken in combinatie met blootstellingsstudies biedt nieuwe mogelijkheden in aanvulling op statistische analyse van infectieziekte uitbraken.[32] Bedacht moet worden dat virussen en bepaalde bacteriën in de omgeving vaak niet eenvoudig meetbaar zijn, zeker niet met de meettechnieken om 'viable' (levende) micro-organismen te kweken na monsternamen uit de omgeving of meer specifiek lucht. Met de moleculaire technieken kan RNA en/of DNA materiaal van micro-organismen en virussen in bijvoorbeeld de lucht worden gemeten, hoewel dan nog niet vaststaat of ze in de gevonden toestand nog tot infectie kunnen leiden. Ondanks deze laatste beperking betekent het meten met moleculaire technieken in de lucht een grote vooruitgang. Een voorbeeld is de toepassing voor meting van *Coxiella burnetii* in de lucht in de periode van de Q-koorts uitbraak. De Q-koorts kernelstudies laten zien dat de afstand van een geitenbedrijf het risico op tussen-bedrijfstransmissie en humane besmetting beïnvloedt. Luchtmetingen in een gebied van meer dan 1000 km² laten zien dat meerdere factoren de aanwezigheid van *Coxiella burnetii* in een luchtmonster bepalen.[33, 34] Zo bleek dat er een duidelijk seizoeneffect is op de kans dat *Coxiella burnetii* in stofmonsters wordt gevonden (waarschijnlijk samenhangend met het lammerseizoen) en dat ook het aantal dieren nabij een meetlocatie gewogen naar de afstand een belangrijke bepalende factor is.[34] Een ander

voorbeeld zijn metingen naar SARS-CoV-2 in de omgeving in de periode dat uitbraken op nertsbedrijven werden geconstateerd. Uit experimenteel onderzoek is bekend dat SARS-CoV-2 tot transmissie via de lucht kan leiden tussen gescheiden gehuisveste dieren.[35] RNA van het SARS-CoV-2 virus werd regelmatig gevonden met qPCR analyse van luchtmonsters op bedrijven met geïnfecteerde en zieke dieren.[36] In de buitenlucht werd geen SARS-CoV-2-RNA gevonden in zogenaamde PM₁₀ stofmonsters.²[36] Dit wijst erop dat transmissie via de buitenlucht niet waarschijnlijk was en dit wordt ondersteund door onderzoek waarin varianten van SARS-CoV-2, die bij nertsen werden waargenomen, ook werden gevonden bij beroepsmatig blootgestelde mensen maar niet bij mensen die in dezelfde postcodegebieden woonden zonder direct contact met nertsbedrijven.[6] De verwachting is dat door verdere ontwikkeling van meetmethoden voor meting van micro-organismen in de omgeving en standaardisatie en harmonisatie van meettechnieken dergelijk onderzoek aan informatief gehalte en daarmee ook zeggingskracht zal winnen.

Verminderen van tussen-bedrijfstransmissie

Gezien het belang van een snelle detectie van een uitbraak om verdere verspreiding te voorkomen is het goed te kijken waar nog mogelijkheden zijn voor verbetering van de monitoring van bekende en nieuwe zoönosen omdat vroege opsporing tot beperking van het aantal besmette bedrijven zal kunnen leiden.[37] Een hoge bioveiligheid op bedrijven is een belangrijke manier om tussenbedrijfsverspreiding te reduceren. Het lijkt waarschijnlijk dat met een hoge bioveiligheid de R_H kan worden verlaagd. Echter op dit moment ontbreekt het aan kwantitatieve informatie over de relatie tussen de verschillende maatregelen om de bioveiligheid te verbeteren en de R_H . Onderzoek naar de relatie bioveiligheid en R_H vraagt om gerichtere verzameling van informatie naar bioveiligheid tijdens toekomstige uitbraken.

Ook andere factoren kunnen de R_H naar alle waarschijnlijkheid verlagen. Een voor de hand liggende factor is vaccinatie. Na ruiming van met de *Coxiella burnetii* bacterie geïnfecteerde geiten in 2009 en her-populatie van bedrijven was de Q-koorts incidentie snel weer teruggekeerd tot de achtergrond incidentie van voor de uitbraken en waren er geen aanwijzingen meer voor tussen-bedrijfstransmissie. Dit geeft aan dat combinaties van maatregelen, waaronder ook het vaccineren van dieren, een grote invloed kunnen hebben op de tussen-bedrijfstransmissie. Afhankelijk van het pathogeen is het ook denkbaar dat in geval van transmissie door de lucht emissiereductie bij kan dragen aan reductie van de R_H . Meerdere dierpathogenen (waaronder ook endemisch aanwezige en zoönotische) zijn in de lucht, soms op grote afstand, van veehouderijbedrijven gevonden.[34, 38]

Tijdens uitbraken te verzamelen gegevens

Onderzoek naar transmissie van pathogenen vindt vrijwel altijd plaats na de start van uitbraken. Als analyses worden gepland en plaatsvinden worden hiaten in de verzamelde gegevens duidelijk. In eerdere publicaties is deze problematiek beschreven en worden voorstellen gedaan de gegevensverzameling en uitwisseling van gegevens tussen organisaties te verbeteren.[2] Op zich zijn betere gegevens dan in het verleden beschikbaar door ontsluiting in databases. Echter, er bestaan ook de nodige beperkingen. Vaak zijn alleen globale bedrijfskenmerken bekend en is gedetailleerder informatie, potentieel relevant voor het bieden van gedetailleerder inzicht in

² PM10 is een van oorsprong engelstalige afkorting die '*particulate matter*' betekent (deeltjes) en betrekking heeft op de maximale grootte van stofdeeltjes van 10 micrometer.

bestrijdingsmogelijkheden door de analyse van uitbraakgegevens veelal niet beschikbaar of toegankelijk. Bijvoorbeeld informatie over bio-veiligheidsmaatregelen wordt niet routinematig verzameld. Als gevolg hiervan kan het effect op R_H van potentieel relevante determinanten van de tussen-bedrijfstransmissie niet worden onderzocht. Dit verklaart ook ten dele de beperkte informatie die voor determinanten van de tussen-bedrijfstransmissie zijn vastgesteld op basis van eerder onderzoek beschreven in deze rapportage. Uitbraken van zoönotische pathogenen (Q-koorts en SARS-CoV-2) laten zien dat er ook sterke voordelen zijn als de verzameling van veterinaire-, omgevings- en humane- gegevens tijdens een uitbraak op elkaar worden afgestemd. Dit leidt tot scherpere en helderder conclusies die ook de beleidsmaatregelen weer kunnen voeden. Een eerder initiatief om naar verbetering van de verbinding tussen veterinaire en humane monitoring van gezondheid te streven laat zien dat door wettelijke en praktische beperkingen potentieel een lange weg bewandeld zal moeten worden om vooruitgang te boeken [2] Gezien recente ontwikkelingen rond SARS-CoV-2 wordt aanbevolen om hier opnieuw aandacht aan te besteden gezien de noodzaak om in voorkomende gevallen een goede verbinding te realiseren tussen veterinaire, omgevings- en humane- gegevensverzameling en ook voor een concrete uitbraak hiervoor een format te ontwikkelen. Zo zijn er draaiboeken ontwikkeld voor onderzoek naar dergelijke problematiek op basis van recent onderzoek (Q-koorts omgevingsstudies, SARS-CoV-2, Veehouderij en Gezondheid Omwonenden (VGO) onderzoek) die bruikbaar zijn als basis voor ontwikkeling van een algemeen format voor gegevensverzameling en verwerking. Zoals ook dit rapport ook laat zien speelt kwantitatieve modellering een belangrijke rol en is verdere afstemming met modelleringsgroepen ook belangrijk om te zorgen dat de juiste gegevens worden verzameld die gebruikt kunnen worden voor evaluatie, extrapolatie en beslissingen over interventies.

Daarnaast is het snel karakteriseren van risico's voor de mens van nieuw geïntroduceerde zoönotische pathogenen met goed gevalideerde methoden essentieel, inclusief de snelle doorvertaling naar mogelijke aanpassingen van humane diagnostiek, zoals ook wordt gedaan voor influenza en SARS-CoV-2.[39, 40]

Ten slotte; de transitie van de Nederlandse veehouderij

Momenteel staat in Nederland de rol van de veehouderij in relatie tot een aantal milieuproblemen ter discussie. Toekomstscenario's variëren van emissiereductie, verplaatsing van bedrijven rond natuurgebieden tot opheffing door uitkoop. Een vraag is wat deze scenario's kunnen betekenen voor de risico's op introductie en verspreiding. Op basis van kernel modellen, zijn een aantal gebiedsgerichte ontwikkelingsscenario's voor de intensieve veehouderij verkend en zijn veranderingen in de tussen-bedrijfstransmissie geëvalueerd.[12] Berekeningen met de kernel voor hoog pathogene aviaire influenza uit 2003, toegepast op de geografische spreiding van de huidige pluimveehouderij, en met in achtname van veranderingen in bedrijfsgrootte, suggereren dat de kans op tussen-bedrijfstransmissie nu lager is dan in 2003, uitgaande van introductie van een pathogeen met dezelfde eigenschappen. Dit komt omdat de schaalvergroting tot minder en grotere pluimbedrijven heeft geleid die gemiddeld genomen op grotere afstand van elkaar staan. Het feit dat de bedrijven groter zijn heeft het transmissie verlagende effect van afstand maar ten dele teniet gedaan. Bij eenzelfde verlaging van de dieraantallen is voor het reduceren van de transmissie de verlaging van aantallen bedrijven het allerbelangrijkste. Daarbij dient te worden opgemerkt dat nieuw te vormen concentraties van bedrijven niet gewenst zijn.

Voor klassieke varkenspest zijn vergelijkbare analyses uitgevoerd maar zijn de effecten van de scenario's kleiner, door verschillen in de model parameters. Het effect van schaalvergroting is beperkter en heeft niet een vergelijkbaar effect van reductie van R_H . Daarbij levert schaalvergroting

een iets groter risico op evolutie van een pathogeen binnen een bedrijf. Scenario's die uitgaan van verminderen van totale dieraantallen en het risicogericht reduceren van aantallen bedrijven, op plaatsen met een R_H waarde groter dan één zijn het meeste effectief, in vergelijking met het willekeurig verminderen van aantallen bedrijven of dieraantallen.

Voor herkauwers zijn specifieke gebiedsanalyses niet uitgevoerd. Dit is wel mogelijk op basis van bijvoorbeeld beschikbare gegevens over MKZ.

Het is zinvol de hierboven beschreven waarnemingen in context te plaatsen en te bedenken dat in werkelijkheid de transitie van de veehouderij een complex proces is waarin meerdere ontwikkelingen kunnen samenkomen, naast veranderingen in bedrijfs grootte, geografische spreiding van bedrijven en dieraantallen. Bijvoorbeeld, aandacht voor dierwelzijn en een meer biologische veehouderij kan leiden tot bedrijven met een lagere bioveiligheid door een opener structuur, met meer contactmogelijkheden voor de (ook buiten) gehouden dieren met wilde dieren. Dit kan de kans op introductie en verspreiding van dierziekten vergroten. De contouren van de veehouderij die ontstaat na deze transitie zijn nog niet bekend, maar de intentie is meer lokaal geproduceerd voer te gaan gebruiken en tot ontwikkeling van een circulair voedselproductiesysteem te komen. De effecten daarvan op de kans op introductie of verandering van het transmissierisico van zoönotische pathogenen en pathogenen die dierziekten veroorzaken zijn niet goed in te schatten als veel ontwikkelingen en veranderingen tegelijkertijd plaatsvinden. Daarom is het verstandig de ontwikkelingen in de veehouderij te begeleiden met onderzoek waarin deze risico's worden met de juiste kwantitatieve modellen wordt geëvalueerd en waar nodig verkleind of gemitigeerd.

Bijdragen van de auteurs

Een aantal leden van de werkgroep heeft actief bijgedragen aan deze rapportage door het aanleveren van relevante onderzoeksgegevens over tussen-bedrijfstransmissie en de R_H -waarde. Dr. Thomas Hagens heeft uitgebreid bijgedragen aan het beschrijven van het werk dat vanuit Wageningen Bioveterinary Research te Lelystad (WUR) plaats heeft gevonden rond kernmodeling en Prof.Dr. Mart de Jong (WUR) heeft bijgedragen aan redactionele werk voor die onderdelen. Prof.Dr.Ir. Gardien van Schaik heeft met Dr. Nanet Fabri en Dr. Inge Santman-Berends monitoringgegevens van de Royal Gezondheidsdienst voor Dieren te Deventer geanalyseerd voor gebruik in deze rapportage. Prof.Dr. Arjan Stegeman heeft een cruciale rol gespeeld in de redactie van dit document. Alle andere auteurs hebben commentaar geleverd op de verschillende conceptversies van dit rapport. Prof.Dr.Ir.Dick Heederik was verantwoordelijk voor de eindredactie.

Dankwoord

De werkgroep is Dr. Wietske Dohmen van het IRAS Universiteit Utrecht dank verschuldigd voor het kritisch meelesen en het leveren van commentaar. De klankbordgroep met vertegenwoordigers van de verschillende diersectoren wordt bedankt voor de kritische discussie en het commentaar op een conceptversie van het document (dhr. Ir. Ernest Bokkers (LTO), mw. Dr. Ruth Bouwstra, dierenarts (van Driegroep), mw. Petra Kock, dierenarts (Friesland Campina), dhr. Mark Heijmans (verving mw. Ir. Heleen Prinsen) (LTO), mw. Floortje Herder, dierenarts (POV) en dhr. Erik de Jonge (AVINED)).

Referenties

1. Bekedam, H., et al., *Zoönosen in het vizier*. 2021, Ministers van Medische Zorg en Sport en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit: Den Haag.
2. van der Giessen, J.W., A. van der Giessen, and M. Braks, *Emerging zoonoses: early warning and surveillance in the Netherlands*. 2010, GD, UU, WUR, RIVM Bilthoven.
3. Havelaar, A.H., et al., *Prioritizing emerging zoonoses in the Netherlands*. PLoS One, 2010. **5**(11): p. e13965.
4. Reusken, C., et al., *Lack of evidence for zoonotic transmission of Schmallenberg virus*. Emerg Infect Dis, 2012. **18**(11): p. 1746-54.
5. Koopmans, M., et al., *Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands*. Lancet, 2004. **363**(9409): p. 587-93.
6. Lu, L., et al., *Adaptation, spread and transmission of SARS-CoV-2 in farmed minks and associated humans in the Netherlands*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 6802.
7. Meijer, A., et al., *Measurement of antibodies to avian influenza virus A(H7N7) in humans by hemagglutination inhibition test*. J Virol Methods, 2006. **132**(1-2): p. 113-20.
8. de Koeijer, A.A., et al., *Spatial transmission risk during the 2007-2010 Q fever epidemic in The Netherlands: Analysis of the farm-to-farm and farm-to-resident transmission*. PLoS One, 2020. **15**(2): p. e0227491.
9. Boender, G.J., et al., *The influence of between-farm distance and farm size on the spread of classical swine fever during the 1997-1998 epidemic in The Netherlands*. PLoS One, 2014. **9**(4): p. e95278.
10. Boender, G.J., et al., *Transmission risks and control of foot-and-mouth disease in The Netherlands: spatial patterns*. Epidemics, 2010. **2**(1): p. 36-47.
11. Boender, G.J., et al., *Risk maps for the spread of highly pathogenic avian influenza in poultry*. PLoS Comput Biol, 2007. **3**(4): p. e71.
12. Hagens, T.J., et al., *Scenario's voor gebiedgerichte aanpak van de inrichting van het landelijk gebied en het effect daarvan op transmissierisico's van dierziekten*. 2022, WUR/UU.
13. de Koeijer, A.A., et al., *Quantitative analysis of transmission parameters for bluetongue virus serotype 8 in Western Europe in 2006*. Vet Res, 2011. **42**: p. 53.
14. Boender, G.J., et al., *Confirmation of spatial patterns and temperature effects in Bluetongue virus serotype-8 transmission in NW-Europe from the 2007 reported case data*. Vet Res, 2014. **45**: p. 75.
15. Gonzalez, J.L., et al., *Spatio-temporal patterns, farm contacts and virus traits as determinants of SARS-CoV-2 transmission between mink farms in the Netherlands 2020*. In preparation. 2022.
16. Stegeman, A., et al., *Avian influenza A virus (H7N7) epidemic in The Netherlands in 2003: course of the epidemic and effectiveness of control measures*. J Infect Dis, 2004. **190**(12): p. 2088-95.
17. Boender, G.J. and T.J. Hagens, *Universality of spatial livestock disease transmission patterns*. Submitted: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.07.14.500003v1>. 2022.
18. Roest, H.I., et al., *The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection*. Epidemiol Infect, 2011. **139**(1): p. 1-12.
19. Wolters, W.J., et al., *Manifestation of SARS-CoV-2 Infections in Mink Related to Host-, Virus- and Farm-Associated Factors, The Netherlands 2020*. Viruses, 2022. **14**(8).
20. Ster, C.I. and N.M. Ferguson, *Transmission parameters of the 2001 foot and mouth epidemic in Great Britain*. PLoS One, 2007. **2**(6): p. e502.
21. Cressler, C.E., et al., *The adaptive evolution of virulence: a review of theoretical predictions and empirical tests*. Parasitology, 2016. **143**(7): p. 915-930.
22. Elbers, A.R., et al., *The highly pathogenic avian influenza A (H7N7) virus epidemic in The Netherlands in 2003--lessons learned from the first five outbreaks*. Avian Dis, 2004. **48**(3): p. 691-705.
23. Mora, C., et al., *Over half of known human pathogenic diseases can be aggravated by climate change*. Nat Clim Chang, 2022: p. 1-7.
24. te Beest, D.E., et al., *Exposure of uninfected poultry farms to HPAI (H7N7) virus by professionals during outbreak control activities*. Zoonoses Public Health, 2011. **58**(7): p. 493-9.
25. Ssematimba, A., et al., *Estimating the per-contact probability of infection by highly pathogenic avian influenza (H7N7) virus during the 2003 epidemic in The Netherlands*. PLoS One, 2012. **7**(7): p. e40929.
26. Winkel, A., *Particulate matter emission from livestock houses: measurement methods, emission levels and abatement systems*. 2016, WUR: Wageningen, The Netherlands.
27. Boender, G.J., et al., *Transmissiekern-analyse van twee genetische uitbraakclusters in de Gelderse vallei in 2022 in vergelijking met de transmissiekern zoals gebaseerd op de epidemie uit 2003*. Korte rapportage voor het Ministerie van LNV. 2022, WUR: Lelystad.
28. Dorigatti, I., et al., *Modelling the spatial spread of H7N1 avian influenza virus among poultry farms in Italy*. Epidemics, 2010. **2**(1): p. 29-35.
29. Bonney, P.J., et al., *Spatial transmission of H5N2 highly pathogenic avian influenza between Minnesota poultry premises during the 2015 outbreak*. PLoS One, 2018. **13**(9): p. e0204262.
30. Hartemink, N.A., et al., *Mapping the basic reproduction number (R(0)) for vector-borne diseases: a case study on bluetongue virus*. Epidemics, 2009. **1**(3): p. 153-61.
31. Jonges, M., et al., *Comparative analysis of avian influenza virus diversity in poultry and humans during a highly pathogenic avian influenza A (H7N7) virus outbreak*. J Virol, 2011. **85**(20): p. 10598-604.
32. Nazaroff, W.W., *Embracing microbes in exposure science*. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2019. **29**(1): p. 1-10.
33. De Rooij, M.M.T., et al., *A systematic knowledge synthesis on the spatial dimensions of Q fever epidemics*. Zoonoses Public Health, 2019. **66**(1): p. 14-25.
34. de Rooij, M.M., et al., *Detection of Coxiella burnetii in Ambient Air after a Large Q Fever Outbreak*. PLoS One, 2016. **11**(3): p. e0151281.

35. Herfst, S., et al., *Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets*. *Science*, 2012. **336**(6088): p. 1534-41.
36. de Rooij, M.M.T., et al., *Occupational and environmental exposure to SARS-CoV-2 in and around infected mink farms*. *Occup Environ Med*, 2021. **78**(12): p. 893-899.
37. Anonymus, *Nationaal actieplan versterken zoonosenbeleid*. 2022, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit: Den Haag.
38. de Rooij, M.M.T., et al., *Insights into Livestock-Related Microbial Concentrations in Air at Residential Level in a Livestock Dense Area*. *Environ Sci Technol*, 2019. **53**(13): p. 7746-7758.
39. Subissi, L., et al., *An early warning system for emerging SARS-CoV-2 variants*. *Nat Med*, 2022. **28**(6): p. 1110-1115.
40. Oude Munnink, B.B., et al., *The next phase of SARS-CoV-2 surveillance: real-time molecular epidemiology*. *Nat Med*, 2021. **27**(9): p. 1518-1524.
41. Walker, P., et al., *Outbreaks of H5N1 in poultry in Thailand: the relative role of poultry production types in sustaining transmission and the impact of active surveillance in control*. *J R Soc Interface*, 2012. **9**(73): p. 1836-45.
42. Yoo, D.S., et al., *Elucidating the Local Transmission Dynamics of Highly Pathogenic Avian Influenza H5N6 in the Republic of Korea by Integrating Phylogenetic Information*. *Pathogens*, 2021. **10**(6).
43. Salvador, R., et al., *Identification of High-Risk Areas for the Spread of Highly Pathogenic Avian Influenza in Central Luzon, Philippines*. *Vet Sci*, 2020. **7**(3).
44. Hayama, Y., et al., *Mathematical model of the 2010 foot-and-mouth disease epidemic in Japan and evaluation of control measures*. *Prev Vet Med*, 2013. **112**(3-4): p. 183-93.
45. Nassuato, C., et al., *Spatial transmission of Swine Vesicular Disease virus in the 2006-2007 epidemic in Lombardy*. *PLoS One*, 2013. **8**(5): p. e62878.
46. Gubbins, S., et al., *Inferences about the transmission of lumpy skin disease virus between herds from outbreaks in Albania in 2016*. *Prev Vet Med*, 2020. **181**: p. 104602.
47. Gubbins, S., et al., *Inferences about the transmission of Schmallenberg virus within and between farms*. *Prev Vet Med*, 2014. **116**(4): p. 380-90.

Bijlage 1. Leden van de werkgroep en affiliatie

| | |
|--|---|
| Prof.Dr. Marc Bonten | Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum, Utrecht |
| Dr. Egil Fischer | Universiteit Utrecht, Afdeling Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht |
| Dr. Thomas Hagens | Wageningen Bio-Veterinary Research, WUR, Lelystad |
| Prof. Dr. Ir. Dick Heederik (voorzitter werkgroep) | Universiteit Utrecht, Institute for Risk Assessment Sciences, DGK, Utrecht |
| Prof. Dr. Mart de Jong | Wageningen University & Research, Wageningen |
| Dr. Don Klinkenberg | Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven |
| Prof.Dr. Marion Koopmans | Department Viroscience, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam |
| Prof.Dr. Mirjam Kretzschmar | Universitair Medisch Centrum Utrecht, Julius Centrum, Utrecht en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven |
| Prof.Dr. Wim van der Poel | Wageningen University & Research, Wageningen |
| Prof.Dr.Ir. Lidwien Smit | Universiteit Utrecht, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht |
| Prof.Dr. Arjan Stegeman | Universiteit Utrecht, Afdeling Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren, Utrecht |
| Prof.Dr.Ir. Gerdien van Schaik | Universiteit Utrecht, Afdeling Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht en Royal GD, Deventer |

Bijlage 2. Vragen van het Ministerie van LNV

De experts wordt gevraagd een onderzoeks-aanpak op te stellen waarmee onderstaande vragen beantwoord worden.

1. Met welke nu bekende en voor Nederland relevante zoönosen zou bij opvolging van deze aanbevelingen rekening moeten worden gehouden? Gedacht wordt in eerste instantie, maar niet uitsluitend, aan rundvee, varkens, pluimvee en geiten. Maar SARS-CoV-2 heeft geleerd dat ook kleinere sectoren een rol kunnen spelen. De aanbevelingen richten zich echter op de bestaande veedichte gebieden met genoemde dierhouderijen.
2. Zijn in het kader van deze aanbevelingen bekende verspreidingsmechanismes en epidemiologische gegevens van huidige bestrijdingsplichtige dierziekten zoals MKZ, HPAI en KVP, en uitbraken van zoönosen, zoals Q-koorts in geiten en SARS-CoV-2 in nertsen, een goede voorspeller voor het verloop van uitbraken (transmissie tussen bedrijven) van bij antwoord 1 genoemde zoönosen? Kunt worden toegelicht waarom wel of niet?
3. Kunt u uitleggen wat de R_H waarde is en hoe deze berekend wordt? De R_H -waarde staat model voor zogenaamde 'buurtbesmettingen'. Kan dit begrip nader worden toegelicht? Welke factoren beïnvloeden naast de afstand tussen bedrijven, aantal bedrijven in een regio en bedrijfsgrootte, de R_H -waarde nog meer? Kan worden ingaan op de rol van bioveiligheid? Kan de voorgaande uitleg worden geïllustreerd aan de hand van de Nederlandse pluimveesector en hoogpathogene vogelgriep? Is het met behulp van de informatie die beschikbaar is over de uitbraak van SARS-CoV-2 bij nertsen mogelijk een R_H -waarde te bepalen voor deze ziekte bij nertsen? Kunt daarbij worden ingaan op relevante factoren zoals bedrijfsgrootte, aantallen bedrijven in de regio, etc?
4. Kan worden aangeven wat de geschatte kwalitatieve en kwantitatieve bijdrage aan de R_H is van alle factoren die deze R_H beïnvloeden? Dus naast afstand tussen bedrijven, het aantal bedrijven in een regio, de bedrijfsgrootte, en andere factoren die in het antwoord op vraag 3 genoemd zijn.
5. Voor welke bekende dierziekten of zoönosen is een schatting van de R_H voor Nederland beschikbaar? Kan voor deze ziekten, en per dierhouderij-sector, in beeld worden gebracht hoe dit er uit ziet in relatief veedichte gebieden en in minder veedichte gebieden? Wat is de onzekerheid van deze beschikbare R_H schattingen met betrekking tot de actuele situatie in Nederland (betrek hierin ten minste bedrijfsdichtheid en grootte, contactstructuur en bioveiligheid)? Kunnen antwoorden op deze vraag zowel in woord als in beeld/visueel (bijvoorbeeld met kaarten) worden gepresenteerd.
6. Kan aanvullend onderzoek/analyse de beantwoording van bovenstaande vragen preciseren? Zo ja, wat voor een soort onderzoek en op wat voor een termijn zouden de resultaten verwacht kunnen worden?

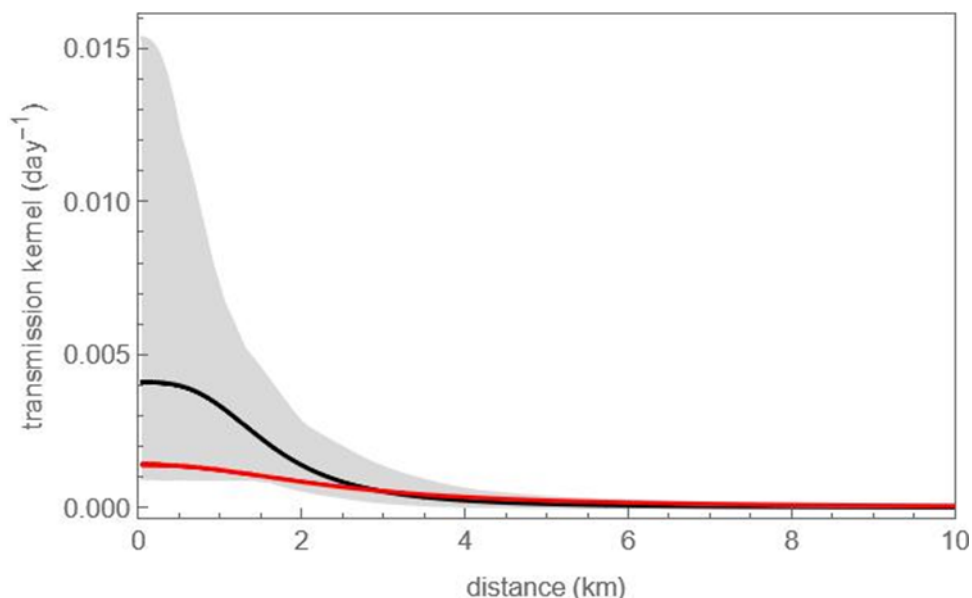
Bijlage 3. Vergelijking HPAI 2003 en 2022

Vanwege het beperkte aantal uitbraakbedrijven is in de analyse van de twee clusters in de transmissiekernel geen afhankelijkheid van bedrijfstype en/of bedrijfsgrootte geïncorporeerd. In de tabel staan de gegevens van de 11 uitbraakbedrijven. De latente periode van een bedrijf na insleep van vogelgriepvirus is gelijk gesteld aan 1 dag (gelijk aan de geschatte latente periode van eerst-besmette dier(en)). In de tabel varieert de geschatte lengte van de infectieuze periode van uitbraakbedrijven tussen 9 en 17 dagen, met een gemiddelde van 10.5 dagen.

Tabel. Uitbraakbedrijven per cluster (met geschatte datum van insleep, datum van ruiming, bedrijfstype)

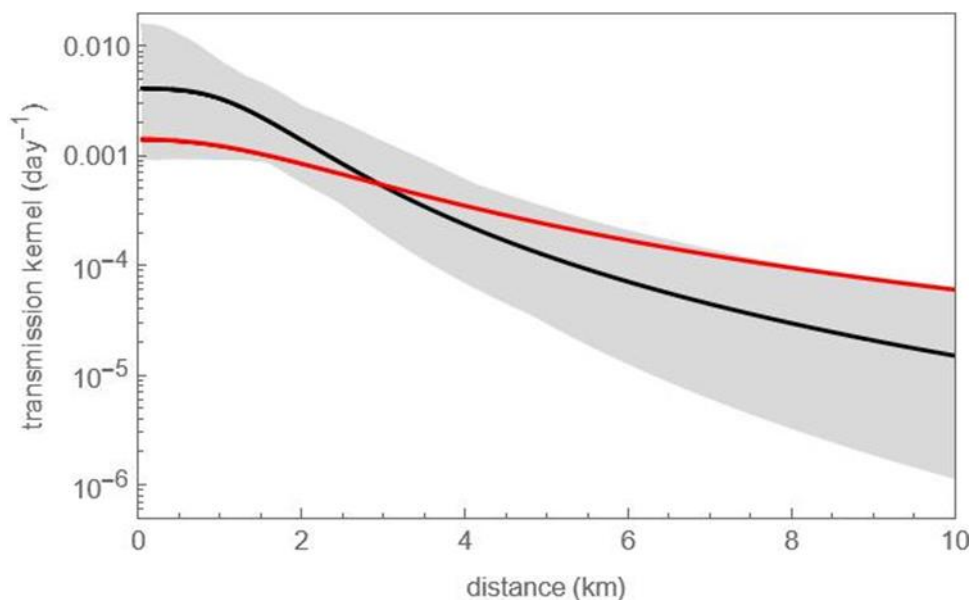
| Cluster | Uitbraakbedrijf | Geschatte datum insleep | Datum ruiming | Bedrijfstype |
|-----------|-----------------|-------------------------|---------------|-----------------|
| Lunteren | LUNTEREN III | 26-3-2022 | 13-4-2022 | Vleeseenden |
| Lunteren | LUNTEREN IV | 10-4-2022 | 20-4-2022 | Leghennen |
| Lunteren | LUNTEREN V | 10-4-2022 | 21-4-2022 | Leghennen |
| Lunteren | LUNTEREN VII | 13-4-2022 | 25-4-2022 | Leghennen |
| Lunteren | LUNTEREN VIII | 19-4-2022 | 29-4-2022 | Leghennen |
| Barneveld | BARNEVELD I | 05-4-2022 | 16-4-2022 | Leghennen |
| Barneveld | VOORTHUIZEN | 09-4-2022 | 20-4-2022 | Leghennen |
| Barneveld | LUNTEREN VI | 09-4-2022 | 21-4-2022 | Vleeseenden |
| Barneveld | BARNEVELD II | 15-4-2022 | 25-4-2022 | Leghennen |
| | | | | Vermeerdering |
| Barneveld | TERSCHUUR | 14-4-2022 | 25-4-2022 | kippen |
| Barneveld | LUNTEREN IX | 23-4-2022 | 04-5-2022 | Opfok leghennen |

In onderstaande figuur is de geschatte kernel voor de clusters (zwarte lijn) met een 95%-betrouwbaarheidsgebied (grijs gebied) geplot tezamen met de referentiekernel (rode lijn).



Figuur. Vergelijking van de hypothetische transmissiekernel van de clusters (zwarte lijn met grijs 95%-betrouwbaarheidsgebied) met de referentiekernel uit 2003 (rode lijn). Het 95%-betrouwbaarheidsgebied is bepaald aan de hand van alle waarschijnlijke combinaties voor de drie kernelparameters.

Voor een juiste vergelijking werd als referentie-kernel een vereenvoudigde versie van de bestaande transmissiekernel gebruikt, namelijk ook zonder afhankelijkheid van bedrijfstype en/of bedrijfsgrootte, en werd daarin het effect van schaalvergroting sinds 2003 verdisconteerd in een vermenigvuldigingsfactor op de kernel-amplitude. Deze vermenigvuldigingsfactor is zodanig gekozen dat de referentie-kernel met vermenigvuldigingsfactor (en dus zonder afhankelijkheid van bedrijfstype en/of bedrijfsgrootte) een totaal aantal van 65 bedrijven met een $R_h > 1$ in de Gelderse Vallei reproduceert; dit aantal van 65 is het aantal dat wordt voorspeld door de volledige bestaande transmissiekerneltransmissiekernel (d.w.z. met afhankelijkheid van bedrijfstype en/of bedrijfsgrootte). In de maximum-likelihood analyse voor de clusters worden deze twee clusters samengenomen (in de likelihood), waarbij transmissie alleen binnen clusters plaatsvindt en waarbij het eerst-besmette bedrijf in elk cluster als gegeven introductie van buitenaf wordt beschouwd. Voor beide clusters gelden alle overige pluimveebedrijven in NL als bedrijven die ontsnappen aan infectie vanuit de bedrijven in het cluster.



Figuur. Als de vorige figuur, maar dan met de verticale as op log-schaal, om de verschillen tussen de curves voor afstanden groter dan 3 km beter te kunnen zien.

De curve van de nieuw geschatte transmissiekernel voor de clusters en die van de referentie-kernel zijn niet heel verschillend. Tot op een afstand van ongeveer 3 km is de waarde van de nieuw geschatte transmissiekernel hoger dan die van de referentie-kernel en voor afstanden groter dan ongeveer 3 km is dit andersom. Echter, gegeven het kleine aantal van 11 uitbraakbedrijven waarop de nieuw geschatte transmissiekernel is gebaseerd, kunnen uit deze verschillen geen eenduidige conclusies worden getrokken over een verschil in risico's, afhankelijk van de afstand, tussen 2003 en 2022. Voor afstanden tot ongeveer 10 km valt de referentie-kernel formeel binnen de onzekerheid van de nieuwe geschatte transmissiekernel. Het met behulp van de nieuw geschatte transmissiekernel voorspelde aantal bedrijven met een $R_h > 1$ in de Gelderse Vallei bedraagt 82; dit aantal verschilt weinig van het aantal van 65 zoals voorspeld met behulp van de bestaande transmissiekernel.

De gevonden mate van overeenkomst tussen de nieuw geschatte transmissiekernel voor de twee clusters en de referentie-kernel betekent dat het patroon van de twee clusters in overeenstemming is met wat kan worden verwacht onder de hypothese van tussen-bedrijfstransmissie. Dus is de gevonden

kernel ondersteuning voor de hypothese dat het om tussen-bedrijfstransmissie ging (vanuit twee primaire introducties). Dit is geen waterdicht bewijs dat alle 9 bedrijven secundair zijn besmet.

Bijlage 4. Buitenlandse kernel-studies

| Pathofoon | Jaar | Land | Referentie |
|------------------------------|-----------|------------------|------------|
| HPAI H7N1 | 1999/2000 | Italië | [28] |
| HPAI H5N1 | 2005 | Thailand | [41] |
| HPAI H5N2 | 2015 | Verenigde Staten | [29] |
| HPAI H5N6 | 2016/2017 | Korea | [42] |
| HPAI H5N6 | 2017 | Philippijnen | [43] |
| MKZ | 2001 | VK | [20] |
| MKZ | 2010 | Japan | [44] |
| Swine Vesicular Disease | 2006/2007 | Italië | [45] |
| BTV | 2006 | België | [13] |
| BTV | 2006 | Duitsland | [13] |
| Lumpy skin disease (rundvee) | 2016 | Albanië | [46] |
| Schmallenberg | 2011 | Europa | [47] |

Voor MKZ en HPAI zijn de 'buitenlandse kernels' voor landen met vergelijkbare bestrijdingsmaatregelen qua vorm zeer vergelijkbaar met die gevonden in NL. Dat de amplitude van de transmissiekern voor de 1999/2000 HPAI H7N1 epidemie in Italië[28] ongeveer driemaal zo hoog is als die van de 2003 HPAI H7N7 in Nederland, kan - in ieder geval voor een groot deel - verklaard worden door het feit dat in het getroffen gebied in Italië relatief veel meer kalkoenbedrijven aanwezig en getroffen waren; kalkoenbedrijven die in de NL epidemie ongeveer driemaal zo vatbaar als leghennenbedrijven waren (relatieve vatbaarheid ongeveer gelijk aan 3 in Tabel 3). Dus om het verschil in amplitude te verklaren is het niet nodig om een verschil in besmettelijkheid tussen verschillende HxNy typen van HPAI virussen te veronderstellen. In de analyse van de 2015 HPAI H5N2 epidemie in Minnesota, Verenigde Staten, die vooral plaatsvond in kalkoenbedrijven is ook een ongeveer driemaal zo hoge amplitude van de transmissiekern gevonden.[29]

Bijlage 5. Monitoringsgegevens van Boviene Herpesvirus type 1 en Boviene virale diarree virus

Dr. Nannet Fabri, Dr. Inge Santman-Berends, Prof.Dr.Ir. Gerdien van Schaik – Royal GD

Alle melkveebedrijven in Nederland moeten een bekende status hebben voor Infectieuze Bovine Rhinotracheïtis (IBR of koeiengriep) veroorzaakt door het Boviene herpesvirus type 1 (BoHV1) en Boviene Virus Diarree (BVD) veroorzaakt door het gelijknamige virus. Alle overige rundveebedrijfstypen doen alleen op vrijwillige basis mee aan een controle programma. Deelname van overige rundveebedrijven aan het bestrijdingsprogramma is beperkt (ongeveer 22% voor IBR en 18% voor BVD), echter, ook de infectiegraad is op deze bedrijven niet erg hoog. Voor melkveebedrijven heeft ongeveer 86% een onverdachte of vrije status voor BVD en ongeveer 82% voor IBR. Bijna alle bedrijven met een ongunstige IBR status vaccineert. Op alle bedrijven wordt de vrije status frequent gemonitord met bewakingsonderzoek. Wanneer een bedrijf een rund aanvoert van een bedrijf met een lagere status dan wordt dat rund bij aankomst getest. Als een indicatie voor infectie wordt gedetecteerd op een bedrijf dat deelneemt aan het controle programma (hetzij in de bewaking, hetzij een aangekocht rund), dan wordt de gunstige status opgeschort ofwel het bedrijf komt in een periode van observatie. Op het betreffende bedrijf vindt vervolgonderzoek plaats en als daarbij een nieuwe virus introductie wordt bevestigd dan verliest het bedrijf zijn vrije of onverdachte status. Als een bedrijf in een observatie periode zit is er geen sprake van een “stand-still”, de normale bedrijfsvoering gaat gewoon door.

Ieder kwartaal worden er tijd-ruimte clusteranalyses uitgevoerd in SatScan. De clusteranalyses bepalen of er uitbraken zijn van IBR en BVD in tijd en ruimte (met een maximum clustergrootte van 10% van het totale oppervlakte in Nederland). Wanneer een statistisch significante verhoging van het aantal herinfecties in ruimte en tijd wordt gezien, dan wordt gekeken of bedrijven in deze clusters door aanvoer zijn besmet op basis van de testresultaten van deze runderen. Als dit niet het geval is dan wordt aangenomen dat er lokale spreiding kan zijn opgetreden door andere factoren dan aankoop. In de notitie wordt de afstand tot de index case (het bedrijf met aanvoer) van het cluster gegeven. Deze notitie bevat geen berekening van de transmissiekern, maar geeft slechts een indicatie van de mate van voorkomen van indirecte transmissie.

IBR

Tussen januari 2019 en december 2021 waren er 112 bedrijven die een indicatie voor een nieuwe IBR infectie hadden (Tabel 1). In totaal zijn er bij de 112 besmettingen 3 clusters geïdentificeerd, waar meer bedrijven met een indicatie voor een nieuwe IBR infectie waren in dezelfde periode en in dezelfde regio dan verwacht.

TABEL 1

| KWARTAAL | TOTAAL AANTAL BEDRIJVEN MET EEN IBR VRIJE OF ONVERDACHT STATUS | BEDRIJVEN MET INDICATIE NIEUWE IBR BESMETTING | AANTAL CLUSTERS | AANTAL BEDRIJVEN IN CLUSTER | STRAAL CLUSTER (KM) | TIJDSPANNE CLUSTERS* |
|-----------|--|---|-----------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|
| 2019 – 01 | 10608 | 17 | 0 | - | - | - |
| 2019 – 02 | 10744 | 8 | 0 | - | - | - |
| 2019 – 03 | 10824 | 10 | 0 | - | - | - |
| 2019 – 04 | 10805 | 7 | 0 | - | - | - |
| 2020 – 01 | 10767 | 13 | 0 | - | - | - |

| | | | | | | |
|-----------|-------|----|---|--------|------------|-------------------|
| 2020 – 02 | 10773 | 11 | 2 | 3 2 | 1.0 0.4 | kw 1 en 2 kw 2 |
| 2020 – 03 | 10878 | 8 | 0 | - | - | - |
| 2020 – 04 | 10842 | 3 | 0 | - | - | - |
| 2021 – 01 | 10794 | 5 | 0 | - | - | - |
| 2021 – 02 | 10774 | 12 | 0 | - | - | - |
| 2021 – 03 | 10794 | 10 | 1 | 3 | 2.3 | kw 2 en 3 |
| 2021 – 04 | 10759 | 8 | 0 | - | - | - |

***Een cluster wordt altijd gedefinieerd over één of twee kwartalen. Als clusters uit verschillende kwartalen overlap hebben in hun tijdspanne is het mogelijk dat er (deels) dezelfde bedrijven in zitten. Hier moet rekening mee worden gehouden als je het aantal clusters per jaar wilt bepalen.**

Eén cluster bleek uit twee bedrijven te bestaan die binnen een veterinaire eenheid vee hadden verplaatst. In de andere twee clusters van 3 bedrijven elk, had in elk cluster één bedrijf vee aangevoerd. De andere bedrijven lagen in het ene cluster op 600m tot 1,3 km afstand en in het andere cluster op 3 tot 4 km afstand. In dat laatste geval lijkt indirecte transmissie minder waarschijnlijk omdat BoHV1 een beperkte tijd infectieus blijft buiten het rund en dus niet over lange afstanden door lucht of andere vectoren wordt verspreid.

BVDV

Tussen januari 2019 en december 2021 waren er 906 bedrijven met een BVDV-vrije of onverdachte status die een indicatie voor een nieuwe BVDV infectie hadden (Tabel 2). In totaal zijn er 10 clusters geïdentificeerd, waar meer bedrijven met een indicatie voor een nieuwe BVD infectie waren in tijd en ruimte dan verwacht. In 2019 was er echter nog sprake van bedrijven die wisselden van status door administratieve redenen in de opstart van het landelijke programma en zijn in deze notitie buiten beschouwing gelaten. In 2020-2021 waren er 3 clusters.

TABEL 2

| KWARTAAL | TOTAAL AANTAL BEDRIJVEN | BEDRIJVEN MET INDICATIE NIEUWE BVD BESMETTING | AANTAL CLUSTERS | AANTAL BEDRIJVEN IN CLUSTER | STRAAL CLUSTER (KM) | TIJDSPANNE CLUSTERS* |
|-----------|-------------------------|---|-----------------|-----------------------------|---------------------|----------------------|
| 2020 – 01 | 14082 | 74 | 1 | 2 | 3.1 | Kw4 2019-kw1 2020 |
| 2020 – 02 | 14492 | 70 | 0 | - | - | - |
| 2020 – 03 | 14682 | 50 | 1 | 2 | 0.4 | Kw2 2020–kw3 2020 |
| 2020 – 04 | 14925 | 90 | 0 | - | - | - |
| 2021 – 01 | 15281 | 50 | 0 | - | - | - |
| 2021 – 02 | 15591 | 50 | 1 | 3 | 0.8 | kw2 2020 |
| 2021 – 03 | 15707 | 56 | 0 | - | - | - |
| 2021 – 04 | 15978 | 66 | 0 | - | - | - |

***Een cluster wordt altijd gedefinieerd over één of twee kwartalen. Als clusters uit verschillende kwartalen overlap hebben in hun tijdspanne is het mogelijk dat er (deels) dezelfde bedrijven in zitten. Hier moet rekening mee worden gehouden als je het aantal clusters per jaar wilt bepalen.**

In cluster 1 (eerste kwartaal van 2020) lagen de twee bedrijven 3,3 km van elkaar, in cluster 2 (derde kwartaal van 2020) 400m en in cluster 3 (tweede kwartaal van 2021) lagen de drie bedrijven 200m tot 1,1 km van elkaar.

Conclusie

De kans op indirecte transmissie van IBR en BVDV lijkt vrij gering. Mogelijk is het risico van indirecte transmissie nog onderschat. Niet-melkleverende besmette bedrijven die niet deelnemen aan het bestrijdingsprogramma kunnen indirecte transmissie hebben veroorzaakt of gevoelige niet-melkleverende bedrijven kunnen een infectie hebben gekregen. Echter, als daardoor meer dan één melkveebedrijf besmet is geraakt, dan zou SatScan significante lokale clusters detecteren, wat niet het geval was. Op basis van het geringe aantal bedrijven per cluster (<5) lijkt de huidige R_H voor IBR en BVDV anders dan door dierverplaatsingen kleiner dan 0,8 te zijn. De data uit het IBR en BVDV programma zouden gebruikt kunnen worden voor een formele analyse van de R_H in relatie tot bedrijfsdichtheid en bedrijfsgrootte.



**Universiteit
Utrecht**

Diergeneeskunde