

Risicobeoordeling vervoeding onvoldoende verhitte zuivelproducten



*Risicobeoordeling vervoeding
onvoldoende verhitte zuivelproducten*

C.J. de Vos, E.A.J. Fischer, A.A. de Koeijer, A.R.W. Elbers

*Cluster Kwantitatieve Veterinaire Epidemiologie en Risico Analyse (QVERA)
Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR*

09/cvi0168

© Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR (CVI)

Het is verboden zonder schriftelijke toestemming van het CVI deze uitgave of delen van deze uitgave te kopiëren, te vermenigvuldigen, digitaal om te zetten of op een andere wijze beschikbaar te stellen.

Aansprakelijkheid

Het CVI aanvaardt geen aansprakelijkheid voor eventuele schade voortvloeiend uit het gebruik van de resultaten van dit onderzoek of de toepassing van de adviezen.

Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR

Postbus 65
8200 AB Lelystad
Tel: 0320-238 800
Fax: 0320-238 668
E-mail: info.cvi@wur.nl
Internet: <http://www.cvi.wur.nl>

Inhoudsopgave	pg.
Voorwoord	1
Management samenvatting	3
1. Inleiding	9
2. Situatie in Nederland	11
2.1 Fabrieksmatige verwerkers	11
2.2 Boerderijzuivelbereiders (BZB's)	11
2.2.1 Rechtstreekse levering naar varkensbedrijf	11
2.2.2 Afvoer via handelaar	12
2.2.3 Aankoop van rauwe melk	14
3. Risicobeoordeling	15
3.1 Kwalitatieve risicobeoordeling	16
3.1.1 Uitscheiding MKZ virus in melk van besmette koeien	16
3.1.2 Verlaging van de virusconcentratie door pasteurisatie en verzuring	17
3.1.3 Infectieuze dosis	18
3.1.4 Risicoschatting	19
3.2 Kwantitatieve risicobeoordeling	20
3.2.1 Binnen-bedrijf transmissie model	20
3.2.1.1 Inleiding	20
3.2.1.2 Stochastisch model	20
3.2.1.3 Detectie	22
3.2.1.4 Melkproductie en virusexcretie in de melk	23
3.2.2 Dose-response model	24
3.2.2.1 Inleiding	24
3.2.2.2 Input data	25
3.2.2.3 Aannames in het binnen-bedrijf transmissie model en het dose-response model	26
3.3 Resultaten	27
3.3.1 Binnen-bedrijf transmissiemodel	27
3.3.1.1 Runderen	28
3.3.1.2 Geiten	31
3.3.2 Dose-response model	34
3.3.2.1 Fictieve bedrijven	34
3.3.2.2 Werkelijke bedrijven	38
3.3.3 Vergelijking van de kans op besmetting van een bedrijf door geïnfecteerde rauwmelkse wei met de algemene kans op besmetting tijdens een MKZ uitbraak	40
4. Discussie	43
4.1 Kwantitatieve risicobeoordeling door de EFSA	43
4.2 Handelaren	44
4.3 Geografische afstand	45
5. Advies	47
Literatuur	49

Voorwoord

In opdracht van het Bureau Risicobeoordeling (BuR) van de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) heeft het Centraal Veterinair Instituut (CVI) van Wageningen UR een kwantitatieve risicobeoordeling uitgevoerd m.b.t. het risico van vervoeding van onvoldoende verhitte zuivelproducten zoals bedoeld in Verordening (EG) nr. 79/2005, voor het uitbreken van een besmettelijke dierziekte, in het bijzonder mond-en-klauwzeer (MKZ).

U kunt direct na het voorwoord de managementsamenvatting lezen van deze risicobeoordeling. In dit rapport wordt na een inleiding (hoofdstuk 1) en een beschrijving van de situatie in Nederland ten aanzien van boerderijzuivelbereiders en de afvoer van rauwmelkse wei (hoofdstuk 2) verslag gedaan van de resultaten van de risicobeoordeling (hoofdstuk 3). Vervolgens worden deze resultaten bediscussieerd (hoofdstuk 4) en wordt er ten slotte in hoofdstuk 5 een advies gegeven.

Wij danken Wim Ooms en Karen Zwaagstra van de VWA voor het bemiddelen met betrekking tot het verkrijgen van ruwe data die nodig waren voor de kwantitatieve risicobeoordeling. Ivo Muller van het COKZ zijn wij erkentelijk voor het verzamelen en ter beschikking stellen van de bovengenoemde data. GD Deventer en de dienst Regelingen van het Ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) worden bedankt voor het verstrekken van gegevens betreffende aantallen aanwezige dieren op enkele specifieke veehouderijen. Gert-Jan Boender van het CVI wordt bedankt voor het maken van de geografische figuren 1a en 1b.

Managementsamenvatting

Opdracht

Het Bureau Risicobeoordeling (BuR) van de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) heeft het Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR verzocht om een kwantitatieve risicobeoordeling uit te voeren m.b.t. het risico van vervoeding van onvoldoende verhitte zuivelproducten - zoals bedoeld in Verordening (EG) nr. 79/2005 - voor het uitbreken van een besmettelijke dierziekte. Daarbij is gekozen voor mond-en-klauwzeer (MKZ) omdat het MKZ virus beschouwd wordt als een van de meest infectieuze agentia dat via deze weg verspreid kan worden. Gevraagd werd om bij de beantwoording van deze vraag, in overleg met de VWA, van verschillende risicobeheersings-scenario's (hittebehandeling, langere wachttijd voordat wei wordt afgevoerd vanaf bedrijf, etc.) de relatieve risico's te bepalen. Voor de VWA zal de haalbaarheid en handhaafbaarheid van te nemen risicobeheersingmaatregelen van doorslaggevend belang zijn.

Inleiding

Het vervoederen van melk, melkproducten en melkderivaten aan landbouwhuisdieren brengt een risico op overdracht van dierziekten met zich mee. In Verordening (EG) nr. 79/2005 zijn daarom regels gesteld ten aanzien van het vervoederen van zuivelproducten. Indien verwerkte producten en wei UHT-behandeld of gesteriliseerd zijn, mogen deze gebruikt worden als voedermiddelen in zowel de betrokken lidstaat als ook in gebieden over de grens. Dit geldt ook voor producten die gepasteuriseerd (72°C, 15 sec) zijn en vervolgens aangezuurd (pH < 6 gedurende minimaal een uur). Voor alle overige producten geldt dat de lidstaten bij de vaststelling van het aantal geregistreerde veehouderijen die de betrokken producten mogen gebruiken, rekening moeten houden met hun risicobeoordeling voor best- en worst-case scenario's die wordt uitgevoerd bij de opstelling van hun rampenplannen voor epizootieën. De EFSA heeft in 2006 een resoluut advies uitgebracht over de mogelijkheid om ook deze overige producten zonder verdere behandeling aan landbouwhuisdieren te vervoederen: geen vervoeding aan landbouwhuisdieren zonder een doeltreffende behandeling voor maximale reductie van pathogenen om transmissie van infectieuze ziekten te vermijden. De EFSA opinie biedt weinig perspectief voor het introduceren van andere mitigerende maatregelen dan adequate aanvullende (hitte)behandeling van zuivel(bij)producten. Het EFSA panel geeft echter aan dat hen de gegevens ontbraken om een degelijke kwantitatieve risicobeoordeling uit te voeren. Op basis van de richtlijnen van Verordening (EG) nr. 79/2005 heeft de VWA opdracht gegeven tot een risicobeoordeling van het vervoederen van rauwmelkse producten.

Doelstelling

Doel van deze studie is om het risico te beoordelen van de verspreiding van mond en klauwzeer MKZ als gevolg van het vervoederen van de genoemde zuivelproducten afkomstig van veehouderij-bedrijven (i.c. melkvee- en melkgeitenbedrijven) met dieren die een MKZ-besmetting doormaken maar waarbij de MKZ-infectie nog niet is gedetecteerd. De studie is toegespitst op rauwmelkse wei die ontstaat bij de productie van boerenkaas op het boerenbedrijf. Reden daarvoor is dat dit het zuivel(bij)product is dat in de praktijk gebruikt wordt voor vervoeding. Deze wei mag volgens de bovenstaande verordening 16 uur na het stremmen van de melk worden opgehaald en rechtstreeks naar toegelaten veehouderijen worden vervoerd indien de zuurtegraad minder bedraagt dan 6,0 (zie Hoofdstuk 2, Bijlage van Verordening (EG) nr. 79/2005).

Situatie in Nederland

Op basis van informatie van het Centraal Orgaan voor Kwaliteitsaangelegenheden in de Zuivel (COKZ) wordt de volgende schets gegeven:

Fabrieksmatige verwerkers

In Nederland zijn 73 fabrieksmatige verwerkers van zuivelproducten. De melk die aangevoerd wordt op deze bedrijven wordt meteen bij binnenkomst gepasteuriseerd (72°C, 15 sec). De wei die ontstaat bij de kaasbereiding heeft een pH tussen de 4,0 en 4,5. Deze wordt vervolgens afgevoerd naar 24 erkende verwerkers die bij de VWA bekend zijn. Voor deze wei is geen risicobeoordeling nodig omdat zij valt onder Hoofdstuk I, bijlage I van de verordening en sowieso als voedermiddel gebruikt mag worden.

Boerderijzuivelbereiders

In Nederland zijn 447 geregistreerde boerderijzuivelbereiders (BZBs). Op deze bedrijven wordt rauwmelkse wei geproduceerd als restproduct van de kaasmakerij. In de meeste gevallen wordt dit vervoerd aan eigen dieren of afgevoerd via de gierkelder. In totaal zijn er 29 bedrijven die rauwmelkse wei afvoeren. De meeste van deze bedrijven liggen in het veenweidegebied.

Zestien van de 29 BZBs die rauwmelkse wei afvoeren, vervoert deze wei rechtstreeks naar een ander bedrijf. Locaties van zowel de afvoerende als de ontvangende bedrijven zijn bekend. In de meeste gevallen liggen de ontvangende bedrijven op korte afstand van het afvoerende bedrijf. Voor deze bedrijven is ook de omvang van de weistroom bekend. Deze varieert van 2.900 tot 17.500 liter per week.

Bij 13 van de 29 BZBs die rauwmelkse wei afvoeren, wordt deze opgehaald door een handelaar. Van deze bedrijven is bekend welke handelaar de wei ophaalt. Bij één bedrijf wordt de wei door drie verschillende handelaren afgevoerd. Voor de meeste van deze bedrijven is de omvang van de weistroom niet bekend. De meeste handelaren voeren geen bewerking uit alvorens de wei te distribueren. Volgens Verordening (EG) nr. 79/2005 zijn deze handelaren ook niet verplicht om de wei te verhitten indien afzet binnen Nederland plaats vindt. Voor deze rauwmelkse wei is wel een risicobeoordeling vereist in het kader van bovenstaande verordening. Sommige van deze handelaren leveren aan een groot aantal varkensbedrijven (soms wel meer dan 50 varkensbedrijven). We hebben echter geen informatie over de frequentie van leveringen aan de diverse afnemers en de hoeveelheden wei die het betreft. Daarnaast is er geen compleet overzicht van het aantal melkveebedrijven waarvan de verschillende handelaren rauwmelkse wei aankopen. Wij hebben dan ook geen kwantitatieve risicobeoordeling kunnen uitvoeren voor deze categorie bedrijven. Nader onderzoek zal een betere risicobeoordeling voor de distributie door handelaren van rauwmelkse wei voor vervoeding kunnen opleveren.

Distributie van rauwmelkse wei via een handelaar zal waarschijnlijk resulteren in een verdunning van de virusconcentratie in de wei indien slechts één van de aanleverende bedrijven met MKZ besmet is. Omdat de rauwmelkse wei echter mogelijk aan meerdere bedrijven geleverd wordt, is er de mogelijkheid van meer dan één nieuw besmet bedrijf i.t.t. wanneer directe levering aan één veehouderijbedrijf plaats vindt.

Daarnaast zijn er in totaal negen BZBs die rauwe melk aankopen. Op basis van de beperkte gegevens die hierover zijn verkregen, geldt dat het maximale volume dat wordt aangekocht niet groter is dan de eigen productie. Sommige bedrijven betrekken deze aangekochte melk van meerdere bedrijven. Details van deze bedrijven ontbreken maar wij gaan er vanuit dat de aangekochte melk gebruikt wordt voor de bereiding van zuivel. Drie van deze bedrijven voeren vervolgens wei af. Twee van deze bedrijven pasteuriseren de melk (of wei) en voeren de wei rechtstreeks af naar een ander veehouderijbedrijf. Eén van deze bedrijven pasteuriseert de melk (of wei) niet en voert de wei af via een handelaar. Vier van de overige zes bedrijven die rauwe melk aankopen, voert de wei af via het riool. Eén bedrijf loost de wei in de gierput. Daarnaast is er één

bedrijf dat de wei vervoedert aan eigen dieren. In dit geval wordt de melk (of wei) gepasteuriseerd. Ook twee bedrijven die de wei afvoeren via het riool pasteuriseren de aangekochte rauwe melk.

Een kwantitatieve beoordeling van het risico door aankoop van rauwe melk is niet mogelijk omdat de herkomst van de rauwe melk onbekend is en er beperkte informatie is over de hoeveelheden melk die aangekocht worden.

Risicobeoordeling

De belangrijkste determinanten voor de kans op nieuwe MKZ infecties door vervoeding van rauwmelkse wei zijn (a) de hoeveelheid virus in de rauwe melk, (b) de verlaging van de virusconcentratie door verzuring en (c) de infectieuze dosis voor de ontvangende diersoort (= dose-response relatie). Op basis van gegevens uit de literatuur over uitscheiding van virus in de melk van MKZ-besmette koeien, afdoding van virus door hittebehandeling en verzuring en de kans op besmetting via de orale route is een kwalitatieve risicobeoordeling uitgevoerd voor de fabrieksmatige verwerkers en de BZBs. Daarnaast is een kwantitatieve risicobeoordeling uitgevoerd voor de BZBs die de rauwmelkse wei rechtstreeks naar andere bedrijven afvoeren.

Binnen-bedrijf transmissie model

Om het infectiepotentieel van afvoerende bedrijven in te kunnen schatten, is een stochastisch simulatiemodel (binnen-bedrijf transmissiemodel) ontwikkeld dat de hoeveelheid MKZ virus schat die uitgescheiden wordt in de melk op een bedrijf gedurende de hoog risico periode (HRP). De HRP is de periode vanaf introductie van de betrokken dierziekte bij een dier of bedrijf in Nederland tot het in werking treden van maatregelen om verdere verspreiding van de betrokken dierziekte te voorkomen nadat er detectie van een eerste uitbraak heeft plaats gevonden. Modeluitkomsten van het binnen-bedrijf transmissie-model zijn gebruikt als invoergegevens voor het dose-response model.

Dose-response model

De virusconcentratie in de tankmelk, de totale hoeveelheid geleverde rauwmelkse wei, de virusreductie door verzuring en de diersoort die de rauwmelkse wei consumeert (varkens, kalveren) bepalen samen de kans op infectie van het ontvangende veehouderijbedrijf. Er is gebruik gemaakt van een exponentieel dose-response model om de kans te berekenen dat minimaal één dier op het ontvangende veehouderijbedrijf geïnfecteerd raakt. De berekening van het risico van rauwmelkse wei is gebaseerd op wei die minimaal 16 uur na stremmen afgevoerd wordt. Ter vergelijking is het risico ook bepaald voor rauwe melk, voor rauwmelkse wei die 12 uur na stremmen afgevoerd wordt (waarmee EFSA heeft gerekend) en gepasteuriseerde melk met een pH < 6 gedurende minimaal één uur ('behandelde melk'). Dit is de minimale behandeling waarna de melk zonder risicobeoordeling voor vervoeding gebruikt mag worden (Verordening (EG) nr. 79/2005).

Met behulp van de beide modellen zijn berekeningen uitgevoerd voor fictieve bedrijven (melkveebedrijven en geitenbedrijven die in bedrijfsgrootte variëren van 70 tot 1000 dieren) en werkelijke bedrijven (gegevensbestand COKZ). In beide modellen zijn de volgende aannames gebruikt :

- Alle melk van MKZ geïnfecteerde koeien komt in de melktank terecht. Dit is een overschatting van het risico. Koeien die besmet zijn met MKZ hebben vaak ook problemen met mastitis vanwege de laesies en blaren aan de spenen van het uier. In het geval van antibioticum behandeling van mastitis zal de melk achtergehouden worden.
- De weistroom is gebaseerd op de totale hoeveelheid melk die tijdens de hoog-risico periode is geproduceerd. In werkelijkheid zal de melk van de laatste dag of dagen voor detectie nog niet afgevoerd zijn van het melkveebedrijf. Dit betekent een overschatting van het risico.

- Omdat niet bekend is welke verdeling van het MKZ virus plaats vindt bij de kaasbereiding, is er bij de berekeningen van uit gegaan dat de hoeveelheid virus die in de kaas en de wei terecht komt evenredig is aan de hoeveelheid melk die in beide producten terecht komt. Dit betekent mogelijk een overschatting van het risico.

Resultaten

Binnen-bedrijf transmissie model

In de huidige situatie zou bij introductie van een MKZ-infectie op een melkveebedrijf naar verwachting gedurende ca. 10,5 dagen geïnfecteerde melk worden afgevoerd met een gemiddelde MKZ virus concentratie van 0,063 TCID₅₀/ml melk (TCID₅₀ is de virusdosis die nodig is om 50% kans te hebben dat de monolayer met cellen waarmee je het virus mengt in een verdunningsreeks zal verdwijnen omdat het virus de cellen infecteert).

Voor melkproducerende bedrijven is de MKZ virusconcentratie in melk geproduceerd gedurende de HRP niet sterk afhankelijk van bedrijfsgrootte. De totaal geproduceerde hoeveelheid melk en de duur van de HRP voor bedrijven met melkvee zijn positief gecorreleerd met de grootte van het bedrijf. De uiteindelijke virusconcentratie is echter lager voor grote bedrijven.

De MKZ virusconcentratie in melk geproduceerd gedurende de HRP op bedrijven met melkkoeien neemt sterk toe met een toenemend reproductie getal R_0 . Het reproductie getal, R_0 , geeft het aantal nieuwe infecties weer veroorzaakt door één geïnfecteerd dier in zijn gehele infectieuze periode in een volledig vatbare populatie. Deze waarde is een eigenschap van het virus, de gastheer en contacten tussen dieren. De detectietijd voor bedrijven met melkvee wordt sterker bepaald door de incubatietijd naar mate het reproductie getal R_0 toeneemt.

De MKZ virusconcentratie in melk geproduceerd gedurende de HRP op geitenbedrijven heeft een grote variatie voor kleine bedrijven. Deze variatie wordt veroorzaakt door grote variatie in de tijdsduur tot detectie doordat veel kleine uitbraken onopgemerkt blijven.

Dose-response model fictieve bedrijven

Indien rauwe melk vervoerd wordt, is de kans op besmetting van het ontvangende bedrijf zeer groot. De kans op besmetting in geval van vervoeding van rauwmelkse wei is echter klein. Indien de rauwmelkse wei (afvoer wei minimaal 16 uur na stremmen) afkomstig is van melkveebedrijven varieert deze kans van 6×10^{-5} tot 8×10^{-4} (d.w.z. slechts één op de 1.250 tot 17.000 primaire uitbraken zal resulteren in een secundaire infectie via vervoeding van rauwmelkse wei). Voor rauwmelkse wei afkomstig van geitenbedrijven ligt de kans tussen 8×10^{-6} en 4×10^{-5} (d.w.z. slechts één op de 25.000 tot 125.000 primaire uitbraken zal resulteren in een secundaire infectie via vervoeding van rauwmelkse wei). Indien een kortere 'wachttijd' gehanteerd wordt alvorens de wei af te voeren (12 uur in plaats van 16 uur) is de kans op besmetting van het ontvangende bedrijf ca. 16 keer zo groot. De kans op besmetting door vervoeding van 'behandelde melk' is ca. 3 keer kleiner dan de kans op besmetting via rauwmelkse wei.

De kans op besmetting neemt toe bij grotere bedrijfsomvang van het afvoerende bedrijf. Dit terwijl de virusconcentratie in de tankmelk bij grotere bedrijven iets lager ligt dan bij kleinere bedrijven doordat er sterkere verdunning optreedt. Echter, de totale hoeveelheid geproduceerde melk is groter op grotere bedrijven en daarmee de veronderstelde afgevoerde hoeveelheid wei. En een grotere hoeveelheid wei betekent een grotere totale hoeveelheid virus en daarmee een grotere kans op besmetting.

Uitgaande van een gemiddeld melkveebedrijf met 150 dieren en een gemiddeld geitenbedrijf met 500 dieren is de kans op besmetting van het ontvangende bedrijf ca. 3 keer lager indien de wei afkomstig is van een geitenbedrijf.

Dit komt doordat het aantal besmette geiten in de meeste gevallen laag is, waardoor de virusconcentratie in de tankmelk lager is dan op melkveebedrijven. Ondanks een veel lagere melkgift per geit, voert een gemiddeld geitenbedrijf een grotere hoeveelheid wei af gedurende de HRP dan een gemiddeld melkveebedrijf (25.000 liter vanaf een geitenbedrijf met 500 geiten tegenover 20.000 liter vanaf een melkveebedrijf met 150 koeien). Dit komt doordat de gemiddelde detectietijd voor geitenbedrijven veel langer is (zie Figuren 5 en 11).

Indien rauwmelkse wei vervoederd wordt, heeft het aantal bedrijven waaraan geleverd wordt geen invloed op het verwachte aantal besmette bedrijven. De kansen op besmetting zijn zo klein dat vervoeding in de meeste gevallen (99,987%) niet tot besmetting zal leiden en in enkele gevallen tot één besmet bedrijf (0,013%). De kans op meer dan één besmet bedrijf is verwaarloosbaar klein ($7 \times 10^{-9} \%$)¹.

Dose-response model werkelijke bedrijven

Voor een aantal BZBs die rauwmelkse wei afvoeren waren voldoende gegevens bekend om de kans op besmetting van het ontvangende bedrijf te berekenen. In alle gevallen betreft het slechts één ontvangend bedrijf. In dit geval zijn alleen berekeningen uitgevoerd voor rauwe melk, rauwmelkse wei na 16 uur stremmen en 'behandelde melk' (gepasteuriseerde melk met een pH < 6 gedurende minimaal één uur). De berekende kansen zijn in dezelfde orde van grootte als voor de fictieve bedrijven. Er is niet langer een lineaire relatie tussen de bedrijfsgrootte van het afvoerende bedrijf en de kans op besmetting. Dit komt doordat de werkelijke weistroom variabel is en niet direct correleert met de bedrijfsgrootte. Waarschijnlijk is dit zo omdat niet alle melk verkaasd wordt.

Vergelijking van de kans op besmetting van een bedrijf door MKZ-geïnfecteerde rauwmelkse wei met de algemene kans op besmetting tijdens een MKZ uitbraak

Om de berekende kans op besmetting van een bedrijf door MKZ-geïnfecteerde rauwmelkse wei op zijn waarde te kunnen schatten, vergelijken wij die kans met de algemene kans op besmetting tijdens een MKZ uitbraak ('bench mark'). De kans op besmetting van een vatbaar bedrijf door een geïnfecteerd bedrijf kan worden bepaald op basis van de afstand tussen deze bedrijven. De zogeheten ruimtelijke transmissiekernel bepaalt de kans dat een besmet bedrijf een vatbaar bedrijf op een bepaalde afstand besmet gedurende de gehele infectieuze periode van dit besmette bedrijf. Men moet daarbij bedenken dat de transmissiekernel de kans op besmetting weergeeft via alle mogelijke routes van virusoverdracht. De kans op MKZ-besmetting van een vatbaar bedrijf door MKZ-geïnfecteerde rauwmelkse wei is vergelijkbaar met de algemene kans op besmetting via alle mogelijke routes tijdens een MKZ uitbraak bij een afstand van 5 tot 15 kilometer tussen bedrijven. Echter, voor een eerlijke vergelijking zouden we alleen moeten kijken naar de algemene kans op besmetting gedurende de HRP van een MKZ uitbraak. Echter, een dergelijke relatie tot afstand tussen bedrijven is niet bekend, omdat wij alleen informatie hebben over de transmissiekernel die is geschat voor de gehele MKZ-epidemie (HRP samen met de periode na de HRP). De verwachting is echter dat de kans voor alleen de HRP vlakker en hoger zal aflopen dan de bekende kernelschatting voor de gehele uitbraak, omdat er tijdens de HRP nog geen vervoersverboden van kracht zijn.

¹ Getallen voor een gemiddeld melkveebedrijf met 150 dieren dat alle melk gebruikt voor kaasproductie en de daarbij ontstane wei afvoert naar varkensbedrijven.

Advies

Op basis van de uitgevoerde risicobeoordeling adviseren wij om – conform Verordening (EG) nr. 79/2005 – BZBs die rauwe melk verwerken en bedrijven die rauwe melk aankopen en verder verwerken, de rauwmelkse wei pas na minimaal 16 uur na stremmen te laten afvoeren ter vervoeding aan MKZ-gevoelige landbouwhuisdieren. In dat geval zal slechts één op de 1.250 tot 125.000 primaire MKZ-uitbraken resulteren in een secundaire infectie via vervoeding van rauwmelkse wei afkomstig van MKZ-geïnfecteerde veehouderijen bij rechtstreekse levering van de boerderijzuivelbereider naar een ander veehouderijbedrijf. Alhoewel er verschillen zijn in het verloop van een uitbraak op een melkvee of melkgeitenbedrijf, is het niet nodig onderscheid te maken tussen melkvee (koeien) en melkgeitenbedrijven.

Het risico op nieuwe besmettingen via rauwmelkse wei die door handelaren afgevoerd wordt, hebben wij helaas niet kunnen berekenen. Reden is dat wij geen informatie aangeleverd hebben gekregen over de frequentie van leveringen aan de diverse afnemers en de hoeveelheden wei die het betreft. Daarnaast is er geen compleet overzicht van het aantal melkveebedrijven waarvan de verschillende handelaren rauwmelkse wei aankopen. Echter, op basis van de berekeningen die wij wel uitgevoerd hebben, verwachten wij dat ook bij distributie van de rauwmelkse wei over meerdere bedrijven, de kans op besmetting van meer dan één ontvangend bedrijf erg klein is. Distributie door handelaren zal naar verwachting alleen in uitzonderlijke gevallen leiden tot een groter aantal nieuwe MKZ besmettingen dan wanneer de rauwmelkse wei rechtstreeks afgevoerd wordt naar een ander veehouderijbedrijf. Het risico op verspreiding van MKZ via rauwmelkse wei door handelaren is wel groter indien de virusconcentraties in de rauwmelkse wei hoog zijn (worst-case scenario's). Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn indien de rauwmelkse wei niet voldoende lang (minimaal 16 uur) gestremd is. Het advies is daarom dat handelaren rauwmelkse wei pas mogen leveren aan veehouderijen - ter vervoeding aan MKZ-gevoelige dieren - minimaal 16 uur na stremmen.

In de huidige situatie wordt de meeste wei vervoerd over korte afstand. Indien de wei vervoerd wordt over een grotere afstand, kan dit in geval van een epidemie leiden tot meerdere besmette gebieden. Maatregelen die vervoeding van rauwmelkse wei reguleren op basis van afstand, zouden gebaseerd kunnen worden op enerzijds de compartimentering die gebruikt wordt tijdens een MKZ epidemie of anderzijds de beschermings- en toezichtsgebieden (3 en 10 km rondom besmet bedrijf) die ingesteld worden ten tijde van een MKZ epidemie. Indien het ontvangende bedrijf in hetzelfde compartiment of binnen een straal van 10 km ligt, zal de nieuwe besmetting veroorzaakt door de vervoeding van rauwmelkse wei niet meteen tot een nieuw apart ingesloten gebied leiden (zal overlappen met het eerdere ingesloten gebied), waardoor de epidemie in geografische zin enigszins beperkt blijft. Het advies is daarom om te overwegen de afstand tussen wei-afvoerend en wei-ontvangend bedrijf te beperken op basis van compartimentsgrenzen of een straal van 10 km (voor directe levering van afvoerend naar ontvangend bedrijf). Tevens betekent dit dan voor handelaren dat zij alleen kunnen leveren tussen wei-afvoerende en wei-ontvangende bedrijven binnen eenzelfde compartiment of met een onderlinge afstand van maximaal 10 km.

1. Inleiding

Het vervoederen van melk, melkproducten en melkderivaten aan landbouwhuisdieren brengt een risico op overdracht van dierziekten met zich mee. In Verordening (EG) nr. 79/2005 (ter uitvoering van Verordening (EG) nr. 1774/2002) zijn daarom regels gesteld ten aanzien van het vervoederen van zuivelproducten. Indien verwerkte producten en wei UHT-behandeld of gesteriliseerd zijn mogen deze gebruikt worden als voedermiddelen in zowel de betrokken lidstaat als ook in gebieden over de grens. Dit geldt ook voor producten die gepasteuriseerd (72°C, 15 sec) zijn en vervolgens aangezuurd (pH < 6 gedurende minimaal een uur) (Bijlage I, hoofdstuk I in Verordening (EG) nr. 79/2005). Voor alle overige producten geldt dat ze slechts naar een beperkt aantal toegelaten veehouderijen verzonden mogen worden (Bijlage I, hoofdstuk II en Bijlage II in Verordening (EG) nr. 79/2005). Deze toegelaten veehouderijen dienen vastgesteld te worden op grond van een risicobeoordeling voor best- en worst-case scenario's zoals gebruikt bij de opstelling van de rampenplannen voor epidemieën, met name voor mond- en klauwzeer (MKZ).

De overwegingen van Verordening (EG) nr. 79/2005 geven aan dat de Europese Commissie het advies van de European Food Safety Authority (EFSA) moet inwinnen over de mogelijkheid om ook deze overige producten zonder verdere behandeling aan landbouwhuisdieren te vervoederen. Inmiddels is er een EFSA opinie (maart 2006) van de Scientific Panel Animal Health and Welfare (AHAW) die een vrij resoluut standpunt inneemt: geen overige producten vervoederen aan landbouwhuisdieren zonder een doeltreffende behandeling voor maximale reductie van pathogenen om het risico van transmissie van infectieuze ziekten te vermijden (EFSA, 2006). De EFSA AHAW opinie biedt weinig perspectief voor het introduceren van andere mitigerende maatregelen dan adequate aanvullende (hitte)behandeling van zuivel(bij)producten. Het EFSA panel geeft echter aan dat hen de gegevens ontbraken om een degelijke kwantitatieve risicobeoordeling uit te voeren. Overigens is de verordening niet aangepast na het uitbrengen van de EFSA opinie.

Op basis van de richtlijnen in Verordening (EG) nr. 79/2005 heeft de VWA opdracht gegeven tot een risicobeoordeling van het vervoederen van rauwmelkse producten.

Doel van deze studie is om het risico te beoordelen van de verspreiding van mond-en-klauwzeer (MKZ) als gevolg van het vervoederen van de genoemde zuivelproducten (Bijlage I, hoofdstuk II en Bijlage II van Verordening (EG) nr. 79/2005) afkomstig van veehouderijbedrijven met dieren die een MKZ-besmetting doormaken, maar waarbij de MKZ-infectie nog niet is gedetecteerd. Daarbij is gekozen voor MKZ omdat het MKZ virus beschouwd wordt als een van de meest infectieuze agentia dat via deze weg verspreid kunnen worden.

In deze studie gaat het met name om de zogeheten rauwmelkse wei die ontstaat bij de productie van kaas op het boerenbedrijf. Reden daarvoor is dat dit het zuivel(bij)product is dat in de praktijk gebruikt wordt voor vervoeding. Deze wei mag 16 uur na het stremmen van de melk worden opgehaald en rechtstreeks naar toegelaten veehouderijen worden vervoerd indien de zuurtegraad minder bedraagt dan een pH van 6,0 (Verordening (EG) nr. 79/2005, Bijlage I, hoofdstuk II).

2. Situatie in Nederland

Onderstaande informatie is aangeleverd door drs. Ivo Muller, werkzaam bij het Centraal Orgaan voor Kwaliteitsaangelegenheden in de Zuivel (COKZ).

2.1. Fabrieksmatige verwerkers

In Nederland zijn 73 fabrieksmatige verwerkers van zuivelproducten. De melk die aangevoerd wordt op deze bedrijven wordt meteen bij binnenkomst gepasteuriseerd (72°C, 15 sec). De wei die ontstaat bij de kaasbereiding heeft een pH tussen de 4,0 en 4,5. Deze wordt vervolgens afgevoerd naar 24 erkende verwerkers die bij de VWA bekend zijn. Onduidelijk is of deze erkende verwerkers vervolgens nog een hittebehandeling uitvoeren alvorens de wei te vervoederen aan landbouwhuisdieren. Karen Zwaagstra (VWA) geeft aan dat dit – conform Verordening (EG) nr. 79/2005 – niet noodzakelijk is indien de producten in Nederland gebruikt worden. De melkproducten afkomstig van deze fabrieksmatige verwerkers zijn dus minimaal éénmaal gepasteuriseerd. Wei afkomstig van deze fabrieksmatige verwerkers is bovendien aangezuurd. Dat betekent dat deze wei onder Hoofdstuk I, bijlage I van de verordening valt en sowieso als voedermiddel gebruikt mag worden. Een verdere risicobeoordeling is dus niet nodig.

2.2. Boerderijzuivelbereiders

In Nederland zijn 447 geregistreerde boerderijzuivelbereiders (BZBs). Op deze melkveebedrijven wordt rauwmelkse wei geproduceerd als restproduct van kaasmakerij. In de meeste gevallen wordt dit vervoerd aan eigen dieren of afgevoerd via de gierkelder. In totaal zijn er 29 bedrijven die rauwmelkse wei afvoeren. De meeste van deze bedrijven liggen in het veenweidegebied (Figuur 1). Daarnaast is er nog een beperkt aantal BZBs dat rauwe melk aankoopt. Op basis van de beperkte gegevens die hierover zijn verkregen, geldt dat het maximale volume dat wordt aangekocht niet groter is dan de eigen productie. Sommige bedrijven betrekken deze aangekochte melk van meerdere bedrijven.

2.2.1. Rechtstreekse levering

Zestien van de 29 BZBs die rauwmelkse wei afvoeren, vervoert deze wei rechtstreeks naar een ander bedrijf. Locaties van zowel de afvoerende als de ontvangende bedrijven zijn bekend. In de meeste gevallen liggen de ontvangende bedrijven op korte afstand van het afvoerende bedrijf (Tabel 1). Voor deze bedrijven is ook de omvang van de weistroom bekend. Deze varieert van 2.900 tot 17.500 liter per week.

Voor deze bedrijven kunnen we het risico op verspreiding van MKZ via rauwmelkse wei berekenen op basis van gegevens over (a) het totaal aantal koeien en (b) het aantal lacterende koeien op het bedrijf. Daarnaast zijn gegevens nodig over het soort – en eventueel aantal – landbouwhuisdieren op het ontvangende bedrijf.

Tabel 1. Overzicht van afstanden (km) tussen afvoerende en ontvangende bedrijf in geval van directe levering van boerderijzuivelbedrijf (BZB) naar ander veehouderijbedrijf.

<i>Afstand (km)</i>	<i>Aantal BZBs</i>
< 1	5
1 – 5	7
5 – 10	2
> 10	2
Totaal	16

2.2.2. Afvoer via handelaar

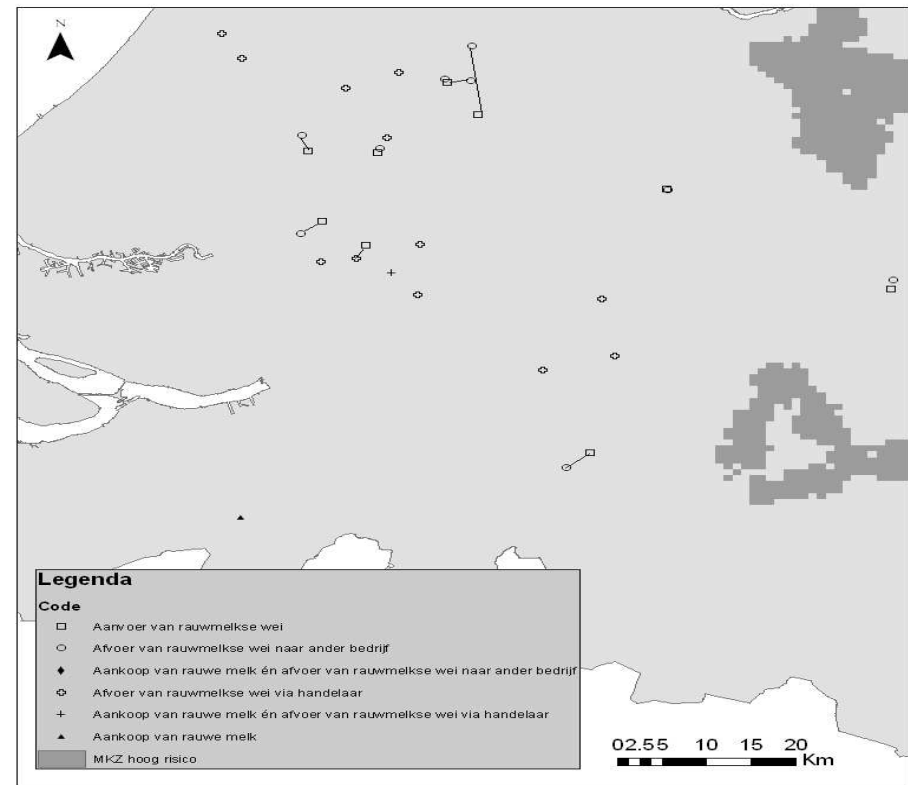
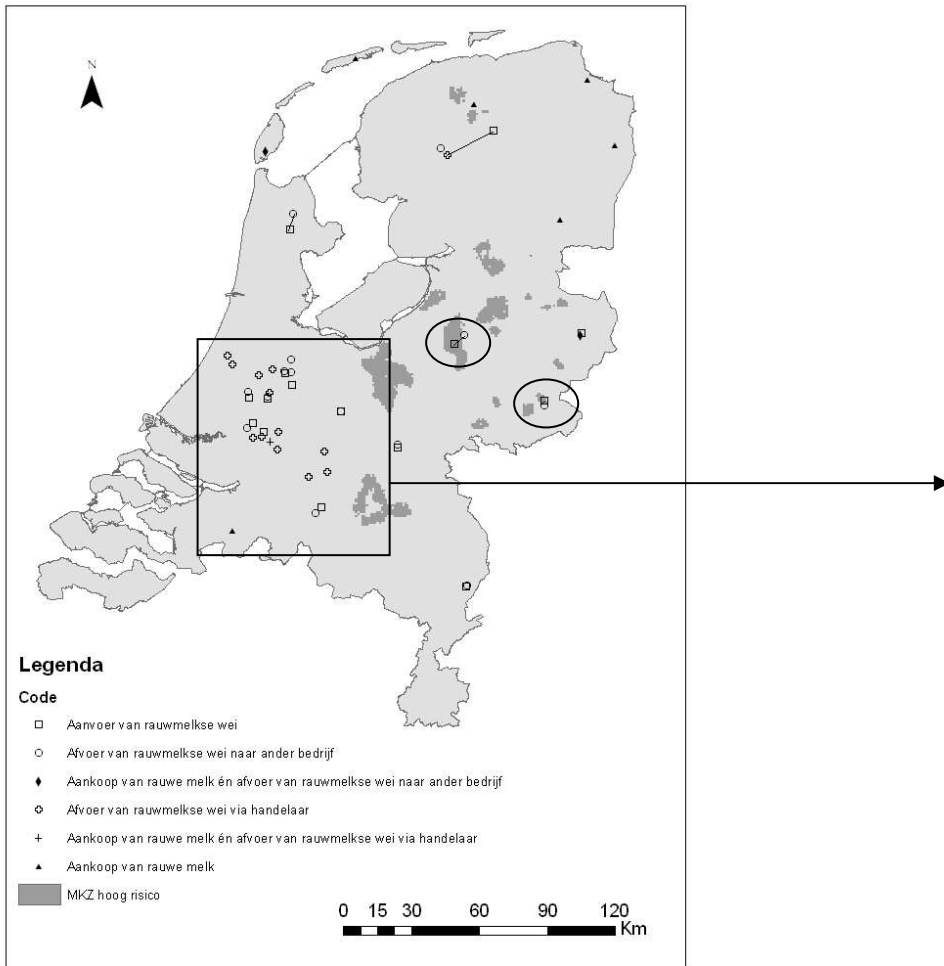
Bij 13 van de 29 BZBs die rauwmelkse wei afvoeren, wordt deze opgehaald door een handelaar. Van deze bedrijven is bekend welke handelaar de wei ophaalt (Tabel 2). Bij één bedrijf wordt de wei door drie verschillende handelaren opgehaald. Voor het merendeel van deze bedrijven is de omvang van de weistroom niet bekend.

De meeste handelaren voeren geen bewerking uit alvorens de wei te distribueren. Volgens Verordening (EG) nr. 79/2005 zijn deze handelaren ook niet verplicht om de wei te verhitten indien afzet binnen Nederland plaats vindt. Sommige van deze handelaren leveren aan een groot aantal varkensbedrijven (soms wel meer dan 50 varkensbedrijven). We hebben echter geen informatie over de frequentie van leveringen aan de diverse afnemers en de hoeveelheden wei die het betreft. Bovendien is het de vraag of wij een compleet overzicht hebben van het aantal melkveebedrijven waarvan de verschillende handelaren rauwmelkse wei aankopen (Tabel 2). Distributie van rauwmelkse wei via een handelaar zal resulteren in een verdunning van de virusconcentratie in de wei indien slechts één van de aanleverende bedrijven met MKZ besmet is. Omdat de rauwmelkse wei echter mogelijk aan meerdere bedrijven geleverd wordt, is er de mogelijkheid van meer dan één nieuw besmet bedrijf i.t.t. wanneer directe levering aan één veehouderijbedrijf plaats vindt.

Tabel 2. Overzicht van het aantal boerderijzuivelbedrijven (BZBs) die rauwmelkse wei leveren aan de verschillende handelaren.

<i>Handelaar</i>	<i>Aantal BZBs</i>
Van Triest te Maurik	7
Daalhuizen VOF te Kamerik	3
Smits te Zevenhuizen	2
Toontje Hendriks te Baarle Nassau	1
Weihandel Lyklema te Harich (Fr.)	1
Koopmans te Echtenerbrug	1
Totaal	15 ^a

^a Één BZB levert aan drie verschillende handelaren.



Figuur 1b. Uitsnede van Figuur 1a. Bedrijven die bij elkaar horen zijn verbonden door een lijn indien ze op enige afstand van elkaar liggen.

Figuur 1a. Locaties van bedrijven die rauwmelkse wei afvoeren naar een ander veehouderijbedrijf of via een handelaar en van veehouderijbedrijven die rauwmelkse wei aanvoeren. Ieder afvoerend bedrijf levert slechts aan één ander bedrijf. Bedrijven die bij elkaar horen zijn verbonden door een lijn indien ze op enige afstand van elkaar liggen. Vier bedrijven liggen op de rand van een hoog-risico gebied voor MKZ (in de cirkels).

2.2.3. Aankoop van rauwe melk

Er zijn in totaal negen bedrijven die rauwe melk aankopen. We gaan er vanuit dat de aangekochte melk gebruikt wordt voor de bereiding van zuivel. Drie van deze bedrijven voeren vervolgens wei af. Twee van deze bedrijven pasteuriseren de melk (of wei) en voeren de wei rechtstreeks af naar een ander veehouderijbedrijf. Eén van deze bedrijven pasteuriseert de melk (of wei) niet en voert de wei af via een handelaar. Vier van de overige zes bedrijven die rauwe melk aankopen, voert de wei af via het riool. Eén bedrijf loost de wei in de gierput. Daarnaast is er één bedrijf dat de wei vervoedert aan eigen dieren. In dit geval wordt de melk (of wei) gepasteuriseerd. Ook twee bedrijven die de wei afvoeren via het riool pasteuriseren de aangekochte rauwe melk.

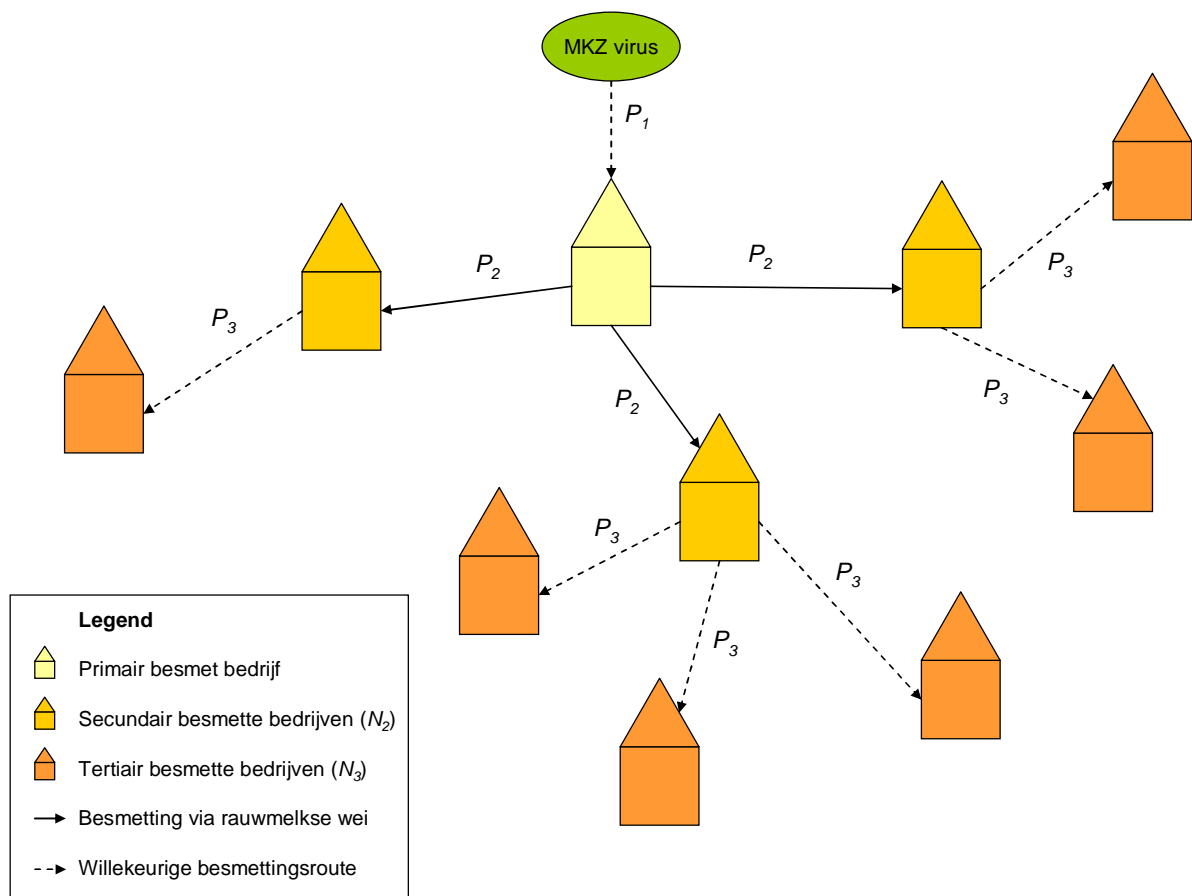
Een kwantitatieve beoordeling van het risico door aankoop van rauwe melk is niet mogelijk. Slechts voor twee van de negen bedrijven is bekend waar de melk vandaan komt (herkomstbedrijven). Bovendien hebben we slechts beperkte informatie over de hoeveelheden melk die aangekocht worden.

Opgemerkt moet worden dat lozen van wei op het riool niet toegestaan is vanwege o.a. de vervuiling van het afvalwater met organisch materiaal en mogelijke risico's voor de (dier)gezondheid. Ondanks dat dit geen risico op verspreiding van besmetting via rechtstreekse vervoeding met zich meebrengt, kan het wel bijdragen aan de verspreiding van MKZ in geval het virus in het oppervlaktewater terecht komt. Het risico van lozing van rauwe melk op het riool is beoordeeld door Schijven et al. (2005). Zij concluderen dat het risico in de meeste gevallen laag is – de kans dat rundvee via deze route besmet raakt ligt tussen de $3,3 \times 10^{-7}$ en $8,5 \times 10^{-5}$. Deze kansen zijn in dezelfde orde van grootte als de kansen op besmetting via vervoeding van rauwmelkse wei na minimaal 16 uur stremmen (Tabel 5). Schijven et al. (2005) geven echter aan dat de kansen op MKZ besmetting door lozing van rauwe melk op het riool sterk kunnen oplopen indien er overstort is van niet-gezuiverd afvalwater of rioolwater op oppervlaktewater of indien virusconcentraties in de tankmelk hoger zijn. De kans op nieuwe MKZ besmettingen door lozing van rauwmelkse wei op het riool zal 10^3 tot 10^5 kleiner zijn dan de kans berekend door Schijven et al. (2005), omdat de zuurgraad van de wei leidt tot virusreductie.

3. Risicobeoordeling

Om te bepalen naar hoeveel toegelaten veehouderijen de genoemde zuivelproducten in Bijlage I, hoofdstuk II en Bijlage II van Verordening (EG) nr. 79/2005 verzonden mogen worden vanaf het ontstaansbedrijf, zonder dat dit een risico vormt voor het uitbreken van een besmettelijke dierziekte zoals MKZ, is een risicobeoordeling uitgevoerd.

Risico is de resultante van de kans op - en gevolgen van - een ongewenste gebeurtenis, hier: de kans op en gevolgen van verspreiding van het MKZ virus door een melkveebedrijf dat rauwmelkse wei afvoert. Dit risico wordt gedefinieerd door (a) de kans dat dit bedrijf zelf besmet raakt met MKZ (P_1), (b) de kans dat het bedrijf het virus verder verspreidt via de rauwmelkse wei (P_2), (c) het aantal bedrijven dat besmet raakt via rauwmelkse wei afkomstig van dit bedrijf (N_2) en (d) verdere verspreiding van het virus door deze bedrijven (P_3 , N_3). Een schematische weergave staat in Figuur 2.



Figuur 2. Schematisch overzicht van het risico op verspreiding van MKZ virus via rauwmelkse wei. P_1 is de kans dat het bedrijf dat rauwmelkse wei afvoert besmet raakt met MKZ (primaire besmetting). P_2 is de kans dat afvoer van rauwmelkse wei vanaf dit bedrijf leidt tot één of meer secundaire besmettingen. P_3 is de kans dat deze bedrijven vervolgens andere bedrijven infecteren via een willekeurige besmettingsroute.

De kans op besmetting van een bedrijf (P_1) hangt af van (a) aankoop van levende dieren, (b) eventuele aankoop van rauwe melk, en (c) hygiënestatus (biosecurity).

De kans dat dit bedrijf vervolgens een ander bedrijf besmet door afvoer van rauwmelkse wei (P_2) hangt af van: (a) virusconcentratie in tankmelk, (b) hoeveelheid afgevoerde rauwmelkse wei, c) virusreductie door verzuring en (d) diersoort op ontvangende bedrijf (dose-response relatie). Het aantal bedrijven (N_2) dat via rauwmelkse wei besmet raakt hangt af van het totaal aantal ontvangende bedrijven en het aantal dieren op deze bedrijven. De mogelijkheden tot verdere verspreiding van het virus vanaf deze secundaire bedrijven (P_3, N_3) wordt bepaald door (a) ligging van het bedrijf, (b) afvoer van levende dieren, (c) eventuele afvoer van rauwe melk en/of rauwmelkse wei, en (d) hygiënestatus.

In de uitgevoerde risicobeoordeling hebben wij met name gekeken naar de kans dat een bedrijf dat rauwmelkse wei afvoert via deze route andere bedrijven zal besmetten (P_2). Bij directe levering aan andere bedrijven gaat het in de praktijk slechts om één ontvangend bedrijf. De kans op besmetting is dan gelijk aan de kans dat ≥ 1 dier op het ontvangende bedrijf geïnfecteerd raakt.

Op basis van gegevens uit de literatuur over uitscheiding van virus in de melk van MKZ-besmette koeien, afdoding van virus door hittebehandeling en verzuring en de kans op besmetting via de orale route is een kwalitatieve risicobeoordeling uitgevoerd voor de fabrieksmatige verwerkers en de BZBs. Daarnaast is voor de BZBs een kwantitatieve risicobeoordeling uitgevoerd op basis van modelberekeningen.

3.1. Kwalitatieve risicobeoordeling (literatuur)

De belangrijkste determinanten voor de kans op nieuwe MKZ infecties door vervoeding van rauwmelkse wei zijn (a) de hoeveelheid virus in de rauwe melk, (b) de verlaging van de virusconcentratie door verzuring en (c) de infectieuze dosis voor de ontvangende diersoort (= dose-response relatie).

3.1.1. Uitscheiding van MKZ virus in de melk van besmette koeien

Een koe die besmet is met MKZ zal het virus ook in de melk uitscheiden. Het MKZ virus is vaak al aanwezig in de melk voordat de koe klinische verschijnselen vertoont (Cunliffe & Blackwell, 1977; Blackwell et al., 1982; Tomasula & Konstance, 2004). De Leeuw et al. (1980) geven echter aan dat bij intranasaal geïnfecteerde koeien de uitscheiding in de melk tegelijk begon met de eerste klinische verschijnselen. Over het algemeen begint virus uitscheiding in de melk (virolactia) 2 tot 4 dagen na infectie en duurt ca. 4 dagen (Orsel et al., 2007; Reid et al., 2006; de Leeuw et al., 1980).

De gemeten virustiter in de melk van geïnfecteerde koeien varieert van 0,7 tot 6,6 log TCID₅₀/ml² (Ryan et al., 2008; EFSA, 2006; Donaldson, 1997). TCID₅₀ is de virusdosis die nodig is om 50% kans te hebben dat de monolayer met cellen waarmee je het virus mengt in een verdunningsreeks zal verdwijnen omdat het virus de cellen infecteert. Uitscheiding van virus is niet constant en in de meeste gevallen ligt de piek in de uitscheiding tussen de 3 en 5 log TCID₅₀/ml (Ryan et al., 2008;

² Sommige referenties geven de waarden in pfu/ml in plaats van TCID₅₀/ml. 1 TCID₅₀ komt overeen met 0,69 pfu; op logschaal is dit een verschil van 0,16. Dit verschil is klein in vergelijking tot de relatief grote variatie in concentraties op de logschaal die gegeven wordt in de literatuur. We hebben daarom concentraties in TCID₅₀/ml en pfu/ml aan elkaar gelijk gesteld en door elkaar gebruikt. Onze modellering is gebaseerd op TCID₅₀/ml.

Orsel et al., 2007; Reid et al., 2006; Tomasula et al., 2006; Blackwell et al., 1982). Walker et al. (1984) vonden titers tot maximaal 6,8 log pfu/ml en Hyde et al. (1975) vonden zelfs titers van 7,5 log pfu/ml. In beide gevallen waren de koeien zowel intramammair als intraveneus geïnoculeerd, wat tot eerdere en hogere uitscheiding van het virus in de melk leidt. Zo vonden Cunliffe & Blackwell (1977) na deze wijze van inoculatie al uitscheiding in de melk op de dag van inoculatie. Intramammaire inoculatie is echter geen natuurlijke besmettingsroute. In een experiment met intranasale inoculatie begon de virus uitscheiding in de melk op dag 4 en duurde 3-4 dagen. De virusconcentratie lag in dit experiment tussen 1,2 en 2,7 log pfu/ml (de Leeuw et al., 1978).

Daarnaast daalt de melkgift van MKZ besmette koeien. Deze daling varieert van 20 tot 65% (Reid et al., 2006). Orsel et al. (2007a) zagen een geleidelijke afname van ca. 2 kg per dag tot een productieverlies van ca. 40%. De Leeuw et al. (1980) vonden zelfs een daling van 50-70%; deze gegevens zijn echter afkomstig van intramammair en intraveneus besmette koeien.

3.1.2. Verlaging van de virusconcentratie door pasteurisatie en verzuring

Pasteurisatie

Bij hoge temperaturen vindt inactivatie van MKZ virus plaats. MKZ virus is ook gevoelig voor een lage zuurgraad. Wei afkomstig van fabrieksmatige verwerkers is gepasteuriseerd (HTST: 72°C, 15 sec) en heeft een pH < 4,5 (Ivo Muller, COKZ). Rauwmelkse wei afkomstig van BZBs heeft een pH < 4,5 en wordt in principe pas 16 uur na stremmen afgevoerd (Verordening (EG) nr. 79/2005).

HTST pasteurisatie resulteert in een 3-5 log reductie van de virusconcentratie (EFSA, 2006; Tomasula et al., 2006; Tomasula & Konstance, 2004; Donaldson, 1997; Blackwell et al., 1982; Hyde et al., 1975; Sellers, 1971). Tomasula & Konstance (2004) vonden na pasteurisatie minder dan 1 log pfu/ml (i.c. 0-10 pfu/ml) in de melk. Ook Cunliffe & Blackwell (1977) vonden minder dan 0,7 log pfu/ml na pasteurisatie. Uitgaande van begintiters variërend van 5,2 tot 6,4 log pfu/ml was de virusreductie minimaal 4,5 tot 5,7 log. Hyde et al. (1975) vonden echter nog een virusconcentratie van 2-3 log pfu/ml in de melk na HTST pasteurisatie. In deze studie waren de begintiters echter hoog (6,7-7,5 log pfu/ml) en was de gemeten reductie door pasteurisatie 3,7-5,5 log. In de meeste gevallen kon geen virus meer gekweekt worden in cel cultuur na HTST pasteurisatie, maar resulteerde inoculatie van stieren wel in nieuwe infecties. Ondanks dat dit een artificiële route van infectie is, waarvoor een veel lagere dosis nodig is dan via de orale route, wordt daarmee wel aangetoond dat er dus nog levend virus aanwezig is.

Het effect van pasteurisatie is afhankelijk van de pH van de melk. MKZ virus resulteert in een verhoging van de pH tot boven de 7. Door verdunning in de tankmelk zal de pH van de tankmelk waarschijnlijk niet hoger zijn dan ca. 6,8. Bij deze pH-waarde mag bovengenoemde reductie aangenomen worden (EFSA, 2006).

Daarnaast is het effect van pasteurisatie ook afhankelijk van de hoeveelheid vet in de melk. Virus reductie is groter indien er weinig vet aanwezig is in de melk (Ryan et al., 2008; Tomasula et al., 2006; Blackwell, 1978). Ook overleeft het virus een hittebehandeling beter in natuurlijk besmette melk dan wanneer het later aan de melk toegevoegd is (spiken van melk) (de Leeuw et al., 1980). Vermoedelijk zijn sommige virusdeeltjes ingekapseld in vet- en/of eiwitconglomeraten. Vet lijkt een belangrijkere rol te spelen bij de overleving van het virus dan eiwit (Tomasula & Konstance, 2004). Dit betekent dat pasteurisatie van wei mogelijk effectiever is dan pasteurisatie van melk. Wei bevat immers nauwelijks vet.

Maar ook indien de melk gepasteuriseerd wordt, zal bij de kaasbereiding het grootste deel van het vet, en daarmee het grootste deel van het overgebleven virus, in de kaas terecht komen en de kans op transmissie van MKZ via wei afkomstig van gepasteuriseerde melk daardoor verkleind worden.

Verzuring

Verzuring van de wei resulteert eveneens in een reductie van de MKZ virus concentratie. De halfwaardetijd van het MKZ virus in wei met een pH van 6 wordt op één uur geschat (EFSA, 2006). Er vanuit gaande dat de wei minimaal 16 uur op het bedrijf blijft na stremmen (Verordening (EG) nr. 79/2005), is de reductie bij deze halfwaardetijd ca. 4,8 log. De halfwaardetijd bij een pH van 5 zou slechts één seconde zijn (EFSA, 2006). In dat geval zal er nauwelijks virus over zijn na 16 uur.

Overleving van het virus is sterk afhankelijk van de zuurgraad. Sellers (1969) geeft een 5 log reductie van MKZ in melk (gespiked) na 18 uur bij een pH van 5,8, na 30 minuten bij een pH van 5,5 en na 2 minuten bij een pH van 4,0. Blackwell (1984) vond geen virus in zure wei (pH = 4,6), maar wel in zoete wei (pH = 5,2). Inoculatie van stieren met zure wei (pH = 4,7) leidde niet tot nieuwe infectie (Blackwell, 1978). Echter, Cunliffe & Blackwell (1977) kregen wel nieuwe infecties na inoculatie van stieren met zure wei (pH = 4,6).

Pasteurisatie en verzuring

Het effect van pasteurisatie en verzuring is in de literatuur vaak niet te scheiden (EFSA, 2006). In geval beide behandelingen plaatsvinden, gaan we uit van een additioneel effect. Dat betekent dus een 6 – 10 log reductie van MKZ virus. Blackwell (1978) vond geen virus in zure wei (pH = 4,7) na pasteurisatie (72°C, 15s). Kaaswringel gemaakt uit melk met een MKZ virustiter van 5,2 tot 6,4 log pfu/ml voor pasteurisatie bleek na pasteurisatie (72°C, 15 sec) en met een pH van 4,6 echter nog wel infectieus voor geïnoculeerde stieren (Cunliffe & Blackwell, 1977). Hierbij moet wel opgemerkt worden, dat het gaat om metingen in de geproduceerde kaaswringel, waar het meeste vet in terecht komt. De wei die vrij kwam bij het productieproces werd weggegooid en is niet getest op aanwezigheid van virus.

De kwantitatieve risicobeoordeling van de EFSA komt tot de conclusie dat er na pasteurisatie en verzuring nog een klein restrisico is dat wei leidt tot nieuwe MKZ besmettingen indien geconsumeerd door varkens of kalveren. De berekende kans op secundaire uitbraken ligt dan tussen de 10^{-3} en 10^{-5} afhankelijk van de hoeveelheid wei die gebruikt wordt voor vervoeding. In andere woorden: slechts één op de 1.000 tot 100.000 primaire uitbraken zal resulteren in een secundaire infectie via vervoeding van gepasteuriseerde zure wei (EFSA, 2006). De kansen zijn dus zeer klein, maar niet nul.

Tijdens de MKZ epidemie in Denemarken in 1982 is ca. 18 miljoen kg melk vervoerd aan landbouwhuisdieren na dubbele verhitting (72°C, 15 sec en 80°C, 3 sec) en verzuring tot pH < 4,5. Dit heeft indertijd niet geresulteerd in nieuwe uitbraken (Donaldson, 1997).

3.1.3. Infectieuze dosis

De dose-response relatie verschilt per diersoort (gevoeligheid) en infectieroute (oraal, nasaal). Koeien zijn veel gevoeliger voor besmetting via inademing van het virus dan varkens. Voor koeien is de infectieuze dosis tussen de 1 en 1,5 log (French et al., 2002; Donaldson, 1997) en voor varkens ca. 2,6 log (EFSA, 2006; Alexandersen et al., 2002; Donaldson, 1997). Voor besmetting via de orale route zijn hogere doses nodig. De infectieuze dosis voor varkens is geschat op 4-5 log TCID₅₀ (Ryan et al., 2008; EFSA, 2006; Tomasula & Konstance, 2004; Alexandersen et al., 2003; Donaldson, 1997).

Op basis van gegevens van Sellers (1971) is de infectieuze dosis echter geschat op 6,2 log TCID₅₀/ml (95% CI is 6,0 – 6,5 log). (EFSA, 2006; Schijven et al., 2005). Schijven et al. (2005) hebben deze dose-response relatie ook voor koeien gebruikt bij gebrek aan betere data. Tomasula & Konstance (2004) en Donaldson (1997) geven een infectieuze dosis voor kalveren van 6 log ID₅₀.

Uitgaande van een exponentiële dose-response functie, kan de dose-response parameter (r) berekend worden als

$$r = \frac{\ln(2)}{D} \qquad \text{vergelijking 1}$$

waarbij D staat voor de infectieuze dosis.

3.1.4. Risicoschatting

De virusconcentratie in melk van MKZ-besmette koeien is 3-5 log TCID₅₀/ml. In de literatuur worden echter grote variaties genoemd. In de melktank treedt verdunning op omdat (a) slechts een beperkt aantal koeien met MKZ besmet zullen zijn tot het moment van detectie, (b) de melkgift van MKZ-besmette koeien lager is dan die van gezonde dieren en (c) melk van MKZ-besmette koeien mogelijk niet in de tank terechtkomt doordat deze dieren vaker mastitisproblemen hebben.

HTST pasteurisatie (72°C, 15 sec) resulteert in een reductie van de virusconcentratie van 3-5 log.

Verzuring van de melk tijdens de kaasproductie levert een aanzienlijke reductie van de virusconcentratie in wei op. Uitgaande van een halfwaardetijd van een uur en een 'wachttijd' van minimaal 16 uur (Verordening (EG) nr. 79/2005) mag een reductie van ca. 4,8 log verwacht worden. Waarschijnlijk is de reductie echter hoger, omdat in de meeste gevallen geen virus geïsoleerd kon worden, terwijl inoculatie van stieren soms wel tot positief resultaat leidde. Bovendien heeft MKZ virus een voorkeur om zich te hechten aan vetten, waardoor het virus waarschijnlijk in een grotere hoeveelheid in de kaas terecht zal komen in vergelijking met de wei. Het risico van nieuwe besmettingen via rauwmelkse wei met een zuurgraad kleiner dan 4,5 is naar verwachting zeer klein.

Het is niet duidelijk wat het gecombineerde effect van verzuring en pasteurisatie is en of de volgorde waarin de beide behandelingen uitgevoerd worden invloed heeft op de uiteindelijke reductie. Uitgaande van een additioneel effect mag een virusreductie van 6-10 log verwacht worden. Het risico van nieuwe besmettingen via gepasteuriseerde zure wei is naar verwachting zeer klein.

Op basis van de literatuur concluderen wij dat vervoeding van rauwmelkse wei wel tot nieuwe infecties kan leiden indien geen pasteurisatie heeft plaatsgevonden. De kans hierop hangt echter sterk af van de hoeveelheden die vervoederd worden en het aantal dieren waaraan vervoederd wordt, en daarmee de dosis die een varken binnen krijgt. Het risico op verspreiding van MKZ via de fabrieksmatige verwerkers (pasteurisatie en verzuring) is naar verwachting zeer klein, maar niet nul. Overigens is vervoeding van producten die gepasteuriseerd (72°C, 15 sec) en vervolgens aangezuurd zijn (pH < 6, minimaal 1 uur) toegestaan volgens Verordening (EG) nr. 79/2005.

3.2. Kwantitatieve risicobeoordeling

Het model dat gebruikt is voor de kwantitatieve risicobeoordeling bestaat uit twee delen: (a) een binnen-bedrijf transmissiemodel en (b) een dose-response model.

3.2.1. Binnen-bedrijf transmissiemodel

3.2.1.1. Inleiding

Door MKZ virus (MKZV) geïnfecteerd melkvee scheidt MKZV uit in de melk. Vervoeding van wei afkomstig van melk van met MKZV geïnfecteerde dieren kan een potentieel risico zijn voor de verspreiding van het virus gedurende de hoog risico periode (HRP) (Blackwell et al., 1982; Hyde et al., 1975; Orsel et al., 2007). De HRP is de periode vanaf introductie van de betrokken dierziekte bij een dier of bedrijf in Nederland tot het in werking treden van maatregelen om verdere verspreiding van de betrokken dierziekte te voorkomen nadat er detectie van een eerste uitbraak heeft plaats gevonden.

Om het infectiepotentieel van afvoerende bedrijven in te kunnen schatten, is een stochastisch simulatiemodel ontwikkeld dat de hoeveelheid virus schat die uitgescheiden wordt in de melk op een bedrijf gedurende de HRP. Navolgend wordt het model voor MKZ-uitbraken op BZBs gepresenteerd. Hiermee wordt eerste de huidige situatie geanalyseerd. Aan de hand van het model zal vervolgens de rol van bedrijfsgrootte en het reproductie getal R_0 op de virusconcentratie in de melk aan het einde van de HRP worden beschreven. Het reproductie getal, R_0 , geeft het aantal nieuwe infecties weer veroorzaakt door één geïnfecteerd dier in zijn gehele infectieuze periode in een volledig vatbare populatie (Diekmann & Heesterbeek, 2000).

3.2.1.2. Stochastisch model

Het binnen-bedrijf transmissiemodel is een *individueel-gebaseerd* stochastisch simulatiemodel. *Individueel-gebaseerd* slaat op de eigenschap dat gedurende de uitbraak van elk (fictief) dier de infectiestatus bekend is. De simulaties zijn stochastisch, wat betekent dat alle overgangen tussen verschillende toestanden worden bepaald door kansprocessen. Hierdoor is iedere simulatie een unieke realisatie van een uitbraak. Door een groot aantal runs (bijvoorbeeld 100) voor elke combinatie van parameters te doen kan de verdeling van uitkomsten worden bepaald.

In dit model hebben dieren twee eigenschappen: infectiestatus en kliniek. De mogelijke infectiestatusen zijn: vatbaar (S), latent geïnfecteerd (L), infectieus (I) en hersteld (R). Kliniek is onderverdeeld in de toestanden: gezond, subklinisch, matige ziekte en ernstige ziekte. De infectiestatus en kliniek zijn verbonden door het moment van infectie (overgang van vatbaar naar latent geïnfecteerd, maar ook van gezond naar subklinisch).

De overgang van S naar L is het infectiemoment en de kans per tijdseenheid dat een vatbaar dier wordt geïnfecteerd, wordt bepaald door:

$$P(S \rightarrow L) = \frac{R_0}{\bar{T}_i} \cdot \frac{S \cdot I}{N} \quad \text{vergelijking 2}$$

In deze vergelijking is R_0 het reproductie getal en \bar{T}_i is de gemiddelde infectieuze periode.

$\frac{R_0}{\bar{T}_i}$ is dus het gemiddeld aantal dieren dat geïnfecteerd wordt door een infectieus dier per tijdseenheid. N is het totaal aantal dieren.

Als waarde voor R_0 is in de basisscenario's gekozen voor een waarde van 6,0 voor melkvee (Bouma, 2003). De waarde van R_0 heeft een grote onzekerheid en kan veel groter zijn blijkens experimenteel gevonden waarden (Orsel et al., 2009). Daarom zal de robuustheid van het model worden bestudeerd voor grotere waarden van R_0 ($R_0 = 18$ en $R_0 = 60$).

Voor de simulaties op geitenbedrijven hebben we gekozen voor een $R_0 = 1,5$, wat hoger is dan de geschatte $R_0 = 1,1$ afkomstig uit de studies bij schapen van Orsel et al. (2007a). Hierbij kiezen we expres voor een beter spreidende stam dan die van de MKZ-epidemie in 2001 in Nederland, omdat de kans op het doodlopen van de uitbraak voor detectie erg groot is bij een $R_0 = 1,1$.

Na infectie wordt voor ieder geïnfecteerd dier de overgang van de ene naar de andere infectiestatus bepaald aan de hand van trekkingen uit een verdeling. Alle lengten van periodes hebben een gammaverdeling. Deze verdelingen zijn geschat op basis van ruwe data voor melkkoeien (Orsel et al., 2007b). Voor de kwantificering van de periodes voor geiten is gebruik gemaakt van literatuur over schapen, omdat deze voor geiten ontbreekt (Alexandersen et al., 2002b; McVicar et al., 1972; Orsel et al., 2007b). Hierbij zijn we er vanuit gegaan dat de gegevens voor schapen een goede benadering zijn voor geiten. Geiten zijn waarschijnlijk iets minder gevoelig dan schapen, waardoor deze aanname eerder tot een overschatting dan tot een onderschatting van het risico leidt.

De latente periode is de periode waarin dieren wel geïnfecteerd zijn maar nog niet infectieus zijn voor andere dieren. In deze studie laten we deze periode overeenkomen met de periode tot aan de eerste detectie van virus in de melk (Orsel et al., 2007a). De latente periode is gelijk voor zowel geiten als koeien en heeft een gemiddelde duur van 2 dagen en een 95%-interval tussen 1,0 en 3,3 dagen. De infectieuze periode - de periode waarin dieren andere dieren kunnen besmetten - is gemiddeld 4,0 dagen (2,0 -6,7) voor runderen en gemiddeld 7,0 dagen (5,0-9,3) voor geiten (Orsel et al., 2007a, b).

Kliniek

Van geïnfecteerd melkvee wordt aangenomen dat deze allemaal na de incubatietijd ernstige symptomen vertonen. Onder experimentele omstandigheden vertoont 20% tot 40% van de schapen geen symptomen en zijn dus subklinisch geïnfecteerd (Orsel et al., 2007b; Kitching & Hughes, 2002; Aggarwal et al., 2002). In experimenten worden dieren uiteraard regelmatig nauwkeurig onderzocht, waardoor ook zeer beperkte symptomen zullen worden gezien. In het veld zullen sommige symptomen niet worden opgemerkt of niet aan MKZ worden gerelateerd.

Een voorbeeld van het laatste is kreupelheid, wat een veel voorkomend symptoom is van MKZ, maar dat ook veelvuldig voorkomt onder schapen zonder MKZ. In de literatuur worden symptomen van MKZ bij schapen geclassificeerd als matig of ernstig. Een heranalyse van de data van Orsel et al. (2007b) liet zien dat 60% van de geïnculeerde dieren en 40% van contactbesmette dieren ernstige of specifieke symptomen vertoonden. Slechts één van de zeven dieren die ernstig ziek werden, werd meteen ernstig of specifiek ziek. Van de 12 zieke dieren werden er vijf matig ziek, waarna zij herstelden.

De situatie in het veld is zeer verschillend van die in experimenten. Symptomen, die in onze definitie onder ernstig vallen zoals blaren tussen de tenen, zullen bij schapen door een boer niet snel worden waargenomen. Een dier hoeft daar ook niet heel veel last van te hebben.

Daarom gaan we er in deze analyse vanuit dat 50% van de dieren subklinisch zal blijven of zulke beperkte kliniek zal vertonen dat dit niet wordt opgemerkt. Van de overige dieren zal de helft uiteindelijk ernstige symptomen vertonen. Slechts 25% van alle geïnfecteerde schapen zal dus ernstig ziek worden.

Duur kliniek

Melkvee herstelt 1 à 2 weken vanaf de eerste symptomen (website OIE: <http://www.oie.org>). Voor de duur van ernstig ziekte bij melkvee is gekozen voor een verdeling rond het gemiddelde van 10,5 (7-14,7) dagen. Echter de uitkomsten zijn niet gevoelig voor de lengte van deze periode, omdat de analyse voor melding en detectie van de uitbraak gebruik maakt van het cumulatief aantal zieke dieren.

Naast de subklinische MKZ-infecties is de kliniek van MKZ in geiten in twee groepen op te delen: Eén groep herstelt na matig ziek te zijn geweest en de tweede groep wordt na een periode van matige ziekte ernstig ziek. Voor deze twee groepen dieren kiezen we twee verschillende verdelingen voor T_{matig} . De duur van de matig zieke periode verschilt tussen dieren, die daarna ernstig ziek worden, nl. 3 (1-15) dagen, en die dieren die daarna herstellen, nl. 8 (5-9) dagen. De duur van de periode ernstige ziekte, $T_{ernstig}$, was gemiddeld 9 (8 – 12) dagen voor geïnculeerde dieren. De schatting voor contact dieren was 3 (1-13) dagen. We kiezen een ruime verdeling rond een gemiddelde van 9 (5-13) dagen.

Incubatietijd

Incubatietijden tussen de 2 en 14 dagen worden gevonden afhankelijk van virusstam, inoculatie dosis en vatbaarheid. Hierbij gaat het echter om incubatie na *experimentele inoculatie*. Bij een werkelijke uitbraak gaat het om de incubatietijd na een infectie door een contact met een infectieus dier. Hiervoor lijken de incubatie tijden een nauwere verdeling te hebben rond de 5 dagen (3 – 7,5 dagen), welke wij aanhouden in het model (Cox et al 2005, Gibson & Donaldson 1986 en Orsel et al 2007b).

3.2.1.3. Detectie

De kans, dat een veehouder een melding maakt van m matig zieke dieren en e ernstig zieke dieren in een koppel van n dieren, wordt berekend als 1 minus het product van de kans dat een veehouder geen melding maakt bij minder dan m matig zieke dieren en de kans dat een boer geen melding maakt bij minder dan e ernstig zieke dieren.

$$P_{\text{melding}}(M < m, E < e) = 1 - ((1 - P_{\text{melding}}(M < m | E = 0)) \cdot (1 - P_{\text{melding}}(M = 0 | E < e))) \quad \text{vergelijking 3}$$

De functies voor de conditionele kansen voor de melding zijn gegeven door de functie voor de cumulatieve beta-verdelingen. De waarde van deze functie, de kans op melding, loopt van 0 tot 1 tussen 0% en 100% kliniek in het koppel. De beta-verdelingen hebben een gemiddelde van 7,8% (variantie $8,8 \cdot 10^{-2}$ %) voor matig zieke dieren en een gemiddelde van 2,6% (variantie $2,5 \cdot 10^{-2}$ %) voor ernstig zieke dieren (Fischer et al., 2008). Het exacte tijdstip van een melding bij een dierenarts is uniform verdeeld over de periode Δt .

Met bovenstaande rekenregel kunnen we dus een kans voor elk moment van een specifieke epidemie berekenen, dat een melding wordt gemaakt door een veehouder bij een dierenarts. Dit is het eindpunt van de simulaties. Melk die wordt geproduceerd na melding bij een dierenarts wordt niet meegenomen.

3.2.1.4. Melkproductie en virusexcretie in de melk

De schatting van de latente periode is o.a. gebaseerd op excretie in melk (Orsel et al., 2007a). Daarom nemen we aan dat er virus in de melk wordt uitgescheiden vanaf het einde van de latente periode (ca. 2 dagen na infectie). Dit is eerder dan het einde van de incubatietijd (zie Tabel 3), die rond de 7 dagen na infectie ligt (Blackwell et al., 1982; Hyde et al., 1975; Orsel et al., 2007a).

Contactdieren scheiden virus uit met een gemiddelde maximale log-titer van 4,1 tot 4,5 TCID₅₀/ml (Blackwell et al., 1982; Orsel et al., 2007a; Reid et al., 2006). Op de ruwe data van de experimenten van Orsel et al. (2007a) is een driehoeksexcretie functie geschat met maximum log-titer 4,1. Deze functie neemt lineair toe tot het maximum ($=10^{4.1}$ TCID₅₀/ml) op 1,26 dag na begin van de infectieuze periode en neemt dan af lineair af tot het einde van de infectieuze periode. Gezonde dieren produceren gemiddeld 25 liter melk per melkkoe per dag en 2,2 liter per melkgeit per dag (KWIN, 2006).

In Reid et al. (2006) neemt de melkgift van contact geïnfecteerde dieren lineair af met ca. $0,10 \text{ dag}^{-1}$ na infectie (aannemende dat infectie op dag 4 plaats heeft gevonden). Uit de data van Orsel et al. (2007b) lijkt het alsof er een 'plateau' ontstaat bij een totale afname tot $14/23 = 0,6$ in ongeveer 8 dagen, dus 5% per dag. Hier gebruiken we een lineaire afname met 10% per dag sinds begin van de infectieuze periode met een maximum van 50%. In Tabel 3 worden de parameterwaarden weergegeven die zijn gebruikt in het binnen-bedrijf transmissie model.

Tabel 3. Parameterwaarden voor het binnen-bedrijf transmissie model.

Parameter	Waarde (95% interval)	Eenheid	Bron
R ₀	Runderen: 6,0 Geiten: 1,5	-	Bouma, 2003 Orsel et al. 2007b Orsel et al. 2009 Orsel et al. 2007a
Latente periode	2,0 (1,0 -3,3)	Dagen	Orsel et al., 2007b
Incubatie periode	5,0 (3-7,5)	Dagen	Cox te al., 2005 Gibson&Donaldson, 1986
Infectieuze periode	Koeien: 10,5 (7-14,7)	Dagen	website OIE
Kans op detectie	Helft gedetecteerd bij <u>matig ziek</u> : gemiddelde: 7,8; variantie: 8,8 x 10 ⁻² <u>ernstig ziek</u> : gemiddelde: 2,6; variantie: 2,5 x 10 ⁻²	%	Fischer et al., 2008
Lactatiegift	25	liter/dag	KWIN, 2006
Daling lactatiegift	10% per dag tot maximum van 50% (lineair)		Orsel et al., 2007a Reid et al., 2006
Virusconcentratie in melk	4,1	log TCID ₅₀ /ml	Blackwell et al., 1986 Orsel et al., 2007a Reid et al., 2006
Tijdstip maximum	1,26	Dagen	Orsel et al. 2007a

3.2.2. Dose-response model

3.2.2.1. Inleiding

De MKZ-virusconcentratie in de tankmelk, de totale hoeveelheid geleverde rauwmelkse wei, de virusreductie door verzuring en de diersoort die de rauwmelkse wei consumeert (varkens, kalveren) bepalen samen de kans op minimaal één nieuwe MKZ-infectie op het ontvangende veehouderijbedrijf.

Er is gebruik gemaakt van een exponentieel dose-response model om de kans te berekenen dat minimaal één dier op het ontvangende veehouderijbedrijf geïnfecteerd raakt (P_{inf}).

$$P_{inf} = 1 - e^{-(r \times V)} \quad \text{vergelijking 4}$$

waarbij r de dose-response parameter is (afhankelijk van de diersoort) en V de totale hoeveelheid MKZ virus die via de rauwmelkse wei op het ontvangende veehouderijbedrijf terechtkomt en geconsumeerd wordt (volume × concentratie). Voor het berekenen van P_{inf} is het aantal dieren op het bedrijf niet van belang. Ook het tijdsinterval (dag, week) waarmee het virus wordt geleverd heeft geen invloed op de uitkomst van de berekeningen. Dit tijdsinterval is echter wel van belang voor het 'vertragende' effect: virus wordt pas enkele dagen na besmetting uitgescheiden in de melk.

Vervolgens duurt het nog enkele dagen voordat dit op het veehouderijbedrijf wordt geleverd en geconsumeerd. Omdat de HRP bij MKZ op melkveebedrijven relatief kort is (ca. 8-15 dagen), betekent dit dat er slechts gedurende enkele dagen kans is dat het virus verspreid wordt. Het aantal dieren op het ontvangende veehouderijbedrijf is wel van belang indien we willen weten hoeveel dieren er besmet zullen raken of als de rauwmelkse wei aan meerdere bedrijven geleverd wordt.

Uitgangspunt is dat de rauwmelkse wei een pH < 4,5 heeft. Deze verzuring levert een reductie van virus op ten opzichte van de rauwe melk. Uit de literatuur is niet volledig duidelijk hoe groot, maar minimaal 3 log en waarschijnlijk ca. 5 log (Blackwell, 1976; Cunliffe & Blackwell, 1977).

3.2.2.2. Input data

In Tabel 4 wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste input parameters die zijn gebruikt voor het dose-response model.

Tabel 4. overzicht met belangrijkste input parameters voor het dose-response model.

<i>Parameter</i>	<i>Waarde</i>	<i>Eenheid</i>	<i>Bron</i>
Virusreductie door verzuring	Default: $2^{16} = 4,8 \text{ log}$ Worst-case: $2^{12} = 3,6 \text{ log}$		EFSA, 2006; Sellers, 1969; Blackwell, 1976
Virusreductie door pasteurisatie	5 log		Cunliffe & Blackwell, 1977; Tomasula & Konstance, 2004; Donaldson, 1997; Sellers, 1971; Ryan et al., 2008; Hyde et al., 1975; EFSA, 2006
Infectieuze dosis varkens	5 log	TCID ₅₀	Alexandersen et al., 2003 EFSA, 2006 Tomasula & Konstance, 2004 Donaldson, 1997 Ryan et al., 2008
Infectieuze dosis kalveren	6 log	TCID ₅₀	Tomasula & Konstance, 2004 ; Donaldson, 1997 ; Ryan et al., 2008 ; Alexandersen et al., 2003 ; Schijven et al., 2005 ; EFSA, 2006

3.2.3. Aannames in het binnen-bedrijf transmissie model en het dose-response model

In beide modellen zijn de volgende aannames gebruikt :

- Alle melk van MKZ geïnfecteerde koeien komt in de melktank terecht. Dit is een overschatting van het risico. Koeien die besmet zijn met MKZ hebben vaak ook problemen met mastitis. In het geval van antibioticum behandeling van mastitis zal de melk achtergehouden worden.
- De weistroom is gebaseerd op de totale hoeveelheid melk die tijdens de hoog-risico periode is geproduceerd. In werkelijkheid zal de melk van de laatste dag of dagen voor detectie nog niet afgevoerd zijn van het melkveebedrijf. Dit betekent een overschatting van het risico.
- Omdat niet bekend is welke verdeling van het MKZ virus plaats vindt bij de kaasbereiding, is er bij de berekeningen van uit gegaan dat de hoeveelheid virus die in de kaas en de wei terecht komt evenredig is aan de hoeveelheid melk die in beide producten terecht komt. Dit betekent mogelijk een overschatting van het risico.

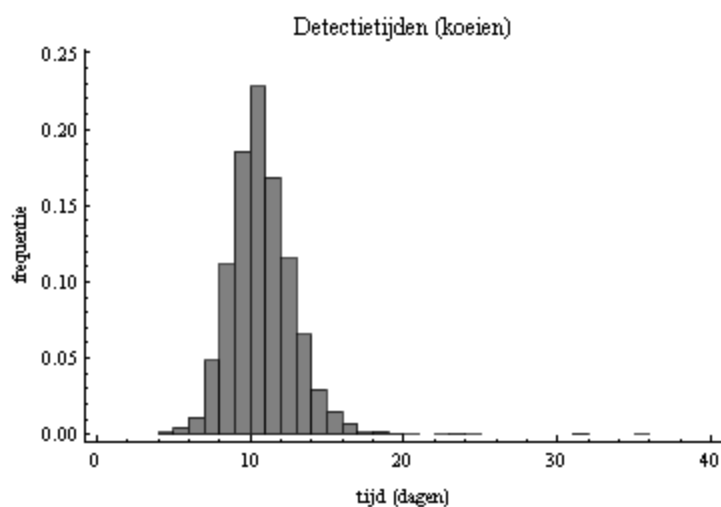
3.3. Resultaten

3.3.1. Binnen-bedrijf transmissiemodel

Aan de hand van de bedrijfsgegevens van afvoerende bedrijven zijn mogelijke uitbraken op deze bedrijven gesimuleerd. Alleen die bedrijven waarvoor op 6 april 2009 gegevens beschikbaar waren zijn meegenomen. Dit gaat om 25 bedrijven met melkkoeien en één geitenbedrijf. Voor de analyse van de huidige situatie zijn alleen de bedrijven met melkkoeien meegenomen. Er was één geitenbedrijf en een uitbraak op een dergelijk bedrijf heeft een andere dynamiek dan die op een melkveebedrijf. Om inzicht in MKZ-uitbraken op geitenbedrijven te krijgen, worden de fictieve scenario's van grotere waarde geacht.

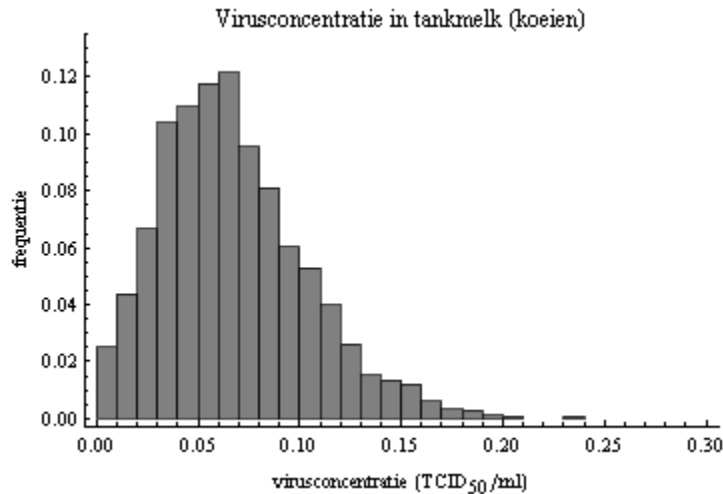
De grootte van de melkveebedrijven varieert tussen de 83 en 814 dieren met een mediaan van 156. Gemiddeld is 64,3 % (52,1%-76,7%) van de dieren ouder dan twee jaar. Op basis van gemiddelde lactatieduur en tussen-kalftijd hebben we berekend dat 83% van deze dieren in lactatie is (KWIN, 2006).

De eerste uitkomst is de verwachte tijd tot detectie van een geïnfecteerd bedrijf na introductie van één latent geïnfecteerd dier. Dit dier staat dus aan het begin van de incubatietijd en zal pas na gemiddeld vijf dagen de eerste symptomen laten zien. De melkveehouder zal na 10,5 dagen (mediaan) een dierenarts raadplegen met het vermoeden van mond- en klauwzeer (Figuur 3). Dit is een vrij lange periode, die enerzijds wordt veroorzaakt door de incubatietijd van gemiddeld vijf dagen en anderzijds vanwege lange duur tot aan de detectie gedurende de HRP, waarin een veehouder minder alert is op MKZ.



Figuur 3. Tijd tot detectie van een geïnfecteerd melkveebedrijf na introductie van één latent geïnfecteerd dier op dag 0.

Voor de berekening van het risico op verspreiding van MKZ via rauwmelkse wei is de virusconcentratie in de melk van belang. De virusconcentratie in de melk is een functie van de melkproductie van alle dieren (geïnfecteerd en niet geïnfecteerd) en de virusproductie door geïnfecteerde dieren. Hierbij is per uitbraak de gemiddelde virusconcentratie berekend in de totale hoeveelheid tankmelk die tussen het moment van infectie van het bedrijf en het moment van detectie is geproduceerd. Voor de huidige situatie met infectie van een willekeurig afvoerend bedrijf zou de berekende gemiddelde virusconcentratie kleiner of gelijk zijn aan 0,063 TCID₅₀/ml in de tankmelk in 50% van de uitbraken (zie Figuur 4).

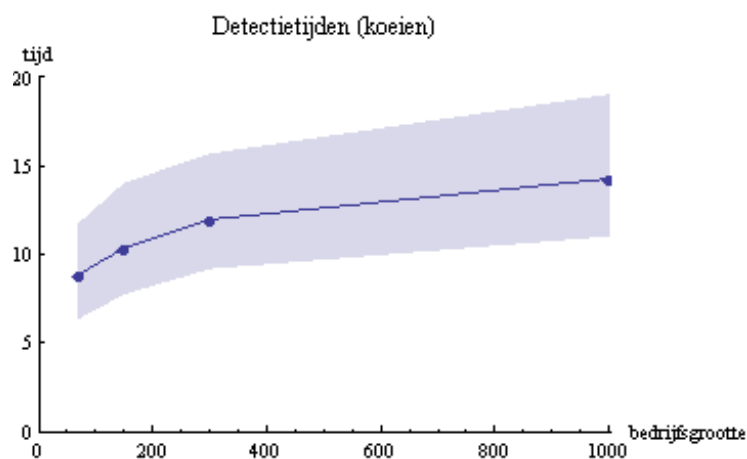


Figuur 4. Virusconcentratie in de melk die afgevoerd wordt vanaf de dag van introductie van de infectie tot aan het moment van detectie. De virusconcentratie is het aantal “tissue culture infectious doses” (TCID₅₀) per milliliter tankmelk.

3.3.1.1. Runderen

Bedrijfsgrootte

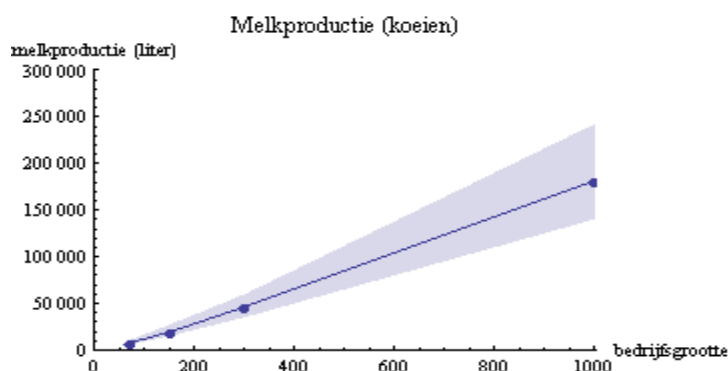
De invloed van bedrijfsgrootte op de virusconcentratie in de melk heeft een aantal verschillende aspecten. Aan de ene kant zal virusproductie van één dier worden verdund door alle andere producerende dieren, anderzijds zal het aantal geïnfecteerde dieren gedurende de HRP afhangen van koppelgrootte. Verder zal ook de detectietijd - en daarmee de totale hoeveelheid melk en virus - afhangen van de koppelgrootte. Hier zullen wij de invloed van koppelgrootte bestuderen door berekeningen uit te voeren voor een aantal fictieve bedrijven met koppelgrootte 70, 150, 300 en 1000. Voor deze bedrijven nemen we aan dat 51% van de dieren melk geeft gebaseerd op de mediaan van dieren ouder dan twee jaar van de bedrijfsdata (mediaan: 61,8%) en dat 83% van de dieren ouder dan twee jaar in lactatie zijn.



Figuur 5. Detectietijd voor melkveebedrijf ten opzichte van bedrijfsgrootte. In totaal 100 uitbraken per bedrijfsgrootte (70, 150, 300 en 1000 dieren) zijn gesimuleerd. De mediaan is aangegeven met punten en lijn, het gearceerde gedeelte geeft het 95%-interval aan.

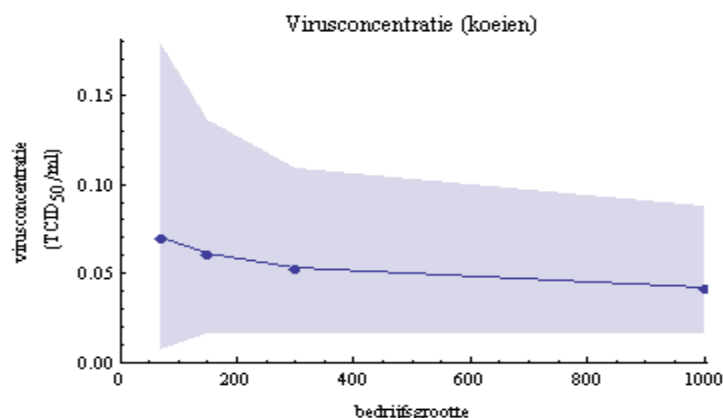
De grootte van het bedrijf speelt een rol in de lengte van de HRP (zie Figuur 5). De lengte van de HRP neemt toe met het aantal dieren op een bedrijf. Voor het grootste bedrijf in de simulaties (1000 dieren) is de mediaan ca. 13 dagen terwijl voor kleine bedrijven van 70 dieren de helft van de uitbraken gedetecteerd is ruim voor de 10 dagen. In hoeverre de langere HRP een effect heeft op het risico van besmetting via wei hangt af van de virusconcentratie in de melk gedurende de HRP, maar ook van de totale hoeveelheid afgevoerde wei. Het risico neemt toe bij een langere HRP.

De virusconcentratie hangt af van de hoeveelheid geproduceerde melk gedurende de HRP en de hoeveelheid geproduceerd virus. Met de aanname dat de gehele melkopbrengst gedurende de HRP in één keer wordt afgevoerd kan de virusconcentratie worden bepaald.



Figuur 6. Melkproductie voor koeien in liter gedurende de HRP ten opzichte van bedrijfsgrootte. In totaal zijn 100 uitbraken per bedrijfsgrootte (70, 150, 300 en 1000 dieren) gesimuleerd. De mediaan is aangegeven met punten en lijn, het gearceerde gedeelte geeft het 95%-interval aan.

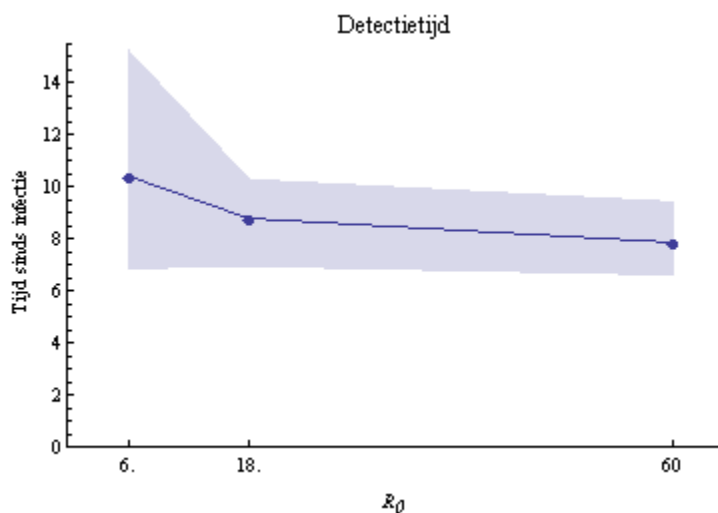
De hoeveelheid melk die per bedrijf wordt geproduceerd neemt lineair toe met de bedrijfsgrootte (Figuur 6). De concentratie van virus in de tankmelk is vrijwel constant ten opzichte van de bedrijfsgrootte (zie Figuur 7). Dit komt doordat de totale hoeveelheid virus verdund wordt door een grote hoeveelheid onbesmette melk. Het effect van willekeurige gebeurtenissen is groter op de kleine bedrijven, waardoor het 95% interval groter is.



Figuur 7. Virusconcentratie (TCID₅₀/ml) in de totale hoeveelheid tankmelk van koeien aan het einde van HRP ten opzichte van bedrijfsgrootte. In totaal 100 uitbraken per bedrijfsgrootte (70, 150, 300 en 1000 dieren) zijn gesimuleerd. De mediaan is aangegeven met punten en lijn, het gearceerde gedeelte geeft het 95%-interval aan.

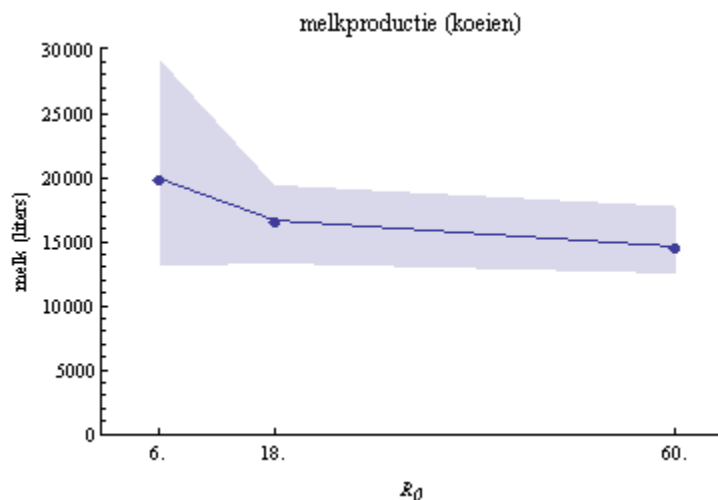
Reproductie getal R_0

Zoals al werd aangegeven in de beschrijving van het model is de waarde van R_0 voor koeien onzeker. R_0 -waarden drie of tien keer zo groot blijven binnen de experimenteel vastgestelde waarden. Om het effect van deze parameter te beoordelen zijn uitbraken gesimuleerd op een bedrijf van 150 dieren met deze drie verschillende waarden voor R_0 . Doordat de infectie sneller zal spreiden is de kans op detectie groter en dit resulteert in een kortere HRP (zie Figuur 8). Het verschil in detectietijd tussen een R_0 van 6 en 18 is groter dan dat tussen 18 en 60. Dit komt doordat de snelheid van detectie in het laatste geval meer wordt beperkt door de duur van de incubatie periode dan door accumulatie van voldoende zieke dieren.



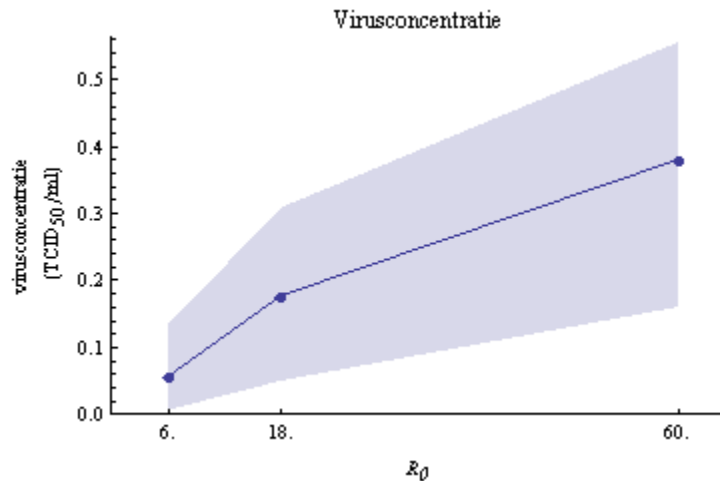
Figuur 8. Detectietijd voor melkveebedrijf ten opzichte van het reproductie getal, R_0 . In totaal zijn 100 uitbraken per R_0 ($R_0 = 6$, $R_0 = 18$ en $R_0 = 60$) gesimuleerd. De mediaan is aangegeven met punten en lijn, het gearceerde gedeelte geeft het 95%-interval aan.

De melkproductie gedurende de uitbraak volgt een zelfde patroon. Omdat het hier om dezelfde grootte van het bedrijf gaat, blijkt dat de reductie in melkgift door geïnfecteerde dieren geen groot effect heeft op de totale melkproductie (zie Figuur 9).



Figuur 9. Melkproductie voor koeien in liters gedurende de HRP ten opzichte van R_0 . In totaal zijn 100 uitbraken per R_0 ($R_0 = 6$, $R_0 = 18$ en $R_0 = 60$) gesimuleerd. De mediaan is aangegeven met punten en lijn, het gearceerde gedeelte geeft het 95%-interval aan.

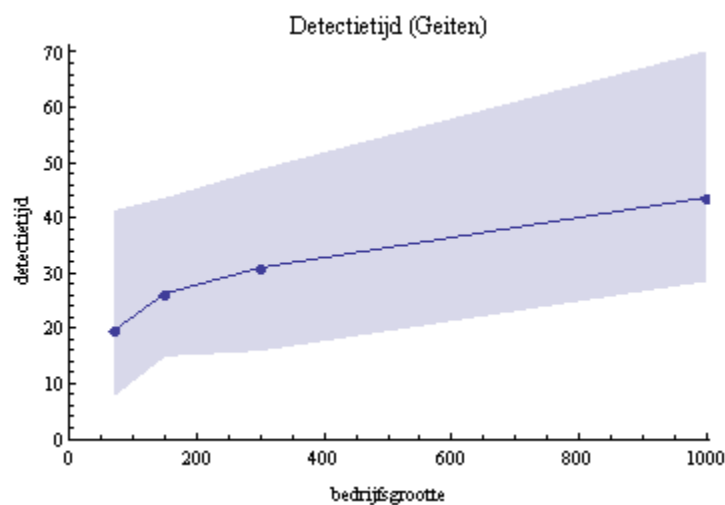
De virusconcentratie is gevoelig voor de aanname omtrent R_0 (zie Figuur 10). Hoe hoger de waarde van R_0 hoe meer dieren virus uitscheiden gedurende de HRP. De concentratie kan hierdoor bijna vertienvoudigen met betrekking tot het basis scenario.



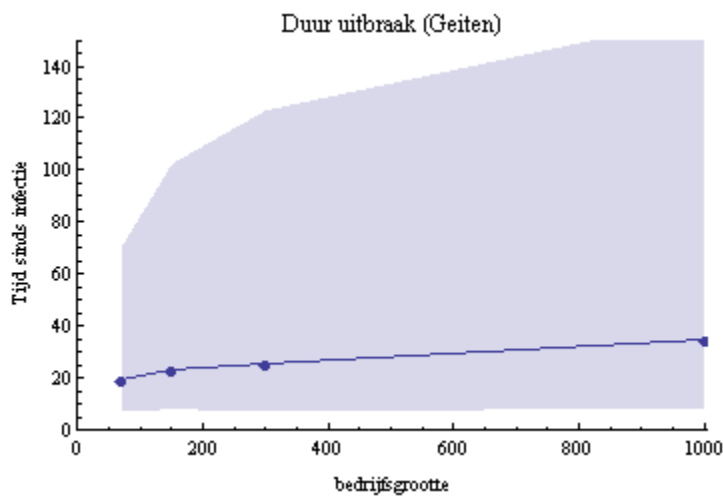
Figuur 10. Virusconcentratie (TCID₅₀/ml) in de totale hoeveelheid tankmelk van koeien aan het einde van HRP ten opzichte van R_0 . In totaal zijn 100 uitbraken per R_0 ($R_0 = 6$, $R_0 = 18$ en $R_0 = 60$) gesimuleerd. De mediaan is aangegeven met punten en lijn, het gearceerde gedeelte geeft het 95%-interval aan.

3.3.1.2. Geiten

Voor geiten speelt een rol dat de transmissie snelheden veel kleiner zijn en dat een groot deel van de dieren geen symptomen vertonen. Dit heeft als resultaat dat de duur tot aan detectie veel langer is dan bij koeien of dat uitbraken niet gedetecteerd worden (vergelijk Figuur 11 met Figuur 5). Een groot deel (49%) van de simulaties eindigde zonder detectie. Om de echte risico's in te schatten is het belangrijker om naar de werkelijke duur van infectieusiteit te kijken, welke ook die uitbraken meeneemt die niet gedetecteerd worden (zie Figuur 12). De mediaan van de duur van alle uitbraken is niet veel anders dan dat van gedetecteerde uitbraken, maar de variatie er omheen is veel groter.

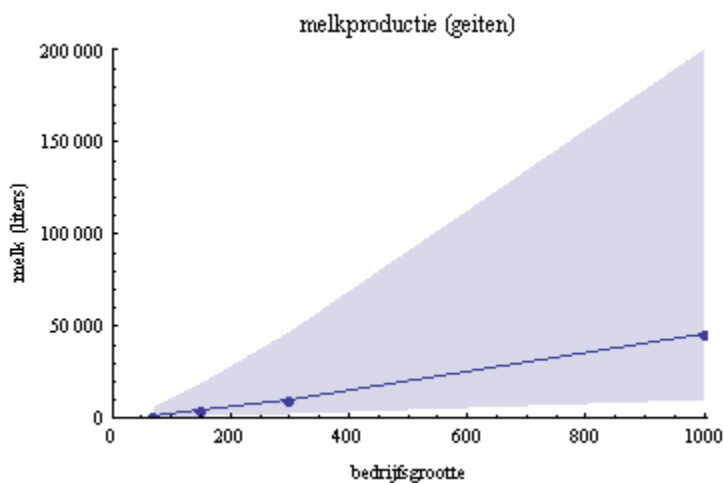


Figuur 11. Detectietijd voor geitenbedrijf ten opzichte van bedrijfsgrootte. In totaal zijn 100 uitbraken per bedrijfsgrootte (70, 150, 300 en 1000 dieren) gesimuleerd. De mediaan is aangegeven met punten en lijn, het gearceerde gedeelte geeft het 95%-interval aan.



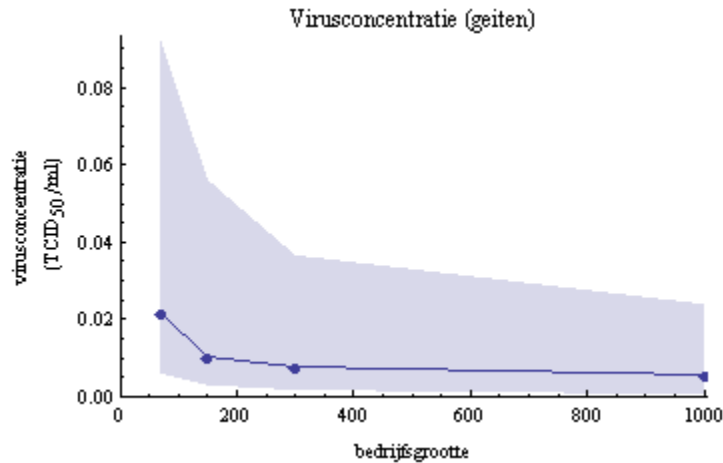
Figuur 12. Duur van een uitbraak voor geitenbedrijf ten opzichte van bedrijfsgrootte. Het einde is bepaald door herstel van het laatste geïnfecteerde dier of detectie. In totaal zijn 100 uitbraken per bedrijfsgrootte (70, 150, 300 en 1000 dieren) gesimuleerd. De mediaan is aangegeven met punten en lijn, het gearceerde gedeelte geeft het 95%-interval aan.

De melkproductie tijdens de HRP neemt toe met bedrijfsgrootte en heeft door de grote variatie in duur van de uitbraak ook veel variatie (zie Figuur 13).



Figuur 13. Melkproductie voor geiten in liters gedurende de duur van een uitbraak ten opzichte van bedrijfsgrootte. In totaal zijn 100 uitbraken per bedrijfsgrootte (70, 150, 300 en 1000 dieren) gesimuleerd. De mediaan is aangegeven met punten en lijn, het gearceerde gedeelte geeft het 95%-interval aan.

De virusconcentratie in de tankmelk gedurende de HRP is vergelijkbaar tussen geitenbedrijven en koeien. De concentratie neemt af met grootte van het bedrijf (zie Figuur 14). Dit komt door de grotere verdunning door het grotere aantal dieren.



Figuur 14. Virusconcentratie (TCID₅₀/ml) in de totale hoeveelheid tankmelk van geiten aan het einde van HRP ten opzichte van bedrijfs grootte. In totaal 100 uitbraken per bedrijfs grootte (70, 150, 300 en 1000 dieren) zijn gesimuleerd. De mediaan is aangegeven met punten en lijn, het gearceerde gedeelte geeft het 95%-interval aan.

3.3.1.3. Samenvatting/Conclusies

- In de huidige situatie zou bij introductie van een MKZ-infectie op een melkveebedrijf naar verwachting gedurende ca. 10,5 dagen geïnfecteerde melk worden afgevoerd met een gemiddelde MKZ virus concentratie van 0,063 TCID₅₀/ml.
- Voor bedrijven met melkvee is de MKZ virusconcentratie in melk geproduceerd gedurende de HRP niet sterk afhankelijk van bedrijfs grootte. De hoeveelheid melk en de duur van de HRP voor bedrijven met melkvee zijn positief gecorreleerd met de grootte van het bedrijf. De uiteindelijke virusconcentratie is echter lager voor grote bedrijven.
- De MKZ virusconcentratie in melk geproduceerd gedurende de HRP op bedrijven met melkkoeien neemt sterk toe met een toenemend reproductie getal R_0 . Het reproductie getal, R_0 , geeft het aantal nieuwe infecties weer veroorzaakt door één geïnfecteerd dier in zijn gehele infectieuze periode in een volledig vatbare populatie. Deze waarde is een eigenschap van het virus, de gastheer en contacten tussen dieren. De detectietijd voor bedrijven met melkvee wordt sterker bepaald door de incubatietijd naar mate het reproductie getal R_0 toeneemt.
- De MKZ virusconcentratie in melk geproduceerd gedurende de HRP op geitenbedrijven heeft een grote variatie voor kleine bedrijven. Deze variatie wordt veroorzaakt door grote variatie in de tijdsduur tot detectie doordat veel kleine uitbraken onopgemerkt blijven.

3.3.2. Dose-response model

3.3.2.1. Fictieve bedrijven

Berekeningen voor fictieve bedrijven zijn uitgevoerd voor melkproducten afkomstig van zowel melkveebedrijven als geitenbedrijven die in bedrijfsgrootte variëren van 70 tot 1000 dieren. Uitgangspunt bij deze berekeningen is dat alle melk op het bedrijf gebruikt wordt voor kaasbereiding en dat alle wei die hierbij ontstaat afgevoerd wordt (worst-case scenario). Vervoeding van de afgevoerde melkproducten vindt plaats op drie varkensbedrijven van gelijke omvang.

De berekening van het risico van rauwmelkse wei is gebaseerd op wei die minimaal 16 uur na stremmen afgevoerd wordt. Ter vergelijking is het risico ook bepaald voor rauwe melk, voor rauwmelkse wei die 12 uur na stremmen afgevoerd wordt (EFSA, 2006) en gepasteuriseerde melk met een pH < 6 gedurende minimaal één uur ('behandelde melk'). Dit is de minimale behandeling waarna de melk zonder risicobeoordeling voor vervoeding gebruikt mag worden (Verordening (EG) nr. 79/2005). Voor deze vier producten is de kans op besmetting van één of meer varkens berekend, ervan uitgaande dat één besmet varken resulteert in een besmet bedrijf. Daarnaast is het verwachte aantal besmette bedrijven berekend (maximum = 3). De resultaten staan beschreven in Tabel 5.

Indien rauwe melk vervoerd wordt, is de kans op besmetting van het ontvangende bedrijf zeer groot. De kans op besmetting in geval van vervoeding van rauwmelkse wei is echter klein. Indien de rauwmelkse wei afkomstig is van melkveebedrijven varieert deze kans van 6×10^{-5} tot 8×10^{-4} . Voor rauwmelkse wei afkomstig van geitenbedrijven ligt de kans tussen 8×10^{-6} en 4×10^{-5} (zie Figuren 15 en 16³). Indien een kortere 'wachttijd' gehanteerd wordt alvorens de wei af te voeren (12 uur in plaats van 16 uur) is de kans op besmetting van het ontvangende bedrijf ca. 16 keer zo groot. De kans op besmetting door vervoeding van 'behandelde' melk is ca. 3 keer kleiner dan de kans op besmetting via rauwmelkse wei.

De kans op besmetting neemt toe bij grotere bedrijfsomvang van het afvoerende bedrijf. Dit terwijl de virusconcentratie in de tankmelk bij grotere bedrijven iets lager ligt dan bij kleinere bedrijven doordat er sterkere verdunning optreedt. Echter, de totale hoeveelheid geproduceerde melk is groter op grotere bedrijven en daarmee de afgevoerde hoeveelheid wei. En een grotere hoeveelheid wei betekent een grotere totale hoeveelheid virus en daarmee een grotere kans op besmetting.

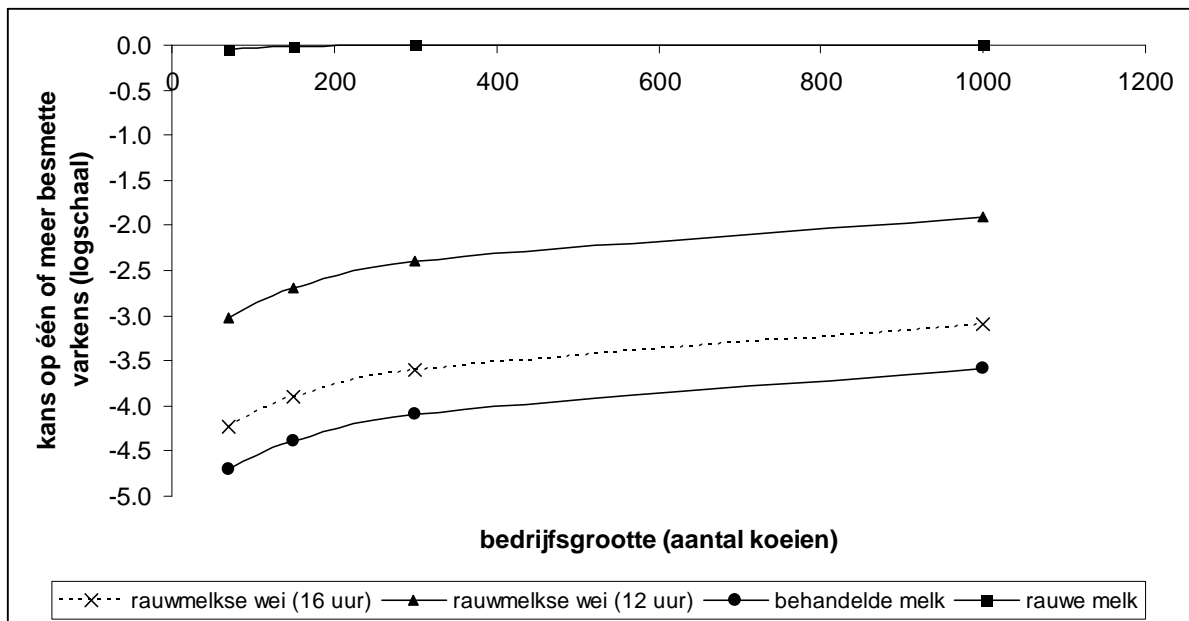
Uitgaande van een gemiddeld melkveebedrijf met 150 dieren en een gemiddeld geitenbedrijf met 500 dieren is de kans op besmetting van het ontvangende bedrijf ca. 3 keer lager indien de wei afkomstig is van een geitenbedrijf. Dit komt doordat het aantal besmette geiten in de meeste gevallen laag is, waardoor de virusconcentratie in de tankmelk lager is dan op melkveebedrijven. Ondanks een veel lagere melkgift per geit, voert een gemiddeld geitenbedrijf een grotere hoeveelheid wei af gedurende de HRP dan een gemiddeld melkveebedrijf (gemiddeld 25.000 liter vanaf een geitenbedrijf met 500 geiten tegenover 20.000 liter vanaf een melkveebedrijf met 150 koeien). Dit komt doordat de gemiddelde detectietijd voor geitenbedrijven veel langer is (zie Figuren 5 en 11).

Indien rauwe melk afkomstig van melkkoeien vervoerd wordt aan varkens is de kans groot dat dit leidt tot besmetting van meerdere ontvangende bedrijven. De kansen op nieuwe besmettingen door vervoeding van rauwmelkse wei zijn zodanig klein, dat het onwaarschijnlijk is dat dit zal leiden tot meer dan één nieuw besmet bedrijf (Tabel 5).

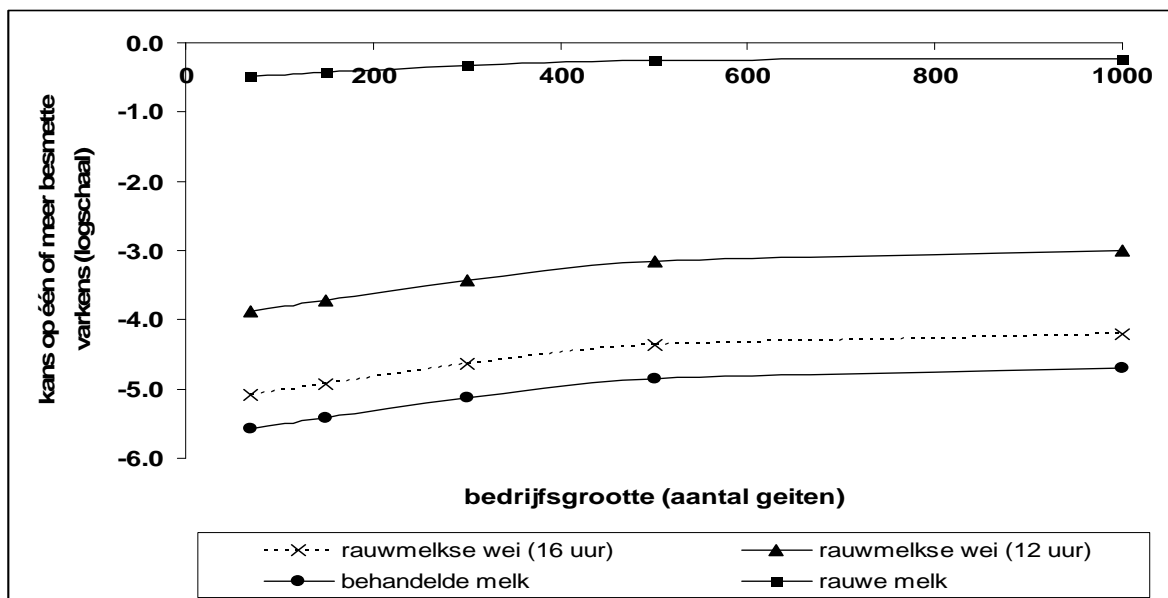
³ Om vergelijking tussen de vier producten mogelijk te maken is de kans uitgezet op een log-schaal; een kans van log 0 is gelijk aan 1, een kans van log -1 is gelijk aan 10^{-1} , etc.

Tabel 5. Gemiddelde waarden van de uitkomsten van modelberekeningen voor fictieve melkveebedrijven en geitenbedrijven.

		<i>Melkveebedrijven</i>				<i>Geitenbedrijven</i>			
		70	150	300	1000	70	150	300	1000
Kans op één of meer besmette varkens	rauwmelkse wei (16 uur)	$6,0 \times 10^{-5}$	$1,3 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$7,9 \times 10^{-4}$	$8,3 \times 10^{-6}$	$1,2 \times 10^{-5}$	$2,3 \times 10^{-5}$	$6,2 \times 10^{-5}$
	rauwmelkse wei (12 uur)	$9,5 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$4,0 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-4}$	$1,9 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-4}$	$9,9 \times 10^{-4}$
	Behandelde melk	$2,0 \times 10^{-5}$	$4,2 \times 10^{-5}$	$8,2 \times 10^{-5}$	$2,6 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-6}$	$3,9 \times 10^{-6}$	$7,5 \times 10^{-6}$	$2,0 \times 10^{-5}$
	Rauwe melk	$8,9 \times 10^{-1}$	$9,8 \times 10^{-1}$	1,0	1,0	$3,3 \times 10^{-1}$	$3,7 \times 10^{-1}$	$4,6 \times 10^{-1}$	$5,7 \times 10^{-1}$
Verwachte aantal besmette bedrijven (maximum = 3)	rauwmelkse wei (16 uur)	$6,0 \times 10^{-5}$	$1,3 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$7,9 \times 10^{-4}$	$8,3 \times 10^{-6}$	$1,2 \times 10^{-5}$	$2,3 \times 10^{-5}$	$6,2 \times 10^{-5}$
	rauwmelkse wei (12 uur)	$9,5 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-3}$	$4,0 \times 10^{-3}$	$1,3 \times 10^{-2}$	$1,3 \times 10^{-4}$	$1,9 \times 10^{-4}$	$3,7 \times 10^{-4}$	$9,9 \times 10^{-4}$
	Behandelde melk	$2,0 \times 10^{-5}$	$4,2 \times 10^{-5}$	$8,2 \times 10^{-5}$	$2,6 \times 10^{-4}$	$2,7 \times 10^{-6}$	$3,9 \times 10^{-6}$	$7,5 \times 10^{-6}$	$2,0 \times 10^{-5}$
	Rauwe melk	1,9	2,6	2,9	3,0	0,4	0,6	0,8	1,3



Figuur 15. De kans op één of meer besmette varkens via consumptie van rauwe melk, rauwmelkse wei 12 uur na stremmen, rauwmelkse wei 16 uur na stremmen en behandelde melk (pasteurisatie en pH < 6 gedurende minimaal één uur) afkomstig van vier fictieve melkveebedrijven met een verschillend aantal koeien



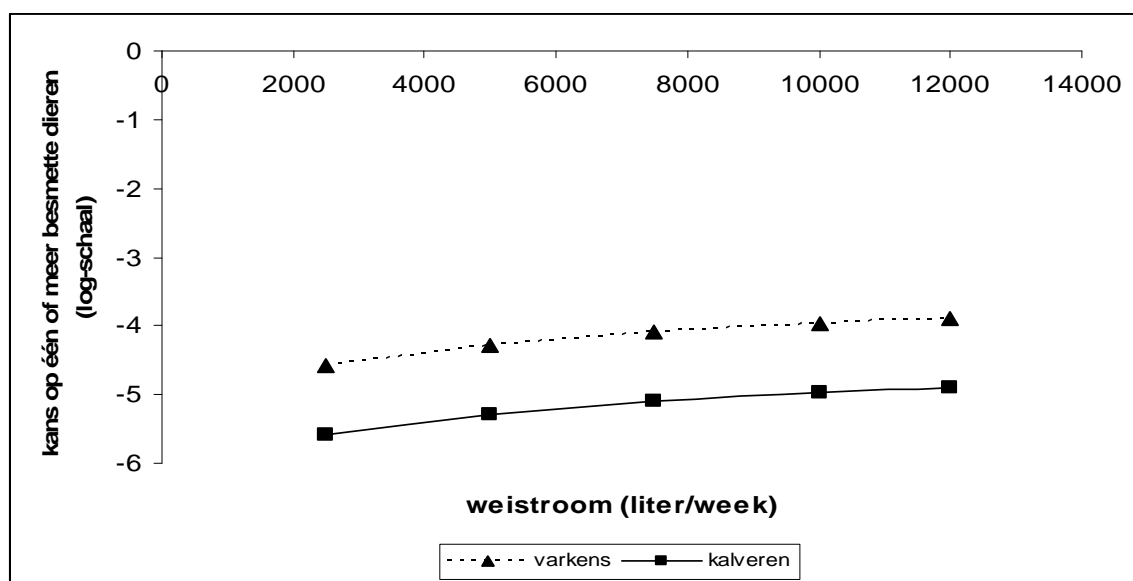
Figuur 16. De kans op één of meer besmette varkens via consumptie van rauwe melk, rauwmelkse wei 12 uur na stremmen, rauwmelkse wei 16 uur na stremmen en behandelde melk (pasteurisatie en pH < 6 gedurende minimaal één uur) afkomstig van vier fictieve geitenbedrijven met een verschillend aantal geiten

What-if scenario's

Naast deze basisberekeningen hebben we een aantal what-if scenario's doorgerekend om te evalueren wat de invloed is van (a) de omvang van de weistroom (aantal liter/week), (b) diersoort waaraan de wei vervoederd wordt (dose-response relatie), (c) aantal ontvangende bedrijven en (d) de binnenbedrijfstransmissie parameter R_0 op het risico van vervoeding van rauwmelkse wei.

Deze berekeningen zijn alle uitgevoerd voor rauwmelkse wei 16 uur na stremmen afkomstig van een gemiddeld melkveebedrijf met 150 koeien.

Figuur 17 laat zien dat de kans op minimaal één besmet dier neemt lineair toe met de omvang van de weistroom. Daarnaast wordt uit deze figuur duidelijk dat de kans op besmetting 10 keer zo klein is indien vervoeding plaats vindt aan kalveren in plaats van varkens. Er is dus een lineair verband met de (veronderstelde) infectieuze dosis, die we voor varkens op 5 log TCID₅₀ gezet hebben en voor kalveren op 6 log TCID₅₀.

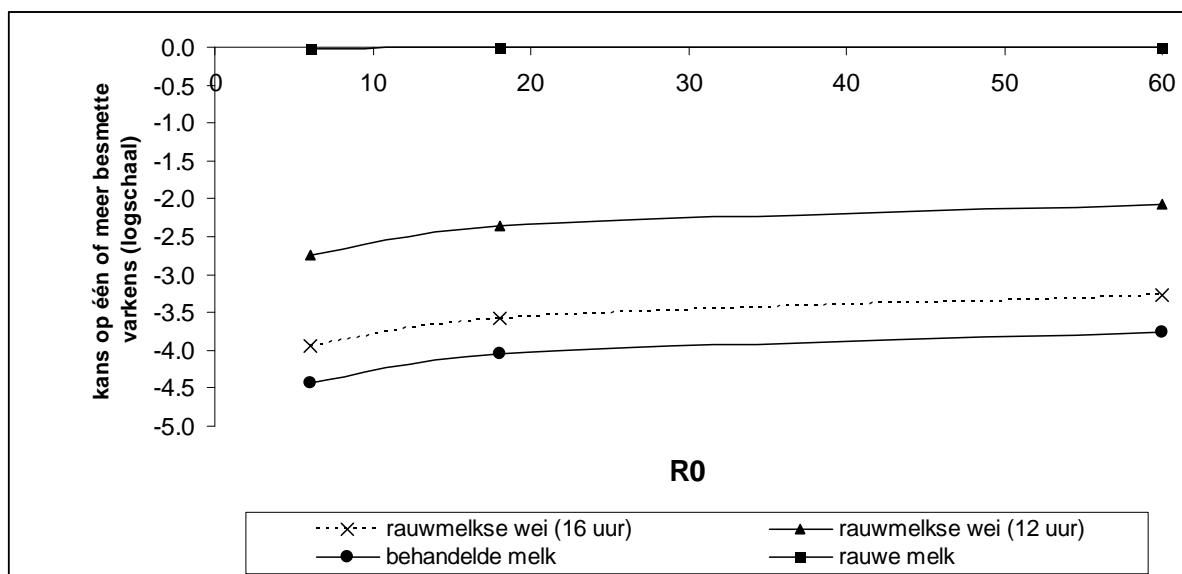


Figuur 17. Relatie tussen de omvang van de rauwmelkse weistroom (16 uur na stremmen) afkomstig van een melkveebedrijf met 150 koeien en de kans op één of meer besmette dieren op het ontvangende bedrijf (log schaal) in geval van een varkensbedrijf en een kalverenbedrijf.

Het aantal bedrijven waaraan geleverd wordt heeft geen invloed op het verwachte aantal besmette bedrijven indien rauwmelkse wei vervoederd wordt. De kansen op besmetting zijn zo klein dat vervoeding in de meeste gevallen (99,987%) niet tot besmetting zal leiden en in enkele gevallen tot één besmet bedrijf (0,013%). De kans op meer dan één besmet bedrijf is verwaarloosbaar klein ($7 \times 10^{-9}\%$)⁴.

Figuur 18 laat zien dat de kans op besmetting van het ontvangende bedrijf toeneemt bij een grotere waarde van R_0 . Bij een R_0 van 60 is de kans op besmetting van het ontvangende bedrijf bijna vijf keer zo groot als bij de default waarde van 6.

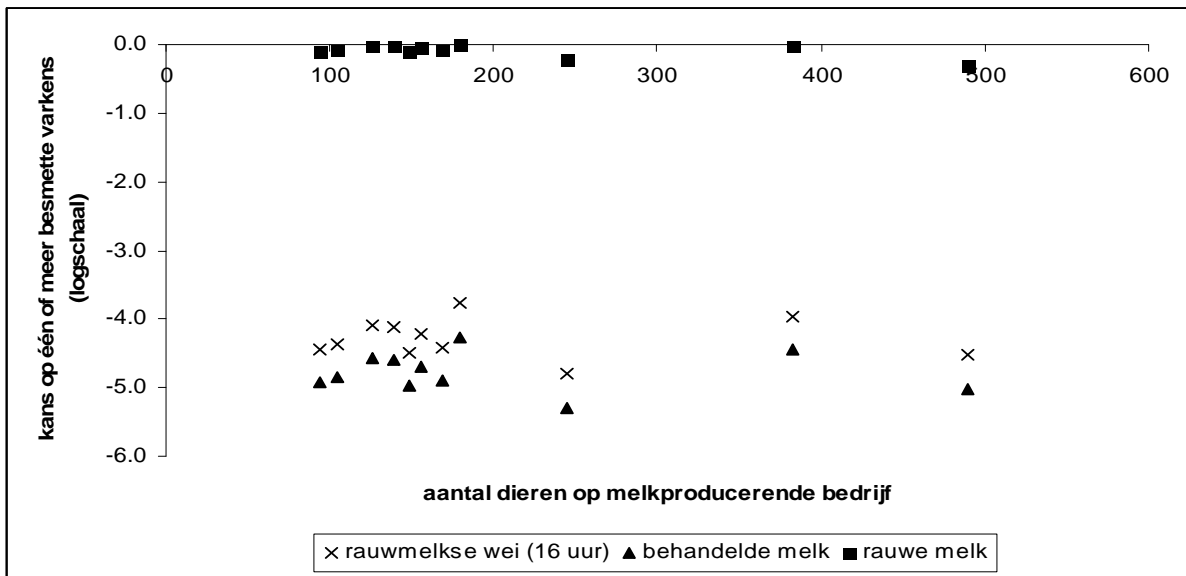
⁴ Getallen voor een gemiddeld melkveebedrijf met 150 dieren dat alle melk gebruikt voor kaasproductie en de daarbij ontstane wei afvoert naar varkensbedrijven.



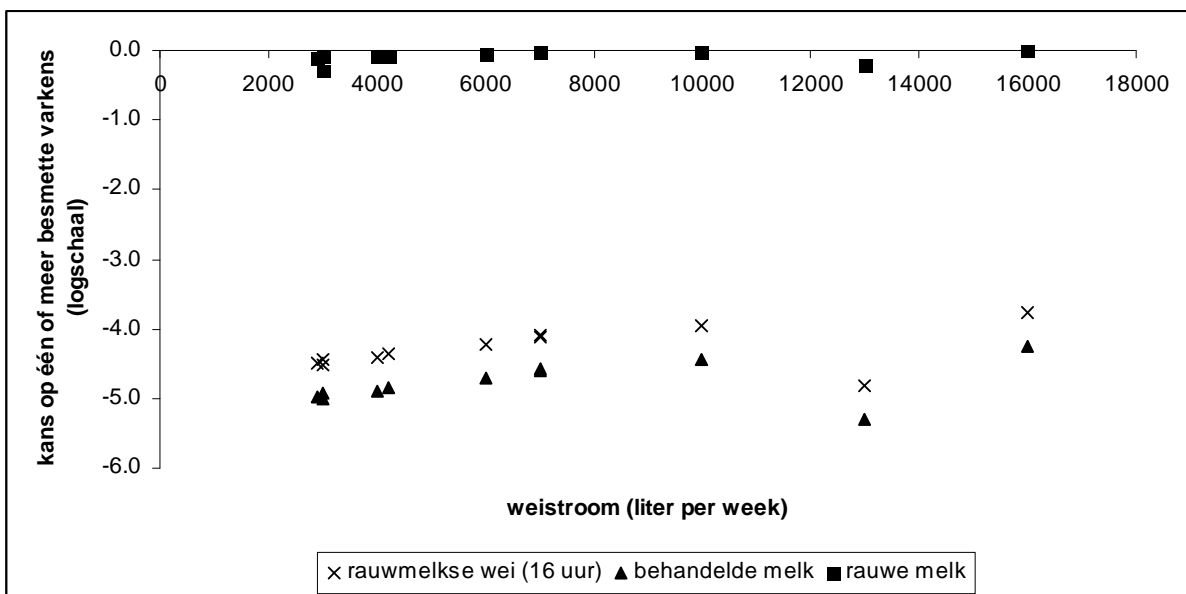
Figuur 18. Relatie tussen de R_0 waarde voor de binnen-bedrijf transmissie en de kans op één of meer besmette varkens via consumptie van rauwe melk, rauwmelkse wei 12 uur na stremmen, rauwmelkse wei 16 uur na stremmen en behandelde melk (pasteurisatie en pH < 6 gedurende minimaal één uur) afkomstig van een melkveebedrijf met 150 koeien.

3.3.2.2. Werkelijke bedrijven

Voor een aantal BZBs die rauwmelkse wei afvoeren waren voldoende gegevens bekend om de kans op besmetting van het ontvangende bedrijf te berekenen. In alle gevallen betreft het slechts één ontvangend bedrijf. In dit geval zijn alleen berekeningen uitgevoerd voor rauwe melk, rauwmelkse wei na 16 uur stremmen en 'behandelde melk'. De resultaten staan in Figuren 19 en 20. De berekende kansen zijn in dezelfde orde van grootte als voor de fictieve bedrijven. Er is niet langer een lineaire relatie tussen de bedrijfsgrootte van het afvoerende bedrijf en de kans op besmetting. Dit komt doordat de werkelijke weistroom variabel is en niet direct correleert met de bedrijfsgrootte. Opvallend is dat twee bedrijven een lager risico hebben. Dit betreft (a) een geitenbedrijf en (b) een melkveebedrijf dat de rauwmelkse wei afvoert naar een rundveebedrijf (kalveren). In het eerste geval zal de virusconcentratie in de wei lager zijn dan bij een vergelijkbaar bedrijf met melkvee. In het tweede geval is de dose-response parameter lager; er is immers een hogere infectieuze dosis nodig om kalveren te infecteren (zie Tabel 4). Als we de kans op besmetting van het ontvangende bedrijf uitzetten tegen de weistroom zien we wel een lineair verband.



Figuur 19. De relatie tussen bedrijfsgrootte van het melkproducerende bedrijf en de kans op één of meer besmette varkens via consumptie van rauwe melk, rauwmelkse wei 16 uur na stremmen en behandelde melk (pasteurisatie en pH < 6 gedurende minimaal één uur) voor tien melkveebedrijven en één geitenbedrijf die rechtstreeks rauwmelkse wei leveren aan een ander veehouderijbedrijf (tien varkensbedrijven, één rundveebedrijf).



Figuur 20. De relatie tussen de omvang van de weistroom (liter/week) en de kans op één of meer besmette varkens via consumptie van rauwe melk, rauwmelkse wei 16 uur na stremmen en behandelde melk (pasteurisatie en pH < 6 gedurende minimaal één uur) voor tien melkveebedrijven en één geitenbedrijf die rechtstreeks rauwmelkse wei leveren aan een ander veehouderijbedrijf (tien varkensbedrijven, één rundveebedrijf).

De enige uitbijter hier betreft het ontvangende bedrijf met kalveren. Het risico van het geitenbedrijf is in dit geval vergelijkbaar met melkveebedrijven die op weekbasis eenzelfde hoeveelheid rauwmelkse wei afvoeren, ondanks de lagere virusconcentratie in de geitenmelk. Dit is te verklaren uit de gemiddeld langere detectietijd voor geitenbedrijven, waardoor er gedurende langere tijd rauwmelkse wei afgevoerd kan worden. Het totale volume afgevoerde rauwmelkse wei gedurende de HRP is daarmee groter dan voor een melkveebedrijf met een vergelijkbare weistroom waardoor een vergelijkbare totale hoeveelheid virus afgevoerd wordt.

3.3.3. Vergelijking van de kans op besmetting van een bedrijf door MKZ-geïnfecteerde rauwmelkse wei met de algemene kans op besmetting tijdens een MKZ uitbraak

Om de berekende kans op besmetting van een bedrijf door MKZ-geïnfecteerde rauwmelkse wei op zijn waarde te kunnen schatten, vergelijken wij die kans met de algemene kans op besmetting tijdens een MKZ uitbraak ('bench mark').

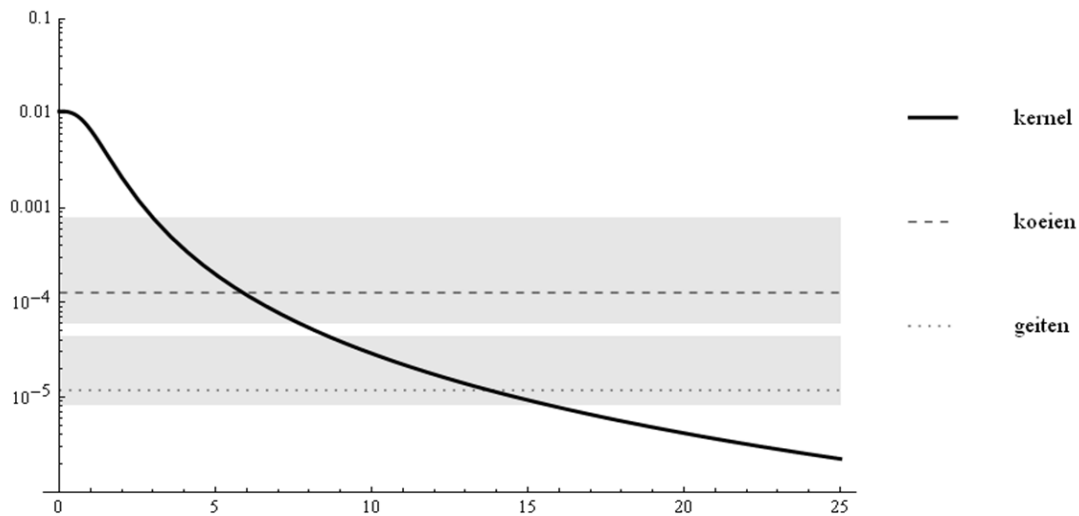
De kans op besmetting van een vatbaar bedrijf door een MKZ-geïnfecteerd bedrijf via alle mogelijke routes kan worden bepaald op basis van de afstand tussen deze bedrijven. De zogeheten ruimtelijke transmissiekernel bepaalt de kans dat een besmet bedrijf een vatbaar bedrijf op een bepaalde afstand besmet gedurende de gehele infectieuze periode van dit besmette bedrijf. Deze methodiek is in Nederland gebruikt voor de analyse van de vogelpest-epidemie (Boender et al., 2007) en de klassieke varkenspest-epidemie (Boender et al., 2008). De ruimtelijke transmissiekernel is ook geschat voor de mond- en klauwzeer epidemie van 2001 in Nederland (Boender et al., submitted).

De formule die de kans op transmissie beschrijft, is gegeven door:

$$h(r) = \frac{h_0}{1 + \left(\frac{r}{r_0}\right)^\alpha} \quad \text{vergelijking 5}$$

Hierin is $h(r)$ de kans op besmetting gedurende de gehele infectieuze periode van een bedrijf dat een vatbaar bedrijf op afstand r besmet wordt. De parameter h_0 is de kans op besmetting van een bedrijf op afstand 0 . Parameters r_0 en α bepalen de vorm van de kernel.

Boender *et al.* (submitted) hebben de volgende waarden geschat op basis van de uitbraak van 2001: $h_0 = 0.0133$, $\alpha = 2.3$ & $r_0 = 0.9$. Deze kernel is ter vergelijking met de risico's van vervoeding van rauwmelkse wei in Figuur 21 gezet.



Figuur 21. Risico van vervoeding rauwmelkse wei ten opzichte van de kans door alle mogelijke routes. De kans op besmetting neemt monotoon af met de afstand tussen bedrijven (dikke lijn). De dikke onderbroken (voor koeien) en dunne onderbroken lijn (voor geiten) geven het risico van vervoeding van een fictief afvoerend bedrijf van 150 dieren na 16 uur pH < 6. Het schaduwgebied rond de koeien en de geiten geven respectievelijk het interval tussen afvoerende bedrijven van 70 tot 1000 koeien en van 70 tot 500 geiten.

NB: Houdt voor de interpretatie van deze figuur rekening met de volgende belangrijke punten:

- (1) De kernel is geschat voor de volledige uitbraak van 2001 (HRP samen met de periode na de HRP), dit betekent dat er voor een deel van de tijd vervoersverboden golden die de verspreiding verminderden (en dus de hoogte van de kernel op grotere afstanden).
- (2) De kernel geeft de kans op besmetting via alle mogelijk routes weer.

Op basis van Figuur 21 kan men concluderen dat de kans op besmetting van een bedrijf door geïnfecteerde rauwmelkse wei vergelijkbaar is met de algemene kans op besmetting tijdens een MKZ uitbraak bij een afstand van 5 tot 15 kilometer tussen bedrijven.

Echter, voor een eerlijke vergelijking zouden wij moeten vergelijken met de algemene kans op besmetting tijdens de HRP van een MKZ uitbraak. Echter, een dergelijke relatie tot afstand tussen bedrijven is niet bekend omdat wij alleen informatie hebben over de transmissiekernel die is geschat voor de gehele MKZ-epidemie (HRP samen met de periode na de HRP). De verwachting is echter dat die kansverdeling veel vlakker en hoger zal aflopen dan de bekende kernelschatting voor de gehele epidemie, omdat er dan nog geen vervoersverboden van kracht zijn.

4. Discussie

4.1. Kwantitatieve risicobeoordeling door de EFSA

De kwantitatieve risicobeoordeling die door de EFSA is uitgevoerd (EFSA, 2006), is gebaseerd op één of enkele geïnfecteerde bedrijven in een gebied met een hoge binnen-bedrijf prevalentie (10-50%). Op zich volgen ze een aanpak die vergelijkbaar is met de onze. Zij modelleren echter de verspreiding van de melk en melkproducten vanaf de fabriek (grotere verdunning). Daarnaast houdt de EFSA geen rekening met een daling in de melkgift van met MKZ besmette koeien of het achterhouden van de melk door mastitisproblemen. In de EFSA berekeningen is de virusconcentratie in de melk gemodelleerd met een zeer wijde uniforme verdeling (min = 0,7 log TCID₅₀/ml, max = 6,6 log TCID₅₀/ml). In de dose-response functie is een waarde van $4,1 \times 10^{-7}$ gebruikt voor r , wat overeenkomt met een infectieuze dosis van 6,23 log. Bovendien is men uitgegaan van een virusreductie door verzuring in rauwmelkse wei van 2^{12} . Dit is gelijk aan het product rauwmelkse wei 12 uur na stremmen in onze berekeningen.

Virusconcentratie in de melk zal bij de EFSA berekeningen hoger zijn ondanks de verdunning die op de fabriek plaats vindt, want zij gaan uit van veel meer MKZ besmette koeien op de bedrijven, een grotere melkgift bij besmette koeien en een vergelijkbare gemiddelde virusconcentratie in de melk van besmette koeien. De reductiefactor door verzuring is lager dan de waarde die wij gebruiken hebben, omdat wij uitgegaan zijn van minimaal 16 uur stremmen. Deze twee factoren leiden tot een hogere kans op besmetting van ontvangende bedrijven. De gebruikte waarde voor r in de dose-response functie is echter lager dan de door ons gebruikte waarde en gelijk gesteld voor varkens en kalveren. Dit betekent dat de dieren een hogere dosis van het virus moeten consumeren om besmet te worden en de kans op besmetting na consumptie van eenzelfde dosis kleiner is in het EFSA rapport.

De EFSA komt uit op een virustiter van 4 log TCID₅₀/ml in rauwe melk, 0,3 log TCID₅₀/ml in rauwmelkse wei en ca. -3,2 log TCID₅₀/ml in zure wei afkomstig van gepasteuriseerde melk. Het binnen-bedrijf transmissiemodel dat in onze studie is gebruikt, geeft een virusconcentratie van ca. -1 log TCID₅₀/ml in de tankmelk. Na virusreductie door verzuring komen wij uit op een concentratie van ca. -6 log TCID₅₀/ml in de rauwmelkse wei. Dit zijn enorm grote verschillen! De indruk bestaat dat de aannames van de EFSA niet geheel reëel zijn geweest.

De EFSA resultaten geven aan dat het risico van gepasteuriseerde melk en zure wei afkomstig van niet-gepasteuriseerde melk in dezelfde orde van grootte is. Pas na zowel pasteurisatie als verzuring, waarbij uitgegaan is van een additioneel effect van beide behandelingen, achten zij het risico op secundaire uitbraken klein (EFSA, 2006). De door ons berekende kansen op besmetting van één of meer varkens op het ontvangende bedrijf door consumptie van rauwmelkse wei 12 uur na stremmen zijn in dezelfde orde van grootte als de kansen die de EFSA berekent voor zure wei afkomstig van gepasteuriseerde melk indien de volledige weistroom vervoerd wordt (mediaan voor de kans op besmetting van een ontvangend bedrijf = $2,5 \times 10^{-3}$).

Belangrijkste verschillen tussen onze (kwantitatieve) risicobeoordeling en die van de EFSA zijn:

- Wij hebben de modellering gebaseerd op rechtstreekse levering tussen bedrijven, terwijl de EFSA uitgegaan is van distributie van wei via de fabriek.
- Wij hebben een nauwkeurigere berekening gemaakt van de virusconcentratie in de tankmelk gebaseerd op het binnen-bedrijf transmissiemodel; hierbij is de dynamiek van infectie op het bedrijf en de dynamiek van infectie op de virusuitscheiding en melkgift van individuele koeien meegenomen, hetgeen een veel betere modelbeschrijving is van de werkelijkheid.
- Wij hebben de virusreductie gebaseerd op 16 uur stremmen (pH<6), terwijl de EFSA uitgegaan is van een pH<6 gedurende 12 uur.
- Wij hebben gegevens gebruikt over de werkelijke omvang van de weistroom, terwijl in het EFSA rapport uitgegaan is van twee scenario's: maximale weistromen en 1% daarvan.
- Wij hebben inzicht in de geografische locaties van BZBs en ontvangende bedrijven.

4.2. Handelaren

Het risico op nieuwe besmetting via rauwmelkse wei die door handelaren afgevoerd wordt, hebben we niet kunnen berekenen. Indien handelaren de wei van verschillende bedrijven samenvoegen, zal dit leiden tot een verdunning van de virusconcentratie als slechts één van deze bedrijven besmet is met MKZ. De meeste handelaren bewerken de aangekochte wei niet. De reductie van de virusconcentratie is dus vergelijkbaar met die wanneer de wei rechtstreeks naar andere bedrijven wordt vervoerd. Sommige handelaren hebben een groot aantal afnemers van de wei. Dit kan – in tegenstelling tot rechtstreeks vervoer naar één bedrijf – leiden tot meerdere nieuwe besmettingen indien de virusconcentraties in de wei hoog genoeg zijn.

Op basis van de berekeningen die wij uitgevoerd hebben, kunnen we echter concluderen dat ook bij distributie van de rauwmelkse wei over meerdere bedrijven, de kans op besmetting van meer dan één ontvangend bedrijf erg klein is (zie paragraaf 3.3.2.1). Distributie door handelaren zal waarschijnlijk alleen in uitzonderlijke gevallen leiden tot een groter aantal nieuwe MKZ besmettingen dan wanneer de rauwmelkse wei rechtstreeks afgevoerd wordt naar een ander veehouderijbedrijf. Het risico op verspreiding van MKZ via rauwmelkse wei door handelaren is wel groter indien de virusconcentraties in de rauwmelkse wei hoog zijn (worst-case scenario's). Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn indien de rauwmelkse wei niet voldoende lang gestremd is. In geval vervoeding van rauwe melk plaats zou vinden, leidt distributie van de melk over meerdere bedrijven ook tot meerdere besmette bedrijven (zie Tabel 5, Figuur 18).

4.3. Geografische afstand

De meeste wei wordt slechts vervoerd over korte afstand (Tabel 1). Indien de wei vervoerd wordt over een grotere afstand, kan dit in geval van een epidemie leiden tot meerdere besmette gebieden. De meeste afvoerende en ontvangende bedrijven liggen in het veenweidegebied en vallen daarmee buiten de hoog-risico gebieden voor MKZ (Figuur 1).

Indien wei vervoerd wordt vanaf een BZB naar een veehouderij kan het transport plaatsvinden (1) binnen een laag-risico gebied, (2) binnen een hoog-risico gebied, (3) van een laag-risico gebied naar een hoog-risico gebied, (4) van een hoog-risico gebied naar een laag-risico gebied, (5) van een hoog-risico gebied naar een ander hoog-risico gebied en (6) van een laag-risico gebied naar een ander laag-risico gebied. Transportstromen (3) en (5) hebben het grootste risico op snelle verdere verspreiding in een nieuw gebied indien het ontvangende bedrijf besmet raakt. Maar hoe snel deze verspreiding zal zijn, hangt ook af van andere factoren zoals hygiënestatus en aankoop en afvoer van dieren (zie ook hoofdstuk 3).

Samenvattend:

- hoe kleiner de afstand, hoe kleiner de verwachte geografische spreiding van het virus;
- transport vanuit een laag-risico gebied naar een hoog-risico gebied of vanuit een hoog-risico gebied naar een ander hoog-risico gebied geeft de grootste kans op een grote epidemie.

Let wel: $R_0 = 1$ is de grenswaarde voor een hoog-risico gebied. Echter, een bedrijf met $R_0 = 0,98$ heeft vergelijkbaar risico met bedrijf met $R_0 = 1,02$.

Het lijkt daarom zinvoller om maatregelen te nemen gebaseerd op afstand en niet op risicogebied. Immers, hoe dichterbij, hoe kleiner de kans op nieuwe en eventueel grote haarden. Bovendien is de kans dan groot dat beide bedrijven in een zelfde type gebied (hoog- of laag-risico) liggen.

Maatregelen die vervoeding van rauwmelkse wei reguleren op basis van afstand, zouden gebaseerd kunnen worden op enerzijds de compartimentering die gebruikt wordt tijdens een MKZ epidemie of anderzijds de beschermings- en toezichtsgebieden (3 en 10 km rondom besmet bedrijf) die ingesteld worden ten tijde van een MKZ epidemie. Indien het ontvangende bedrijf in hetzelfde compartiment of binnen een straal van 10 km ligt, zal de nieuwe besmetting veroorzaakt door de vervoeding van rauwmelkse wei niet meteen tot een nieuw apart ingesloten gebied leiden (zal overlappen met het eerdere ingesloten gebied), waardoor de epidemie in geografische zin enigszins beperkt blijft. Het advies is daarom om te overwegen de afstand tussen wei-afvoerend en wei-ontvangend bedrijf te beperken op basis van compartimentsgrenzen of een straal van 10 km (voor directe levering van afvoerend naar ontvangend bedrijf). Tevens betekent dit dan voor handelaren dat zij alleen kunnen leveren tussen wei-afvoerende en wei-ontvangende bedrijven binnen eenzelfde compartiment of met een onderlinge afstand van maximaal 10 km.

5. Advies

Op basis van de uitgevoerde risicobeoordeling adviseren wij om – conform Verordening (EG) nr. 79/2005 – BZBs die rauwe melk verwerken en bedrijven die rauwe melk aankopen en verder verwerken, de rauwmelkse wei pas na minimaal 16 uur na stremmen te laten afvoeren ter vervoeding aan MKZ-gevoelige landbouwhuisdieren. In dat geval zal slechts één op de 1.250 tot 125.000 primaire MKZ-uitbraken resulteren in een secundaire infectie via vervoeding van rauwmelkse wei afkomstig van MKZ-geïnfecteerde veehouderijen bij rechtstreekse levering van de boerderijzuivelbereider naar een ander veehouderijbedrijf. Alhoewel er verschillen zijn in het verloop van een uitbraak op een melkvee of melkgeitenbedrijf, is het niet nodig onderscheid te maken tussen melkvee (koeien) en melkgeitenbedrijven.

Het risico op nieuwe besmettingen via rauwmelkse wei die door handelaren afgevoerd wordt, hebben wij helaas niet kunnen berekenen. Reden is dat wij geen informatie aangeleverd hebben gekregen over de frequentie van leveringen aan de diverse afnemers en de hoeveelheden wei die het betreft. Daarnaast is er geen compleet overzicht van het aantal melkveebedrijven waarvan de verschillende handelaren rauwmelkse wei aankopen. Echter, op basis van de berekeningen die wij wel uitgevoerd hebben, verwachten wij dat ook bij distributie van de rauwmelkse wei over meerdere bedrijven, de kans op besmetting van meer dan één ontvangend bedrijf erg klein is. Distributie door handelaren zal naar verwachting alleen in uitzonderlijke gevallen leiden tot een groter aantal nieuwe MKZ besmettingen dan wanneer de rauwmelkse wei rechtstreeks afgevoerd wordt naar een ander veehouderijbedrijf. Het risico op verspreiding van MKZ via rauwmelkse wei door handelaren is wel groter indien de virusconcentraties in de rauwmelkse wei hoog zijn (worst-case scenario's). Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn indien de rauwmelkse wei niet voldoende lang (minimaal 16 uur) gestremd is. Het advies is daarom dat handelaren rauwmelkse wei pas mogen leveren aan veehouderijen - ter vervoeding aan MKZ-gevoelige dieren - minimaal 16 uur na stremmen.

In de huidige situatie wordt de meeste wei vervoerd over korte afstand. Indien de wei vervoerd wordt over een grotere afstand, kan dit in geval van een epidemie leiden tot meerdere, afzonderlijke besmette gebieden, hetgeen ongewenst is. Maatregelen die vervoeding van rauwmelkse wei reguleren op basis van afstand, zouden gebaseerd kunnen worden op enerzijds de compartimentering die gebruikt wordt tijdens een MKZ epidemie of anderzijds de beschermings- en toezichtsgebieden (3 en 10 km rondom besmet bedrijf) die ingesteld worden ten tijde van een MKZ epidemie. Indien het ontvangende bedrijf in hetzelfde compartiment of binnen een straal van 10 km ligt, zal de nieuwe besmetting veroorzaakt door de vervoeding van rauwmelkse wei niet meteen tot een nieuw apart ingesloten gebied leiden (zal overlappen met het eerdere ingesloten gebied), waardoor de epidemie in geografische zin enigszins beperkt blijft. Het advies is daarom om te overwegen de afstand tussen wei-afvoerend en wei-ontvangend bedrijf te beperken op basis van compartimentsgrenzen of een straal van 10 km (voor directe levering van afvoerend naar ontvangend bedrijf). Tevens betekent dit dan voor handelaren dat zij alleen kunnen leveren tussen wei-afvoerende en wei-ontvangende bedrijven binnen eenzelfde compartiment of met een onderlinge afstand van maximaal 10 km.

Literatuur

Aggarwal, N., Zhang, Z., Cox, S., Statham, R., Alexandersen, S., Kitching R.P., Barnett, P.V., 2002. Experimental studies with foot-and-mouth disease virus, strain O, responsible for the 2001 epidemic in the United Kingdom. *Vaccine* 20, 2508-2515.

Alexandersen, S., Brotherhood, I., Donaldson, A.I., 2002a. Natural aerosol transmission of foot-and-mouth disease virus to pigs: minimal infectious dose for strain O₁ Lausanne. *Epidemiol. Infect.* 128, 301-312.

Alexandersen, S., Zhang, Z., Reid, S.M., Hutchings, G.H., Donaldson, A.I., 2002b. Quantities of infectious virus and viral RNA recovered from sheep and cattle experimentally infected with foot-and-mouth disease virus O UK 2001. *J. Gen. Virol.* 83, 1915-1923.

Alexandersen, S., Zhang, Z., Donaldson, A.I., Garland, A.J.M., 2003. The pathogenesis and diagnosis of foot-and-mouth disease. *J. Comp. Path.* 129, 1-36.

Blackwell, J.H., 1976. Survival of foot-and-mouth disease virus in cheese. *J. Dairy Sci.* 59, 1574-1579.

Blackwell, J.H., 1978. Potential transmission of foot-and-mouth disease in whey constituents. *J. Food Protect.* 41, 631-633.

Blackwell, J.H., 1984. Foreign animal disease agent survival in animal products: Recent developments. *JAVMA* 184, 674-679.

Blackwell, J.H., McKercher, P.D., Kosikowski, F.V., Carmichael, L.E., Gorewit, R.C., 1982. Concentration of foot-and-mouth disease virus in milk of cows infected under simulated field conditions. *J. Dairy Sci.* 65, 1624-1631.

Boender, G. J., Hagenaars, T.J., Bouma, A., Nodelijk, G., Elbers, A.R.W., de Jong, M.C.M., van Boven, M., 2007. Risk maps for the spread of highly pathogenic avian influenza in poultry. *Plos Comp. Biol.* 3, 704-712.

Boender, G. J., Nodelijk, G., Hagenaars, T.J., Elbers, A.R.W., de Jong, M.C.M., 2008. Local spread of classical swine fever upon virus introduction into The Netherlands: Mapping of areas at high risk. *BMC Vet. Res.* 4, 9.

Bouma, A., 2003. Confidential reports on the 2001 FMD outbreak in the Netherlands.

Cox, S.J., Voyce, C., Parida, S., Reid, S.M., Hamblin, P.A., Paton, D.J., Barnett, P.V., 2005. Protection against direct-contact challenge following emergency FMD vaccination of cattle and the effect on virus excretion from the oropharynx. *Vaccine* 23, 1106-1113.

Cunliffe, H.R., Blackwell, J.H., 1977. Survival of foot-and-mouth disease virus in casein and sodium caseinate produced from the milk of infected cows. *J. Food Protect.* 40, 389-392.

De Leeuw, P.W., van Bakkum, J.G., Tiessink, J.W.A., 1978. Excretion of foot-and-mouth disease virus in oesophageal-pharyngeal fluid and milk of cattle after intranasal infection. *J. Hyg.* 81, 415-425.

De Leeuw, P.W., Tiessink, J.W.A., van Bekkum, J.G., 1980. Aspects of heat inactivation of foot-and-mouth disease virus in milk from intramammarily infected susceptible cows. *J. Hyg., Camb.* 84, 159-172.

Diekmann, O., Heesterbeek, J.A.P., 2000. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*. Wiley series in Mathematical and Computational Biology, ed. S. Levin. Chichester: Wiley & Son, Ltd. 303.

Donaldson, A.I., 1997. Risks of spreading foot and mouth disease through milk and dairy products. *Rev. Sci. Tech. OIE* 16, 117-124.

EFSA, 2006. Opinion of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare on a request from the Commission related to "The animal health risks of feeding animals with ready-to-use dairy products without further treatment". EFSA-Q-2004-161. *The EFSA Journal* 347, 1-21 (including Annex).

Fischer, E.A.J., De Koeijer, a., Katsma, W.E., 2008. Mond- en klauwzeer uitbraak in schapenhouderij en in melkveehouderij: Early warning door visuele inspectie door de veehouder. Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR: Lelystad.

French, N.P., Kelly, L., Jones, R., Clancy, D., 2002. Dose-response relationships for foot and mouth disease in cattle and sheep. *Epidemiol. Infect.* 128, 325-332.

Gibson, C.F. Donaldson, A.I., 1986. Exposure of Sheep to Natural Aerosols of Foot-and-Mouth-Disease Virus. *Res. Vet. Sci.* 41, 45-49.

Hyde, J.L., Blackwell, J.H., Callis, J.J., 1975. Effect of pasteurization and evaporation on foot-and-mouth disease virus in whole milk from infected cows. *Can. J. comp. Med.* 39, 305-309.

Kitching, R.P. Hughes, G.J., 2002. Clinical variation in foot and mouth disease: sheep and goats. *Rev. Sci. Tech. OIE* 21, 505-512.

KWIN, 2006. Kwantitatieve Informatie Veehouderij 2006-2007. Lelystad: Animal Sciences Group, Wageningen UR.

Orsel, K., de Jong, M.C.M., Bouma, A., Stegeman, J.A., Dekker, A., 2007a. The effect of vaccination on foot and mouth disease virus transmission among dairy cows. *Vaccine* 25, 327-335.

Orsel, K., Dekker, A., Bouma, A., Stegeman, J.A., de Jong, M.C., 2007b. Quantification of foot and mouth disease virus excretion and transmission within groups of lambs with and without vaccination. *Vaccine* 25, 2673 - 2679.

Orsel, K., Bouma, A., Dekker, A., Stegeman, J.A., de Jong, M.C., 2009. Foot and mouth disease virus transmission during the incubation period of the disease in piglets, lambs, calves, and dairy cows. *Prev. Vet. Med.* 88, 158-163.

Reid, S.M., Parida, S., King, D.P., Hutchings, G.H., Shaw, A.E., Ferris, N.P., Zhang, Z., Hillerton, J.E., Paton, D.J., 2006. Utility of automated real-time RT-PCR for the detection of foot-and-mouth disease virus excreted in milk. *Vet. Res.* 37, 121-132.

Ryan, E., Mackay, D., Donaldson, A., 2008. Foot-and-mouth disease virus concentrations in products of animal origin. *Transbound. Emerg. Dis.* 55, 89-98.

Schijven, J., Rijs, G.B.J., de Roda Husman, A.M., 2005. Quantitative risk assessment of FMD virus transmission via water. *Risk Anal.* 25, 13-21.

Sellers, R.F., 1969. Inactivation of foot-and-mouth disease virus in milk. *Br. Vet. J.* 125, 163-167.

Sellers, R.F., 1971. Quantitative aspects of the spread of foot and mouth disease. *Vet. Bull.* 41, 431-439.

Tomasula, P.M., Konstance, R.P., 2004. The survival of foot-and-mouth disease virus in raw and pasteurized milk and milk products. *J. Dairy Sci.* 87, 1115-1121.

Tomasula, P.M., Kozempel, M.F., Konstance, R.P., Gregg, D., Boettcher, S., Baxt, B. Rodriguez, L.L., 2006. Thermal inactivation of foot-and-mouth disease virus in milk using high-temperature, short-time pasteurization. *J. Dairy Sci.* 90, 3202-3211.

Walker, J.S., de Leeuw, P.W., Callis, J.J., van Bakkum, J.G., 1984. The thermal death time curve for foot-and-mouth disease virus contained in primarily infected milk. *J. Biol. Standard.* 12, 185-189.