

Verslag van de workshop “Indirecte transmissie”, 25 september 2008, Hooglanderveen.

Thomas Hagens, Centraal Veterinair Instituut van Wageningen UR, Lelystad
maart 2009

Opzet en doelstelling van de workshop

Indirecte transmissie van dierziekten tussen bedrijven was het onderwerp van een workshop op donderdag 25 september 2008 te Hooglanderveen (bij Amersfoort). De organisatie was in handen van het Centraal Veterinair Instituut (CVI) van Wageningen UR, divisie Virologie, cluster Kwantitatieve Veterinaire Epidemiologie and Risicoanalyse (QVERA). Het doel van deze workshop, waaraan 21 onderzoekers (onder wie twee uit België) en vijf beleidsmedewerkers (LNV & VWA) deelnamen, was het uitwisselen van ideeën en onderzoeksresultaten aangaande indirecte transmissie, met de nadruk op het fenomeen “buurttransmissie” van bestrijdingsplichtige dierziekten.

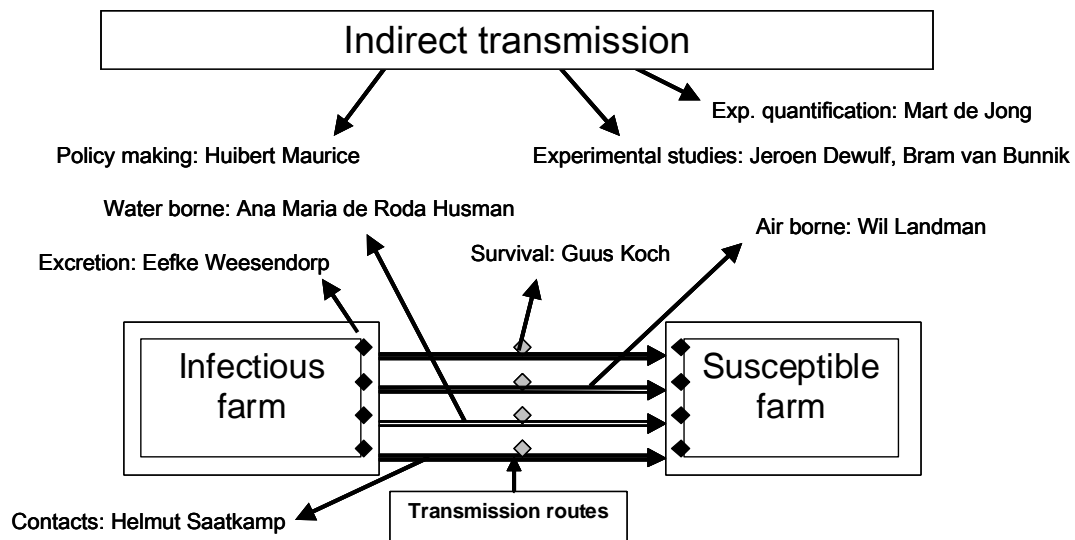
De dag bestond uit korte voordrachten van in totaal 10 sprekers, elk gevolgd door discussie, onder de bezielende leiding van dagvoorzitter Arjan Stegeman (FD). Aan het eind van de dag was er een plenaire discussie aan de hand van een viertal door Stegeman geformuleerde stellingen. De samenstelling van het sprekersveld was er op gericht om te komen tot een brede wetenschappelijke uitwisseling van ideeën en van resultaten. Deze resultaten kwamen uit verschillende onderzoeksprojecten gerelateerd aan buurttransmissie (in Nederland, in België en binnen het internationale project “Fluresist”). De wetenschappelijke presentaties werden voorafgegaan door een presentatie door Huibert Maurice (LNV) over het fenomeen van indirecte transmissie, het onderzoek ernaar en de bestrijding ervan, vanuit het perspectief van de beleidsmakers van LNV.

Het dagprogramma

- | | |
|-------|---|
| 9.30 | Welcome |
| 9.50 | Gonnie Nodelijk
Opening |
| 10.00 | Thomas Hagens
Introduction: indirect transmission |
| 10.15 | Huibert Maurice
Indirect transmission, implications from a policy point of view |
| 10.35 | Wil Landman
Transmission by air of micro-organisms in poultry: experimental and hatchery studies |
| 10.55 | Tea/coffee break |
| 11.20 | Bram van Bunnik
Indirect transmission of <i>Campylobacter</i> in broilers |
| 11.40 | Jeroen Dewulf
Experimental studies to evaluate the transmission of Classical Swine Fever |
| 12.10 | Eefke Weesendorp
Underlying mechanisms of transmission - quantification of CSFV excretion |
| 12.30 | Lunch |

- 13.20 Mart de Jong
Experimental quantification of transmission over a distance: an evolutionary point of view
- 13.40 Helmut Saatkamp
Use of data on contact-structure in InterSpread simulation
- 14.00 Ana Maria de Roda Husman
Go with the flow: water and foodborne health risks
- 14.20 Guus Koch
Avian influenza: survival studies
- 14.40 Tea/coffee break
- 15.10 Plenary discussion chaired by Arjan Stegeman
- 16.10 Closing
- 16.15 Drinks

Het diagram hieronder, uit de inleiding door Thomas Hagenaars, verbindt de verschillende voordrachten met behulp van een modelvoorstelling van indirecte transmissie.



Korte samenvatting van de presentaties en de bijbehorende discussies na afloop.

- *Thomas Hagenaars: Introduction to indirect transmission.* Boodschap spreker: Als we veronderstellen dat vaccinatie en preventief ruimen hetzelfde effect hebben op alle mogelijke transmissieroutes die een rol spelen in indirecte transmissie, dan is voor het berekenen van dat effect geen verbeterd inzicht in de mechanismen van indirecte transmissie nodig [1, 2]. Echter voor het verbeterd inzetten van bio-veiligheidsmaatregelen is dat wel nodig, omdat die elk meestal gericht (zullen) zijn op specifieke routes/mechanismen. Discussiepunten na afloop: Prioriteren van onderzoeksvragen aan de hand van modellen. Modellen gebaseerd op “harde” data versus op expert opinion. Psychologie van contacten/bewegingen.
- *Huibert Maurice: Indirect transmission, implications from a policy point of view.* Boodschap spreker: Indirecte transmissie is een issue van belang voor het ministerie van LNV i.v.m. zijn verantwoordelijkheid voor preventie en bestrijding van bepaalde ziekten, voor het ontwikkelen van bestrijdingsdraaiboeken, de vertaling in beleid en maatregelen, en het uitleggen van het belang ervan aan stakeholders. Voor beleidsvorming t.a.v. de bestrijding van indirecte transmissie zijn voor elke specifieke ziekte kennis nodig (indirecte transmissie aanwezig en zo ja hoe ‘groot’), en moet tevens de afweging worden gemaakt welke mate van ingrijpen in balans is met de risico’s. Om de kennisvragen te beantwoorden en de beleidsafwegingen te maken is interactie nodig tussen onderzoekers, stakeholders en beleidsmakers, zowel bij beleidsvoorbereiding als bij evaluatie. Discussiepunt na afloop: Dataverzameling tijdens epidemie moet beter (Bereidheid overheid; VWA: graag in vreedstijd regelen. OIE richtlijn gebruik modellen tijdens epidemie).
- *Wil Landman: Transmission by air of micro-organisms in poultry: experimental and hatchery studies.* Algemene conclusies spreker: Transmissie via de lucht is duidelijk aangetoond voor een aantal pathogenen bij pluimvee in ‘micro-environment’ (stallen en broederijen). Pathogenen in kleine deeltjes inactiveren relatief snel. In grote deeltjes langzamer, maar grotere deeltjes slaan eerder neer. Transmissie over grote afstand is niet aangetoond. Literatuur: [3-6]. Discussiepunt na afloop: Hoe belangrijk is transmissie via lucht over grote afstanden (> paar honderd meter)? Voor het voorbeeld van MKZ is dit minder belangrijk dan vroeger gedacht; daar staan andere voorbeelden tegenover van spreiding van microorganismen over zeer grote afstanden (b.v. *Aspergillus sydowii* via stofwolken van Sahara zand naar het Caribisch gebied).
- *Bram van Bunnik: Indirect transmission of Campylobacter in broilers.* Samenvatting: De eerste experimenten [7] met een modelsysteem voor indirecte transmissie bestaande uit *Campylobacter* in op afstand van elkaar gehuisveste vleeskuikens laten zien dat in dit modelsysteem indirecte transmissie optreedt die door het aanzuren van drinkwater verminderd wordt. De resultaten van een challenge-experiment suggereren dat dit effect niet zijn oorsprong heeft *binnen* kuikens met aangezuurd drinkwater, maar wanneer de bacterie zich in de omgeving bevindt. Meer experimenten zullen worden uitgevoerd om modelhypothese te toetsen. Discussiepunt na afloop: rol van interventies in dit onderzoek.
- *Jeroen Dewulf: Experimental studies to evaluate the transmission of Classical Swine Fever.* Samenvatting: experimenteel werk aan indirecte transmissie van KVP middels excreties en secreties suggereert dat dit niet altijd gemakkelijk optreedt. In een situatie met kliniek en met veel indirecte contacten via persoonsbewegingen is transmissie van stal naar stal geobserveerd. Literatuur: [8-12]. Discussiepunt na afloop: berekening van een bovengrens voor het transmissierisico.
- *Eefke Weesendorp: Underlying mechanisms of transmission - quantification of CSFV excretion.* Samenvatting: Experimenten laten sterke verschillen zien in excretie tussen verschillende KVP stammen. Een laag-virulente stam gaf hoofdzakelijk oronasale excretie. Middelvirulente and hoogvirulente stammen laten virus zien in alle secreties en excreties, en ook in de lucht. Tussen deze stammen werd weinig of geen verschil gevonden in de mate van excretie in de lucht. Literatuur: [13-15]. Belangrijke vragen voor verder onderzoek zijn: Wat is de relatie tussen excretie en transmissie? Wat is de rol daarbij van de verschillende soorten secreties en excreties? Is transmissie via de lucht mogelijk, en zo ja welke rol speelt dat in buurtinfecties? Discussiepunt na afloop: Dataverzameling tijdens epidemie ook belangrijk i.v.m. mogelijkheden tot bijstellen interventie maatregelen met het oog op stam-specifieke transmissie-eigenschappen?
- *Mart de Jong: Experimental quantification of transmission over a distance: an evolutionary point of view.* Boodschap: Zelfs voor de meest complexe modellen is er altijd versimpeling aanwezig in het model. Voldoende complexe modellen kunnen altijd (beperkte) data fitten. Voor extrapolatie is een geschikt simpel model, waarin parameterkeuzes zoveel mogelijk aan harde gegevens kunnen

- worden gerelateerd [16], betrouwbaarder. Evolutionair denken is relevant voor het ontwikkelen van hypothesen over indirecte transmissie: evolutionaire verandering kan deel zijn van de dynamica.
- *Helmut Saatkamp: Use of data on contact-structure in InterSpread simulation.* Voordelen van InterSpreadPlus: Realistisch (bedrijfsdata en -locaties, verspreidingsmechanismes, simulatie van specifieke controlemaatregelen), flexibel (meenemen onzekerheid/risico, ruimtelijke aspecten van economisch belang), bruikbaar voor analyses op strategisch niveau (voorbeeld: [17]). Nadelen van InterSpreadPlus: Veel specifieke input is vereist die niet altijd beschikbaar is (contactstructuur, infectieparameters, ...), epidemiologische data is schaars, sensitiviteitsanalyse is een must, interpretatie van resultaten moet voorzichtig gebeuren.
 - *Ana Maria de Roda Husman: Go with the flow: water and food-borne health risks.* Aanbevelingen spreker: Gebruik van zowel virologische, epidemiologische en modellerings instrumenten is nodig. Kwantitatieve microbiële risico-analyses (*QMRA*) zijn bruikbaar, vooral om naar relatieve verschillen te kijken tussen verschillende scenarios. Attributiestudies van transmissieroutes en pathogenen zouden althans gedeeltelijk kunnen worden gericht op efficiënte targetting en interventie. Prioritering van infectieziekten baseren op vooraf gestelde criteria. Literatuur: [18-21].
 - *Guus Koch: Avian influenza: survival studies.* Samenvatting: In het EU project FluResist wordt onderzoek gedaan naar de overleving van AI in pluimveeproducten, in de omgeving en in mest. (Zie ook: <http://www.fluresist.eu/UK/>). Einddoel is een risicoanalyse op basis van de verkregen gegevens. Een eerste serie experimenten bestudeert de overleving van AI in allantoïsvloeistof. Vanwege het niet-lineaire karakter van overlevingscurve in de tijd, is de extrapolatie van de experimentele gegevens naar langere tijdsperioden niet eenvoudig. Doel is om vast te stellen wanneer de levensvatbaarheid van het virus beneden een kritische grens voor transmissie gekomen is.

Plenaire discussie

De plenaire discussie ging aan de hand van een viertal prikkelend geformuleerde stellingen:

1. "Eigenlijk hebben we nog geen flauw idee hoe indirecte transmissie verloopt, dus is het ook niet mogelijk daar op een zinnige wijze onderzoek naar te doen".
2. "Als we dierziektes met vaccinatie gaan bestrijden is meer kennis van indirecte transmissie helemaal niet nodig".
3. "Experimenten dragen niet bij tot een beter begrip van de indirecte transmissie tussen bedrijven, want het schaalniveau waarop men kijkt is verkeerd".
4. "Wiskundige modellering is vooral nuttig om de onderzoeksvragen te prioriteren, niet om (experimentele) gegevens naar een hoger aggregatieniveau te extrapoleren".

Een samenvatting van de discussie per stelling:

1. Door meerdere personen werd tegen de stelling ingebracht dat in een situatie waarin veel kennis (nog) ontbreekt, onderzoek juist van belang is, vooral onderzoek dat zich richt op het formuleren van toetsbare hypothesen en de bevestiging/verwerping van die hypothesen. In het geval van indirecte transmissie is er veel onbekend t.a.v. de verschillende routes en mechanismen en hun relatieve belang. Bestrijdingsmaatregelen die zouden kunnen worden verbeterd aan de hand van meer inzicht in indirecte transmissie liggen vermoedelijk vooral op het vlak van bio-veiligheid. De vraag werd opgeworpen wanneer men iets voldoende zeker weet om het beleid aan te passen (bijv. "onnodige" maatregel afschaffen om meer aandacht aan (de goede uitvoering van) echt belangrijke maatregelen te kunnen besteden). Volgens enkele onderzoekers is het de taak van het beleid om (binnenskamers) het risico vast te stellen dat men daarbij zou willen nemen, zodat het onderscheidend vermogen van het onderzoek daarop kan worden afgestemd. Op het humane vlak zou een dergelijke aanpak reeds aanwezig zijn (voorbeeld: "minder dan 1 per 10^x inwoners per jaar geïnfecteerd via drinkwater").
2. Tegen deze stelling werd ingebracht dat als een beter begrip van indirecte transmissie een effectievere inzet van beheersmaatregelen/bio-veiligheidsmaatregelen mogelijk maakt, noodvaccinatie dan beter ondersteund kan worden door de andere maatregelen waardoor wellicht (veel) minder grote gebieden gevaccineerd zouden hoeven worden. Het beleid voelt niets voor het

- “eindeloos kennis verzamelen”, maar wil graag onderzoek gerelateerd aan de beheersmaatregelen (bijv. risicoprofielen vaststellen). Onderzoekers werpen op dat in een aantal gevallen (bijv. gastheer-agens combinaties) meer gedetailleerde kennis over indirecte transmissie verzameld moet worden om daarna in een betere positie te zijn om vragen te beantwoorden voor andere gevallen. Opgemerkt werd verder dat indirecte transmissie ook erg belangrijk is voor endemische en/of bacteriële dierziekten zoals BVD, mastitis en Campylobacter. Ziektes die door die onderzoeker werden aangemerkt als veel belangrijker dan de epidemische ziekten.
3. Voor het krijgen van beter begrip is een experiment onder gecontroleerde omstandigheden in het algemeen juist een uitstekend instrument. Men is het wel eens over het feit dat elk experiment dat (een deelaspect van) indirecte transmissie onderzoekt, in feite een model van de werkelijkheid vormt, zodat voorzichtige extrapolatie (bijv. naar een grotere schaal) nodig is om conclusies over de werkelijkheid te verkrijgen. Conclusies bijvoorbeeld over welke contacten verhinderd moeten worden om indirecte transmissie terug te dringen. Maar het voorzichtig zijn met extrapolaties is vaak ook nodig bij het trekken van conclusies uit metingen in het veld. Bovendien kan de kwaliteit van extrapolaties naar een groter schaalniveau getoetst worden aan aandoeningen die minder aan restricties onderhevig zijn.
 4. Opgemerkt werd dat modellering een preciezer instrument is voor extrapolatie dan de “natte vinger” of het “gezonde verstand”, omdat bij de modelformulering de veronderstellingen precies moeten worden gemaakt, en omdat de daaruit volgende conclusies vervolgens berekend kunnen worden. Voorbeelden zijn beschikbaar waarin modellering laat zien dat “natte-vinger” extrapolaties falen. Daarnaast werd de (in de stelling impliciete) scheiding tussen experiment en model als vals aangemerkt: transmissiestudies zijn in feite deel van de modellering (zie ook punt 3 hierboven). Doel van deze “totale” modellering is volgens verschillende onderzoekers in de eerste plaats het systematisch verkrijgen van beter inzicht, en in de tweede plaats pas de getalsmatige einduitkomsten. Men leek het er over eens dat de combinatie van verschillende elementen van onderzoek nodig is (experimentele en wiskundige modellering, veldwerk en de analyse van uitbraakgegevens) om vooruitgang te boeken.

Algemene conclusies en een beleidsaanbeveling

Op grond van de positieve reacties van de deelnemers na afloop mag deze bijeenkomst succesvol worden genoemd. Deze dag is goed geweest om elkaar op de hoogte te brengen van de stand van zaken in een aantal onderzoeksprojecten, en om ideeën en standpunten uit te wisselen. De workshop bleek in een behoefte te voorzien, gezien de grote bereidheid om aan deze dag deel te nemen. Ook voor de dialoog tussen beleidsmakers/opdrachtgevers en onderzoekers zijn momenten van discussie als deze waardevol. Algemeen onderschreven punten in de discussies waren als volgt:

- Op het terrein van indirecte transmissie ontbreekt (nog) veel wetenschappelijke kennis.
- Het onderzoek naar indirecte transmissie van dierziekten moet het hebben van een combinatie van typen aanpak zoals middels experimenten, veldwerk en wiskundige modellering.
- De wiskundige modellering is belangrijk om de (kwantitatieve) informatie uit experimenten, uitbraakgegevens en veldwerk te combineren en extrapolaties te doen.

Gesignaleerd werd dat de verzameling *tijdens* een crisis van gegevens over verspreiding erg belangrijk is en in het verleden veel te wensen over liet. Om dit in de toekomst te verbeteren zou, aldus een aantal onderzoekers, in de beleidsdraaiboeken ook het verzamelen van gegevens over de epidemie tijdens die epidemie opgenomen moeten worden. Daarom de volgende beleidsaanbeveling:

- Afspraken over het verzamelen van gegevens over de epidemie tijdens die epidemie opnemen in de beleidsdraaiboeken.

Deelnemerslijst			
Bram	van	Bunnik	CVI
Aldo		Dekker	CVI
Thomas		Hagenaars	CVI
Elly		Katsma	CVI
Guus		Koch	CVI
Willie		Loeffen	CVI
Gonnie		Nodelijk	CVI
Herman	van	Roermund	CVI
Amos		Ssematimba	CVI
Clazien	de	Vos	CVI
Eefke		Weesendorp	CVI
Wil		Landman	Gezonde dieren
Sjaak	de	Wit	Gezonde dieren
Lotte		Abelsma	LNV
Huibert		Maurice	LNV
Menke		Steenbergen	LNV
Susanne		Waelen	LNV
Ana Maria	de	Roda Husman	RIVM
Jeroen		Dewulf	Universiteit Gent, Vakgroep Verloskunde, voortplanting en bedrijfsdiergeneeskunde
Stefaan		Ribbens	Universiteit Gent, Vakgroep Verloskunde, voortplanting en bedrijfsdiergeneeskunde
Dieuwertje		Spekreijse	Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht
Arjan		Stegeman	Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht
Paul		Leijs	VWA
Mart	de	Jong	Leerstoelgroep Kwantitatieve veterinaire epidemiologie, Wageningen Universiteit
Helmut		Saatkamp	Leerstoelgroep Bedrijfseconomie, Wageningen Universiteit
Ineke		Eijck	SPF- Gezonde Varkens B.V.

Literatuur

1. Backer, J.A., et al., *Effectiveness and risks of vaccination strategies to control Classical Swine fever epidemics*. Journal of the Royal Society Interface, 2009. in press.
2. Boender, G.J., et al., *Risk maps for the spread of highly pathogenic avian influenza in poultry*. Plos Computational Biology, 2007. **3**(4): p. 704-712.
3. Landman, W.J.M. and R.A. Cornelissen, *Escherichia coli salpingitis and peritonitis in layer chickens: an overview*. Tijdschrift Voor Diergeneeskunde, 2006. **131**(22): p. 814-822.
4. Landman, W.J.M. and R.A. Cornelissen, *Virulence factors of Escherichia coli, with emphasis on avian pathogenic isolates*. Tijdschrift Voor Diergeneeskunde, 2006. **131**(22): p. 822-830.
5. Landman, W.J.M. and A. Feberwee, *Field studies on the association between amyloid arthropathy and Mycoplasma synoviae infection, and experimental reproduction of the condition in brown layers*. Avian Pathology, 2001. **30**(6): p. 629-639.
6. Landman, W.J.M., et al., *Aerosol transmission of arthropathic and amyloidogenic Enterococcus faecalis*. Avian Diseases, 2001. **45**(4): p. 1014-1023.
7. van Bunnik, B.A.D. et al., *manuscript in preparation*. 2009.
8. Dewulf, J., et al., *Airborne transmission of classical swine fever virus under experimental conditions*. Veterinary Record, 2000. **147**(26): p. 735-738.

9. Dewulf, J., et al., *Evaluation of the potential of dogs, cats and rats to spread classical swine fever virus*. Veterinary Record, 2001. **149**(7): p. 212-213.
10. Dewulf, J., et al., *An experimental infection to investigate the indirect transmission of classical swine fever virus by excretions of infected pigs*. Journal of Veterinary Medicine Series B-Infectious Diseases and Veterinary Public Health, 2002. **49**(9): p. 452-456.
11. Ribbens, S., et al., *An experimental infection (II) to investigate the importance of indirect classical swine fever virus transmission by excretions and secretions of infected weaner pigs*. Journal of Veterinary Medicine Series B-Infectious Diseases and Veterinary Public Health, 2004. **51**(10): p. 438-442.
12. Ribbens, S., et al., *Evidence of indirect transmission of classical swine fever virus through contacts with people*. Veterinary Record, 2007. **160**(20): p. 687-+.
13. Weesendorp, E., et al., *Detection and quantification of classical swine fever virus in air samples originating from infected pigs and experimentally produced aerosols*. Veterinary Microbiology, 2008. **127**(1-2): p. 50-62.
14. Weesendorp, E., A. Stegeman, and W. Loeffen, *Dynamics of virus excretion via different routes in pigs experimentally infected with classical swine fever virus strains of high, moderate or low virulence*. Veterinary Microbiology, 2009. **133**(1-2): p. 9-22.
15. Weesendorp, E., A. Stegeman, and W.L.A. Loeffen, *Survival of classical swine fever virus at various temperatures in faeces and urine derived from experimentally infected pigs*. Veterinary Microbiology, 2008. **132**(3-4): p. 249-259.
16. De Jong, M.C.M. and T.J. Hagenaars, *Modelling control of avian influenza in poultry: the link with data*. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. , 2009. **28**(1): p. in press.
17. Mangen, M.J., et al., *Spatial and stochastic simulation to compare two emergency-vaccination strategies with a marker vaccine in the 1997/1998 Dutch Classical Swine Fever epidemic*. Preventive Veterinary Medicine, 2001. **48**(3): p. 177-200.
18. Borgen, K., et al., *Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; A case series 2004-2006*. BMC Infectious Diseases, 2008. **8**.
19. Rutjes, S.A., et al., *Increased hepatitis E virus prevalence on Dutch pig farms from 33 to 55% by using appropriate internal quality controls for RT-PCR*. Journal of Virological Methods, 2007. **143**(1): p. 112-116.
20. Schijven, J. and A.M.D. Husman, *A survey of diving behavior and accidental water ingestion among Dutch occupational and sport divers to assess the risk of infection with waterborne pathogenic microorganisms*. Environmental Health Perspectives, 2006. **114**(5): p. 712-717.
21. Schijven, J., G.B.J. Rijs, and A. Husman, *Quantitative risk assessment of FMD virus transmission via water*. Risk Analysis, 2005. **25**(1): p. 13-21.