

RIVM rapport 330080002/2006

**Het volksgezondheidsrisico van directe dier-
mens overdracht van pathogene bacteriën:
epidemiologie en blootstelling**

E.G. Evers, M.L. Horneman, Y.D. Doorduyn

Contact: E.G. Evers
Microbiologisch Laboratorium voor
Gezondheidsbescherming
e-mail eric.evers@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het kader van project V/330080/05/AC, Zoönose-overdracht door direct contact met dieren.

Het rapport in het kort

Het volksgezondheidsrisico van directe dier-mens overdracht van pathogene bacteriën: epidemiologie en blootstelling

Het is veelal niet mogelijk om betrouwbare uitspraken te doen over het risico voor de volksgezondheid van direct contact tussen dier en mens. Gegeven deze onzekerheid zijn er meerdere aanwijzingen dat overdracht van *Campylobacter* door honden van belang is. Het is belangrijk om de kans op ziekte via voedsel-, water- en direct contact-routes tegen elkaar af te wegen, zodat de overheid voor de meest effectieve maatregelen kan kiezen.

De pathogenen *Campylobacter*, *Salmonella* en Shiga toxine-producerende *Escherichia coli* O157 (STEC O157) en de transmissieroutes hond, kat en kinderboerderij werden onderzocht met de methoden van epidemiologische analyse en blootstellingsschatting. Epidemiologisch literatuuronderzoek toont aan dat overdracht van STEC O157 op kinderboerderijen plaatsvindt, maar de omvang is onbekend. *Campylobacter*-infecties worden in veel onderzoeken in verband gebracht met honden en veel minder vaak met katten. Toch blijkt 3-6 % van de humane gevallen toe te schrijven aan contact met honden en 4-7 % aan contact met katten. Voor de overige pathogeen-route combinaties is overdracht onvoldoende bewezen of niet beschreven. Anderzijds blijkt volgens de methode van blootstellingsschattingen dat de gemiddelde blootstelling voor Nederlanders duidelijk het hoogste is voor de pathogeen-transmissieroute combinatie *Campylobacter* - hond. De blootstelling aan STEC O157 via de drie routes en aan *Salmonella* via honden en de kinderboerderij is relatief laag. De overige pathogeen-route combinaties vertonen een intermediaire blootstelling. Er is een aanvang gemaakt om de aansluiting tussen beide methoden te verbeteren, gericht op het omrekenen van blootstellingsschattingen in epidemiologische associatiematen.

Trefwoorden: epidemiologie, blootstellingsschatting, huisdieren, kinderboerderij, zoönosen.

Abstract

The public health risk of direct animal-human transfer of pathogenic bacteria: epidemiology and exposure

It is usually not possible to make reliable statements on the risk for public health of direct contact between animals and humans. Given this uncertainty, there are several indications that transfer of *Campylobacter* by dogs is important. It is important to weigh the probability of disease via food, water and direct contact routes, so that the government can choose the most effective measures.

The pathogens *Campylobacter*, *Salmonella* and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 (STEC O157) and the transmission routes dog, cat and petting zoo were investigated using the methods of epidemiological analysis and exposure estimation. Epidemiological literature research shows that transfer of STEC O157 at petting zoos does occur, but the extent is unknown. *Campylobacter* infections are in many investigations associated with dogs and much less often with cats. Still, 3-6 % of human cases can be ascribed to contact with dogs and 4-7 % can be ascribed to contact with cats. For the other pathogen-route combinations transfer is insufficiently proven or not described. On the other hand, according to the method of exposure estimation, the mean exposure for the Dutch population is clearly highest for the pathogen - transmission route combination *Campylobacter*-dog. The exposure to STEC O157 via the three routes and to *Salmonella* via dogs and petting zoos is relatively small. The other pathogen-route combinations show an intermediate exposure. Work was commenced to improve the connection between both methods, aimed at converting exposure estimates to epidemiological measures of association.

Key words: epidemiology, exposure estimate, pets, petting zoo, zoonoses.

Inhoud

Samenvatting 7

1. Inleiding 9

2. Literatuuroverzicht van epidemiologische studies 11

2.1 *Inleiding 11*

2.2 *Afbakening en definities 12*

2.3 *Aanpak 15*

2.4 *Resultaten 15*

2.4.1 *STEC O157 15*

2.4.2 *Salmonella 18*

2.4.3 *Campylobacter 21*

2.5 *Conclusies 24*

2.6 *Discussie 27*

3. Blootstellingsschatting 31

3.1 *Inleiding 31*

3.2 *Literatuuronderzoek vergelijkende blootstellingsschattingen 31*

3.3 *Modellering 35*

3.3.1 *Ingestie van feces 35*

3.3.2 *Clustering 37*

3.3.3 *Differentiatie in het model 40*

3.4 *Literatuuronderzoek blootstellingsschatting 41*

3.4.1 *Werkwijze 41*

3.4.2 *Kinderboerderijen 43*

3.4.3 *Huisdieren 62*

3.5 *Berekeningsmethoden en resultaten 68*

3.6 *Discussie 74*

4. Vergelijking tussen epidemiologie en blootstellingsschatting 77

5. Integratie epidemiologie en blootstellingsschatting 81

5.1 *Inleiding 81*

5.2 *Basistheorie 81*

5.3 *Berekening van PR en OR vanuit de blootstellingsschatting 87*

5.4 *Berekening van PAR vanuit de blootstellingsschatting 91*

5.5 *Discussiepunten 95*

6. Discussie 101

Literatuur 105

Bijlage 1: Gebruikte zoekopdrachten voor het literatuuroverzicht van epidemiologische studies 114

Bijlage 2. Resultaten literatuurstudie blootstellingsschatting kinderboerderij in tabelvorm 115

Bijlage 3. Resultaten literatuurstudie blootstellingsschatting hond en kat in tabelvorm 122

Samenvatting

In voorgaand onderzoek werd een schatting gemaakt van het relatieve volksgezondheidsbelang van transmissieroutes van *Campylobacter* op basis van blootstellingsschattingen, waarbij direct contact van belang bleek. Het hier beschreven onderzoek heeft als doelstelling hier meer inzicht in te krijgen, via de methoden van epidemiologische analyse en blootstellingsschatting. Het onderzoek omvat de pathogenen *Campylobacter*, *Salmonella* en STEC O157 en de transmissieroutes hond, kat en kinderboerderij.

Epidemiologisch literatuuronderzoek toont aan dat overdracht van STEC O157 op kinderboerderijen plaatsvindt, maar de omvang is onbekend. De overdracht van STEC O157 van honden en katten op mensen is onvoldoende bewezen respectievelijk niet beschreven. Er werden ook geen studies gevonden over *Salmonella* en *Campylobacter*-infecties na kinderboerderijbezoek. De relatie tussen *Salmonella*-infecties en contact met honden en katten is onvoldoende bewezen. *Campylobacter*-infecties worden in veel onderzoeken in verband gebracht met honden en veel minder vaak met katten. Toch blijkt 3-6 % van de humane gevallen toe te schrijven aan contact met honden en 4-7 % aan contact met katten.

Literatuuronderzoek naar parameterwaarden voor blootstellingsschatting was slechts deels succesvol, waardoor blootstellingsschattingen nog altijd onzeker zijn. De gemiddelde blootstelling voor Nederlanders blijkt duidelijk het hoogste te zijn voor de pathogeen - transmissieroute combinatie *Campylobacter* - hond. De blootstelling aan STEC O157 via de drie routes en aan *Salmonella* via honden en de kinderboerderij is relatief laag. De overige routes vertonen een intermediaire blootstelling. De blootstelling blijkt veruit het hoogste te zijn voor de combinatie *Campylobacter* - kinderboerderij, indien de blootstelling alleen voor daadwerkelijk blootgestelde mensen wordt beschouwd.

De resultaten vanuit de methoden van epidemiologie en blootstellingsschatting vertonen enkele onbegrepen verschillen. Om dergelijke resultaten beter te kunnen vergelijken, is theoretisch onderzoek gestart naar integratie van beide methoden.

Geconcludeerd kan worden dat vanuit de epidemiologie nog veel informatie ontbreekt en associaties onduidelijk zijn. Vanuit de blootstellingsschatting is veldonderzoek noodzakelijk om de onzekerheid terug te dringen.

1. Inleiding

In Evers *et al.* (2004) werd een eerste poging gedaan om een schatting te maken van de blootstelling van de Nederlandse bevolking aan *Campylobacter* via diverse transmissieroutes. Hierbij werden 19 groepen van voedingsmiddelen, 9 zogenaamde direct contact routes (huisdieren, landbouwhuisdieren, kinderboerderijdieren) en 3 waterroutes (zwemmen in zwembaden en recreatiewater, consumptie van drinkwater) beschouwd. De blootstellingsmaat was het aantal ingeslikte campylobacters per persoon per dag, gemiddeld over de hele Nederlandse bevolking. Het bleek moeilijk om de benodigde informatie te verkrijgen, wat resulteerde in een grote onzekerheid van het berekeningsresultaat. Opgeteld voor elk van de drie categorieën leverden de berekeningen op dat de totale blootstelling aan *Campylobacter* van 0,14 campylobacters per persoon per dag voor 1, 37 en 62 % toe te schrijven is aan respectievelijk water, voedsel en direct contact. Gezien de grote onzekerheid van dit berekeningsresultaat moet dit vooral gezien worden als een aanwijzing dat direct contact routes mogelijk van even groot belang zijn voor de transmissie van *Campylobacter* als voedselroutes.

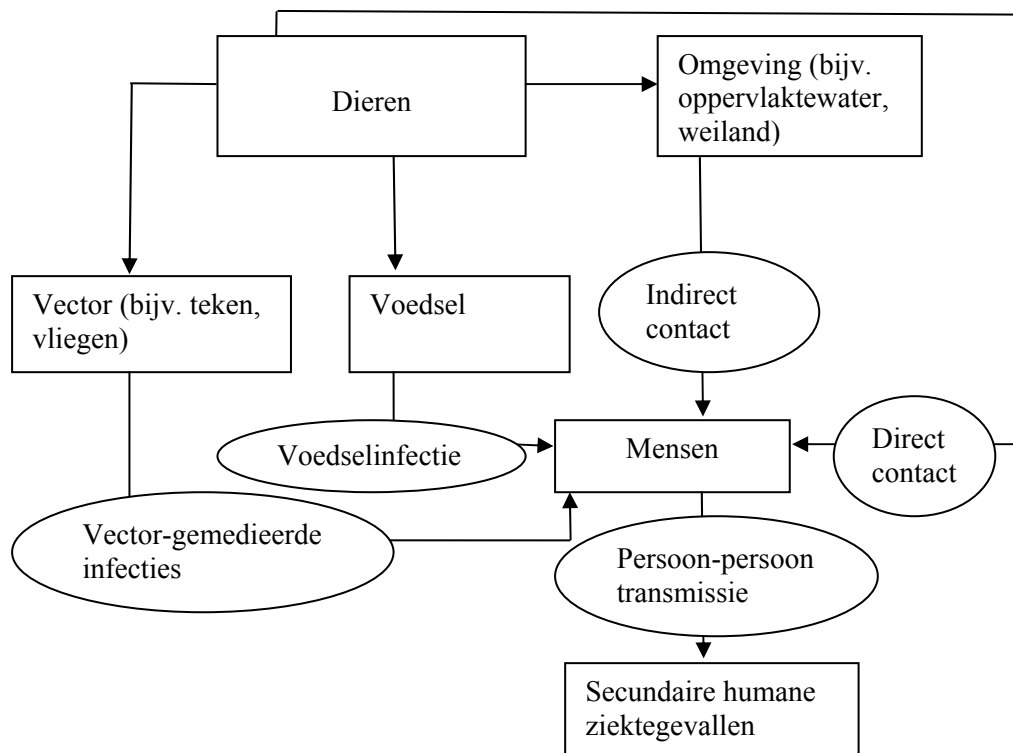
Mede naar aanleiding van bovenstaand rapport werd een onderzoek gestart met als doelstelling meer inzicht te krijgen in het belang van direct contact routes in de transmissie van zoönosen. Bij aanvang van het onderzoek werd het onderzoeksveld afgebakend tot de pathogenen *Salmonella*, *Campylobacter* en STEC O157 en de transmissieroutes kinderboerderij, hond en kat. De onderzoeksvraag werd zowel vanuit de epidemiologische als vanuit de blootstellingsschatting invalshoek (zie boven) benaderd. Middels een literatuuronderzoek werd de epidemiologische kennis over dit onderwerp op een rijtje gezet. Ten behoeve van de blootstellingsschattingmethode werd in de literatuur gezocht naar verwant onderzoek, en er werd gewerkt aan verdere theoretische ontwikkeling van deze methode. Verder werd de literatuur grondig doorzocht op gegevens waarmee parameterwaarden kunnen worden geschat, waarna op basis van hiervan blootstellingen werden berekend. Tevens werd onderzoek gedaan naar de mogelijkheid van integratie van epidemiologische en blootstellingsschattingresultaten, van belang om tot éénduidige conclusies te komen, maar moeilijk zoals bleek uit een eerdere poging (p. 22-28 in Nauta *et al.*, 2005).

2. Literatuuroverzicht van epidemiologische studies

2.1 Inleiding

Zowel nationaal als internationaal zijn epidemiologische studies gepubliceerd waarin een relatie wordt gelegd tussen humane ziektegevallen en contact met dieren. Dit betreft met name rapportages over individuele gevallen en outbreaks, surveillance-resultaten en patiëntcontrole onderzoeken. Een gestructureerd overzicht van de beschikbare literatuur op dit gebied ontbreekt echter. Om iets te kunnen zeggen over de omvang van de zoönosenproblematiek door direct contact met dieren in Nederland, zal daarom allereerst een overzicht van de beschikbare literatuur gegenereerd worden.

Het onderwerp “zoönosen door direct contact met dieren” is veelomvattend. Ten eerste wordt een groot aantal ziekteverwekkers gerekend tot de zoönosen. Ten tweede zijn er verscheidene diersoorten waarmee mensen contact kunnen hebben, die diverse soorten ziekteverwekkers met zich mee kunnen dragen. Ook de locatie waar het contact met de dieren plaatsvindt, kan van belang zijn voor het risico voor zoönosenuverdracht, door bijvoorbeeld de aard van het contact en de hygiëne(maatregelen) ter plaatse. Voor de overdracht van ziekteverwekkers van dieren op mensen zijn verscheidene transmissieroutes mogelijk (zie Figuur 2.1), waarbij dit overzicht uitsluitend gericht zal zijn op de overdracht via direct contact met dieren. Omdat in deze literatuurstudie niet elke combinatie van ziekteverwekker - diersoort - locatie bestudeerd kan worden, is een duidelijke afbakening en definiëring van de doelstelling noodzakelijk.



Figuur 2.1. Verschillende transmissieroutes voor de overdracht van zoonosen.

2.2 Afbakening en definities

Ziekteverwekkers en diersoorten

In een Nederlandse studie naar het relatieve belang van verschillende transmissieroutes voor *Campylobacter* op basis van blootstellingsschattingen (Evers *et al.*, 2004), werd berekend dat de blootstelling aan *Campylobacter* het grootst is op kinderboerderijen. Aangezien de kinderboerderij veelvuldig wordt bezocht door relatief kwetsbare personen (jonge kinderen, zwangeren, ouderen en immuungecompromitteerden) zou kinderboerderijbezoek in theorie kunnen leiden tot een groot aantal humane *Campylobacter*infecties. In een andere Nederlandse studie, een patiënt-controle onderzoek naar risicofactoren voor humane campylobacteriose en salmonellose (de CaSa-studie), waren hond- en katbezit risicofactoren voor *Campylobacter jejuni* infecties (Doorduyn *et al.*, a) en was het hebben van een hond of kat met diarree een risicofactor voor *Campylobacter coli* infecties (Doorduyn *et al.*, b). Voor salmonellose werd geen associatie gevonden met diercontact (Doorduyn *et al.*, c). Alhoewel deze twee studies wijzen op een relatie tussen *Campylobacter*infecties en contact met dieren, wil dit niet zeggen dat de overdracht daadwerkelijk via de direct contact route heeft plaatsgevonden. De overdracht kan ook via de omgeving (indirect contact) plaatsvinden

of, in het geval van honden en katten met diarree, zouden huisdier en baasje beiden gastro-enteritis kunnen hebben gekregen door een gemeenschappelijke bron (bijvoorbeeld besmet voedsel) en dan speelt contact met dieren geen causale rol in het ontstaan van ziekte bij de mens. Daarnaast blijven in deze studies factoren die bij de overdracht mogelijk een rol spelen onbekend (bijvoorbeeld de aard van het contact en gastheer factoren). Hoe groot de impact van contact met kinderboerderijdieren, honden en katten is op de incidentie van humane *Campylobacter*infecties in Nederland is dus op basis van deze twee studies niet te zeggen. Daarom wordt in de huidige literatuurstudie de overdracht van *Campylobacter* door direct contact met dieren op de kinderboerderij en met honden en katten bestudeerd, waarbij geprobeerd wordt de verschillende overdrachtsroutes door direct contact met dieren te beschrijven. Tevens zal geprobeerd worden de impact van direct contact met dieren op de incidentie te schatten. Omdat naast *Campylobacter*, ook *Salmonella* en STEC O157 voor de volksgezondheid belangrijke ziekteverwekkers zijn, worden deze eveneens meegenomen in de literatuurstudie.

Direct contact met dieren

Het definiëren van “direct” contact met dieren is lastig, omdat de ziekteverwekker op de mens kan worden overgedragen door lijfelijk contact met dieren (bijvoorbeeld bijten, krabben, aanraken, likken, aaien), waarna de ziekteverwekker op de menselijke huid terecht komt. Maar om een darminfectie te kunnen veroorzaken zullen enteropathogenen oraal het lichaam binnen moeten komen. Dit kan eenvoudig door hand-mond contact, maar ook indirect via bijvoorbeeld voedsel dat met besmette handen wordt aangeraakt. Behalve via lijfelijk contact kan de ziekteverwekker ook op de mens terechtkomen door contact met de dierlijke omgeving (bijvoorbeeld mest, stro, stal, kattenbak, hekwerk). Dit illustreert dat de route die de ziekteverwekker aflegt van dier naar (ziek) mens, uit meerdere stappen bestaat, waardoor de scheiding tussen direct en indirect contact met dieren niet scherp is. Daarom zullen we niet alleen moeten definiëren wat we onder “direct” contact met dieren verstaan, maar ook in hoeverre het directe contact in onderzoek moet zijn bewezen. Case studies (onderzoek naar een speciaal ziektegeval) en outbreak onderzoeken (onderzoek naar een groep zieken die aan elkaar gerelateerd zijn, soms met een gemeenschappelijke bron) zijn onderzoeken met doorgaans kleine aantallen patiënten. Hierdoor zijn vaak gedetailleerde epidemiologische gegevens beschikbaar, zoals de aard van het contact, de locatie en de diersoorten waarmee contact is geweest. Dat zoönosenoverdracht heeft plaatsgevonden, kan soms microbiologisch worden onderbouwd door het aantonen van hetzelfde (sub)type ziekteverwekker bij de patiënt en het dier. Tevens zou uit de epidemiologische gegevens kunnen blijken dat andere transmissieroutes uitgesloten zijn. Dit betekent dat de bewijsvoering voor transmissie via contact met dieren in deze studies relatief sterk is en dat de precieze overdrachtsroute, alsmede de betrokken diersoort(en) en ziekteverwekker(s) vaak beschreven worden. Hoe groot de impact van deze transmissieroute is, is echter op basis van deze studies niet te bepalen, omdat deze betrekking hebben op kleine aantallen patiënten in soms uitzonderlijke situaties.

De impact van de direct contact route zal daarom uit grootschaliger studies zoals patiënt-controle onderzoek of surveillance gehaald moeten worden. Patiënt-controle onderzoeken

zijn gebaseerd op epidemiologische gegevens van grote aantallen patiënten en controlepersonen, die met elkaar worden vergeleken. Wanneer een specifieke blootstelling statistisch gezien vaker voorkomt bij patiënten dan bij controles wordt gesproken van een “risicofactor” of een “associatie” met ziekte. Dit betekent dat de bewijsvoering voor transmissie via direct contact met dieren veel minder sterk is. In deze onderzoeken worden vaak meerdere transmissieroutes naast elkaar bestudeerd, waaruit het relatieve belang van de verschillende routes blijkt. Dit gaat meestal wel ten koste van de gedetailleerdheid van de gegevens. Voor het onderwerp “contact met dieren” betekent dit, dat de aard van het contact (direct of indirect) en soms de locatie of zelfs de diersoort onbekend is.

Surveillance is hoofdzakelijk bedoeld om het aantal ziektegevallen op nationaal niveau te monitoren en de trend te volgen in de tijd. Daarnaast wordt bij de patiënten navraag gedaan naar blootstellingen in de incubatietijd van de ziekte om trendverschuivingen in het aantal ziektegevallen te kunnen relateren aan trendverschuivingen in mogelijke risicofactoren. Surveillance is dus uitsluitend gebaseerd op epidemiologische gegevens van patiënten. Een controlegroep ontbreekt en daarom kan niet worden bestudeerd of gerapporteerde risicofactoren bij patiënten vaker voorkomen dan bij niet-zieke personen. Wanneer in surveillance patiënt-isolaten microbiologisch getypeerd worden, is het mogelijk om clusters van patiënten met hetzelfde type bacterie te identificeren. Wanneer deze patiënten in tijd van infectie en plaats van besmetting redelijk overeenkomen, wordt soms nader onderzoek verricht om een eventuele gemeenschappelijke infectiebron te identificeren.

In deze meer grootschalige studies is de bewijsvoering voor transmissie via contact met dieren dus minder sterk en zal het moeilijk zijn om onderscheid te maken tussen transmissie via direct en indirect contact met dieren. Voor de definitie van “direct” contact met dieren, zullen daarom onderzoeken waaruit blijkt dat *(een deel van) de patiënt(en) op plaatsen is/zijn geweest waar dieren aanwezig waren op een tijdstip dat past binnen de incubatieduur van de ziekte*, in de literatuurstudie worden meegenomen. Met deze definitie wordt de transmissie via de dierlijke omgeving zonder dat op dat moment dieren aanwezig waren (bijvoorbeeld contact met mest in een weiland zonder koeien) uitgesloten. Studies waarin geen onderscheid wordt gemaakt tussen transmissie via direct en indirect contact, maar waaruit wel blijkt dat patiënt en diersoort binnen de incubatietijd op eenzelfde locatie zijn geweest, voldoen aan de definitie en zullen in dit literatuuroverzicht worden beschreven.

Er is een literatuurdatabase aangelegd waarin alle artikelen zijn opgenomen die zijn bestudeerd. Deze omvat ook artikelen die niet in dit literatuuroverzicht worden beschreven, omdat zij niet voldoen aan de afbakening of de definitie van direct contact. Deze database is op te vragen bij de auteurs.

Schatting van de omvang van het probleem

Om de impact van direct contact met honden, katten en dieren op de kinderboerderij op het vóórkomen van humane infecties met *Campylobacter*, *Salmonella* en STEC O157 te schatten, zal geprobeerd worden het percentage ziektegevallen dat toe te schrijven is aan direct contact met dieren, af te leiden uit de literatuur of, indien dat niet mogelijk is, het relatieve belang van de direct contact route ten opzichte van andere transmissieroutes te bepalen.

2.3 Aanpak

De literatuurstudie wordt uitgevoerd door zoekopdrachten uit te voeren in de literatuurbestanden Medline (publicaties vanaf 1950) en Pubmed, waarbij alleen gezocht wordt naar Engels- en Nederlandstalige literatuur. Daarnaast wordt specifiek gezocht in Nederlandse vakliteratuur (de Nederlandse tijdschriften voor Geneeskunde, Diergeneeskunde en Medische Microbiologie en het Infectieziekten Bulletin). Ook worden artikelen gezocht uit referenties van relevante artikelen. De verschillende zoekopdrachten zijn te vinden in Bijlage 1.

2.4 Resultaten

2.4.1 STEC O157

Zoönosenuverdracht op de kinderboerderij

In Nederland bestaat sinds 1999 een laboratorium-gebaseerde surveillance van STEC O157. Infecties met STEC O157 zijn sinds december 1999 aangifteplichtig volgens de Infectieziektenwet. Jaarlijks worden 36 tot 57 patiënten gemeld, wat overeenkomt met een incidentie van 0,22 - 0,35 laboratorium-bevestigde patiënten per 100.000 inwoners per jaar. Deze incidentie is waarschijnlijk een onderschatting, omdat de fecesmonsters die aan de laboratoria worden aangeboden, selectief op STEC worden getest en er bovendien kweekmethoden worden gebruikt met een lage sensitiviteit (Van Duynhoven *et al.*, 2002; Van Duynhoven *et al.*, 2004; Van Duynhoven *et al.*, 2005). Momenteel loopt daarom een project bij het RIVM om de diagnostiek van STEC te verbeteren.

Ongeveer de helft van de patiënten in de surveillance noemt een bekende risicofactor voor STEC O157, zoals consumptie van rauw of halfgaar rundvlees, rauwe melk, contact met dieren en contact met andere symptomatische personen. Tot 2004 werd contact met landbouwhuisdieren of mest het vaakst genoemd (door 20-28% van alle patiënten), maar in 2004 gaf maar liefst 42% van de patiënten aan rauw of halfgaar rundvlees te hebben gegeten en was het aandeel van contact met dieren niet meer dan 12%. Of deze observatie een daadwerkelijke verschuiving in het relatieve belang van deze risicofactoren voor het oplopen van STEC O157 infecties in Nederland weerspiegelt, is niet te zeggen. Indien deze verschuiving geen artefact betreft, kan deze bijvoorbeeld verklaard worden door een gewijzigd consumptiepatroon in de Nederlandse bevolking, waarbij rauw en halfgaar rundvlees aan populariteit won, of door een hogere besmettingsgraad van rundvlees in dat jaar.

Sinds juli 2000 werd naar aanleiding van de surveillance door de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) 26 keer onderzoek verricht naar een mogelijk dierlijke bron, waarvan zeven keer op een kinderboerderij (Van Duynhoven *et al.*, 2004; Van Duynhoven *et al.*, 2005; Heuvelink *et al.*, 2003). In 2000 / 2001 kon voor twee patiënten, een 1,5-jarig jongetje (Heuvelink *et al.*, 2000a; Heuvelink *et al.*, 2000b; Heuvelink *et al.*, 2002) en een 3-jarig

meisje (beiden met Hemolytisch Uremisch Syndroom (HUS)), de bron worden bevestigd doordat bij dieren op de kinderboerderij STEC O157 werd aangetroffen met een identiek PFGE (pulsed-field gel electrophoresis)-patroon als de patiënt. In het eerste geval waren dit geiten en schapen, in het tweede geval geiten en herten en werd bovendien het water in de drinkbak van de dieren STEC-positief bevonden. Van een derde patiënt in dat jaar, een jongetje van 21 maanden, werd geen patiënt-isolaat getypeerd, maar werd een kalfje op de kinderboerderij waar het jongetje geweest was, STEC O157-positief bevonden. Deze bevindingen hebben geleid tot het opstellen van een hygiënecode voor kinderboerderijen om het risico voor zoönosenoverdracht te reduceren (Valkenburg, 2001). In 2003 werden opnieuw patiënten gemeld met een kinderboerderij als mogelijke bron. Echter, in deze gevallen kon de bron niet worden bevestigd (Van Duynhoven *et al.*, 2004). In vier van de overige 19 VWA-onderzoeken naar mogelijk dierlijke bronnen, vertoonden patiënt- en dierisolaten identieke PFGE-patronen. Het contact met dieren had in deze gevallen plaatsgevonden in een gemeentelijk hertenkamp en op boerderijen (bezoek aan een melkveebedrijf van familie (Heuvelink *et al.*, 2002), bezoek van een kinderfeestje op een melkveebedrijf (Van Lier, 2003) en wonen op een boerderij).

Literatuurstudie naar artikelen over humane infecties van STEC O157 opgelopen op een kinderboerderij in het buitenland leverde geen resultaten op wanneer de Engelse vertaling “children’s farm” werd gebruikt. Wel werden drie artikelen gevonden over STEC O157 outbreaks in relatie tot “petting zoo’s”. In Canada werden in 1999 bezoekers van een markt waar ook een “petting zoo” (kinderboerderij) aanwezig was, ziek door infectie met STEC O157. Nader onderzoek toonde aan dat het bezoek van de kinderboerderij, het aanraken van geiten en schapen en een langer verblijf in de kinderboerderij geassocieerd waren met een hogere kans op infectie. Bovendien waren de schapen en geiten in de kinderboerderij positief bevonden voor STEC O157 met een PFGE-patroon identiek aan die van de patiënten (The Middlesex-London Health Unit, 1999). Vier jaar later werden in Canada 45 kinderen ziek die met hun school of kinderdagverblijf een pompoenboerderij hadden bezocht met daaraan vast een kleine kinderboerderij. De outbreak was waarschijnlijk veroorzaakt door contact met een geit (bevestigd door middel van PFGE-typing). De infectie werd daarna verder verspreid naar andere kinderen op deze scholen en kinderdagverblijven via persoon-persoon transmissie (David *et al.*, 2004). Een derde artikel beschreef drie recente outbreaks in de VS, alle gerelateerd aan het bezoek van een kinderboerderij op verschillende evenementen (markt, festival en dierentuin). Alledrie de outbreaks werden bevestigd door middel van PFGE-typing van mens-, dier- en omgevingsisolaten. Twee van deze drie outbreaks werden nader onderzocht in patiënt-controle onderzoeken die meer aanwijzingen gaven over de manier waarop de zoönosenoverdracht mogelijk heeft plaatsgevonden, namelijk door het aanraken of staan in mest, vallen of zitten op de grond en het gebruik van een speen of duimzuigen in de kinderboerderij (outbreak 1), het aanraken van een koe en het aanraken van zaagsel (outbreak 2). Opvallend in de eerste outbreak was, dat wanneer de ouders zich bewust waren van het risico voor hun kind om ziek te worden door contact met dieren, dit geassocieerd was met een lagere kans op infectie, terwijl het gebruik van alcoholische desinfectans voor

handen niet geassocieerd was met een lagere infectiekans (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2005).

Internationaal zijn verscheidene onderzoeken gepubliceerd over humane STEC O157 infecties opgelopen op plaatsen die toegankelijk zijn voor groot publiek en waar dieren aanwezig zijn (LeJeune and Davis, 2004). Met name in Groot-Brittannië zijn artikelen gepubliceerd over STEC O157 infecties bij mensen die een zogenaamde “open farm” hadden bezocht. Dit zijn werkende boerderijen die het hele jaar door opengesteld zijn voor publiek en die vooral door scholen als educatief uitstapje bezocht worden. Contact met dieren wordt vaak gestimuleerd en bezoekers mogen meestal helpen bij het voederen en het schoonmaken van de stallen. Tevens zijn er commercieel werkende boerderijen die bij gelegenheid enkele dagen open zijn voor publiek (“open farms” of “farm visitor centres”). Deze artikelen beschrijven vrijwel uitsluitend runderen (met name kalfjes) en geiten als bronnen voor infectie op deze boerderijen (Crump *et al.*, 2002; Milne *et al.*, 1999; Payne *et al.*, 2003; Pritchard *et al.*, 2000; Shukla *et al.*, 1995). In een enkel geval werd STEC O157 ook geïsoleerd bij varkens, schapen en een paard (Chapman *et al.*, 2000) en in sommige studies kon geen duidelijke dierlijke infectiebron worden aangewezen (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2001a). Vaak werden “hand-mond activiteiten” zoals nagelbijten, eten en drinken (vooral plakkerige etenswaren zoals ijsjes en suikerspinnen) en duimzuigen in het gebied waar dieren rondlopen gesuggereerd als factoren die een rol spelen bij de transmissie (Crump *et al.*, 2002; Milne *et al.*, 1999; Payne *et al.*, 2003; Shukla *et al.*, 1995). Handen wassen zou zoönosenoverdracht kunnen voorkomen en boerderijen met slechte voorzieningen voor handen wassen vormden dan ook een risico voor infectie (Chapman *et al.*, 2000; Crump *et al.*, 2002; Milne *et al.*, 1999; Shukla *et al.*, 1995). Desondanks is er ook een outbreak beschreven na bezoek van een open boerderij waar zeer strikte hygiënische maatregelen werden nagestreefd (faciliteiten voor handen wassen met bediening met de knie, waarschuwingborden en mondelinge voorlichting aan bezoekers), maar waar het risico op infectie mogelijk tijdelijk verhoogd was, omdat op dat moment meer dieren aanwezig waren dan normaal (Pritchard *et al.*, 2000). Aansluitend aan deze outbreak werden de dieren op de boerderij iedere maand getest op STEC O157 en werden omgevingsmonsters onderzocht. Hieruit bleek STEC O157 intermitterend te worden uitgescheiden, meestal niet langer dan zeven dagen achtereen, en waren er aanwijzingen dat de bacterie zeer lang (146 dagen) in de boerderijomgeving overleefde (Pritchard *et al.*, 2000). Iets dergelijks is ook gedaan na een outbreak door rauwe melkconsumptie op een boerderij. Deze studie bevestigde de tijdelijke, intermitterende aanwezigheid van STEC O157 bij runderen. Tevens was het percentage runderen dat STEC O157 uitscheidde, het hoogste in de maanden mei tot en met augustus en met name jonge dieren (kalfjes en vaarzen) scheidden STEC O157 uit (Mechie *et al.*, 1997). STEC O157 overleeft beter op houten oppervlakken (bijvoorbeeld hekwerk) in de boerderijomgeving dan op oppervlakken van gegalvaniseerd staal en onder koele en vochtige omstandigheden (Williams *et al.*, 2005). Bij de zoönosenoverdracht op open boerderijen kunnen allerlei factoren die specifiek zijn voor de boerderij een rol spelen, zoals wandelpaden die met mest besmet zijn, verkoop van groente of compost dat eenvoudig besmet kan raken

met mest, onvoldoende desinfectie bij het schoonmaken van stallen en vrije toegang van bezoekers tot de mesthopen (Chapman *et al.*, 2000; Milne *et al.*, 1999).

Onderzoeken over humane STEC O157 infecties opgelopen op andere plaatsen dan kinderboerderijen en open farms, maar waar eveneens een groot publiek in contact kan komen met dieren, zoals zogenaamde “agricultural fairs” zijn verder niet meegenomen in deze literatuurstudie, omdat deze buiten de gekozen afbakening (kinderboerderij) vallen.

Zoönosenoverdracht door huisdieren (hond en kat)

Honden

In het Verenigd Koninkrijk (UK) werden enkele cases met STEC O157 infectie beschreven waarbij contact met honden een rol speelde: in Engeland had een 1-jarig jongetje met een STEC O157 infectie in een weide op een boerderij waarin ook geiten, runderen en een pony aanwezig waren, alleen contact had gehad met twee honden, waarvan één hem regelmatig likte. Bij typering waren isolaten van de pony en één van de honden gelijk aan die van het jongetje. De runderen waren niet positief voor STEC O157, maar omdat bekend is dat runderen intermitterende uitscheiders van STEC O157 zijn, hoeft dat volgens de auteurs niet te betekenen dat zij uitgesloten zijn als bron voor de infectie bij het kind. Mogelijk fungeerden de pony en de hond als vectoren voor overdracht van de infectie van runderen naar mens (Trevena *et al.*, 1996). Een soortgelijke casus-beschrijving is die over een 3-jarig meisje uit Wales met een STEC O157 infectie na het bezoeken van een “farm visitor centre” waar zij uitsluitend de hond had geaaid en geknuffeld en daarna zonder eerst haar handen te wassen had geluncht. De runderen op de boerderij werden positief bevonden voor STEC O157 en hadden identieke RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)-patronen als het meisje. De hond scheidde echter geen STEC O157 uit. De auteurs suggereerden dat de hond mogelijk heeft bijgedragen aan de transmissie, bijvoorbeeld door het pathogeen in zijn vacht met zich mee te dragen (Parry *et al.*, 1995). Een derde incident vond plaats in Schotland: honden werden ervan verdacht de infectie te hebben overgedragen tussen STEC O157-positieve runderen op de boerderij van de burens en een kindje in het huishouden van deze honden. Het kind was zelf niet op de boerderij van de burens geweest (Synge *et al.*, 1993).

Katten

In deze literatuurstudie werden geen publicaties gevonden over humane STEC O157 infecties door contact met katten.

2.4.2 Salmonella

Zoönosenoverdracht op de kinderboerderij

In 2002-2003 is in Nederland een patiënt-controle onderzoek uitgevoerd naar humane Campylobacter en Salmonella-infecties (de CaSa-studie). In deze studie kon voor Salmonella geen relatie worden aangetoond met contact met huis- of landbouwdieren of het hebben van

een beroep waarbij veel met dieren wordt gewerkt. Reizen en het gebruik van maagzuurremmers zoals H₂-antagonisten en proton-pomp remmers, waren een risico voor *Salmonella*-infectie. *Salmonella* Enteritidis was geassocieerd met consumptie van rauw ei of producten met rauw ei. Voor *Salmonella* Typhimurium werden het hebben van een beroep waarbij met rauw vlees wordt gewerkt, consumptie van niet goed doorbakken vlees en spelen in een zandbak gevonden als risicofactoren (Doorduyn *et al.*, c).

In een overzicht van alle gepubliceerde outbreaks van STEC O157, *Salmonella* en *Cryptosporidium parvum* gerelateerd aan settings waar het publiek in contact komt met dieren (open farms, petting zoo's, agricultural fairs en zoo's), bleken *Salmonella* outbreaks in deze settings nauwelijks voor te komen en uitsluitend gerelateerd aan contact met reptielen (LeJeune and Davis, 2004). Over de relatie tussen humane *Salmonella*-infecties en contact met reptielen zijn veel onderzoeken gepubliceerd, maar omdat deze buiten de afbakening van de huidige literatuurstudie vallen, worden deze onderzoeken niet in dit overzicht meegenomen.

In Canada, waar *Salmonella* Heidelberg het meest voorkomende *Salmonella* serotype is, werd in een patiënt-controle onderzoek naar risicofactoren voor *Salmonella* Heidelberg infecties onder andere navraag gedaan naar bezoek aan een kinderboerderij. Het bezoek van een kinderboerderij was niet geassocieerd met ziekte: consumptie van kip-“nuggets” was de enige risicofactor in deze studie. Er werden in het artikel geen verdere details gegeven over bezoek aan de kinderboerderij, zoals het aantal patiënten en controles dat meldde op een kinderboerderij te zijn geweest (MacDougall *et al.*, 2004).

Zoönosenoverdracht door huisdieren (hond en kat)

Honden

Een case-report uit Japan beschrijft een 4-jarig jongetje met *Salmonella* Virchow infectie die drie honden thuis had, waarvan twee drager waren van *Salmonella* Virchow (zelfde PFGE patroon als het jongetje). De honden kregen commercieel hondenvoer te eten, maar ook meerdere keren per week gekookte kip. De twee honden die *Salmonella* Virchow bij zich droegen, werden in huis gehouden en hadden daar intensief contact met mensen. Monsters genomen in het huis, testten negatief voor *Salmonella*, maar positief voor de enterobacteriën *Escherichia coli* en *Klebsiella*. Dit suggereert dat de infectie was opgelopen door contact met honden of contact met de omgeving van de honden (Sato *et al.*, 2000).

Katten

In de VS zijn meerdere kleine outbreaks van *Salmonella* Typhimurium infectie beschreven onder mensen die contact hadden met katten in een veterinaire kliniek of een dierenasiel. In 1999 werden 10 van de 20 werknemers van een veterinaire kliniek ziek. Vijf patiënten werden getest en bleken geïnfecteerd met *Salmonella* Typhimurium. De eerste patiënt meldde dat hij meerdere jonge katjes met diarree had verzorgd in de paar dagen voordat hij ziek werd. De katjes waren overleden en niet getest op *Salmonella*.

In hetzelfde jaar werd een outbreak gerelateerd aan katten in een dierenasiel: zeven mensen (vooral kinderen) waren geïnfecteerd met *Salmonella* Typhimurium met hetzelfde PFGE-type als gevonden bij negen katten uit het asiel. Vier patiënten hadden katten uit het asiel gehaald en twee zieke kinderen gingen naar hetzelfde kinderdagverblijf als een ander ziek kind dat een kat bezat dat afkomstig was uit het asiel.

Later in het jaar werden drie patiënten met *Salmonella* Typhimurium DT104 infecties gemeld in relatie tot een veterinaire kliniek: één werknemer van de kliniek en twee mensen die hun katten hadden laten behandelen in deze kliniek. De katten kregen na de behandeling diarree en daarna werden hun baasjes ziek. Bij veertien katten geassocieerd met deze kliniek werd eveneens *Salmonella* Typhimurium DT104 gevonden, met hetzelfde PFGE-patroon (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2001b).

In 2000 werd een soortgelijk cluster van drie patiënten (*Salmonella* Typhimurium DT104 infectie) gemeld: één werknemer van een veterinaire kliniek en twee kinderen die een kat bezaten die in de kliniek was behandeld voor diarree. Eén werknemer van de kliniek was asymptomatisch geïnfecteerd met *Salmonella* (Wright *et al.*, 2005).

In 2003 werd een outbreak van *Salmonella* Typhimurium beschreven onder zeven mensen. Een lokale veterinaire kliniek was de enige gemeenschappelijke blootstelling: twee patiënten werkten daar en drie patiënten bezochten de kliniek in juli met hun huisdier (twee katten en een hond) voor tandheelkundige procedures (de dieren waren verder niet ziek). De twee werknemers waren betrokken bij de verzorging en behandeling van deze dieren. Na de behandeling hadden de drie dieren kortdurende diarree. Twee andere patiënten hadden wel een hond, maar geen duidelijke link met de kliniek. Eén van hen had wel eens contact met de hond van de burens die in juli in dezelfde veterinaire kliniek behandeld was. In september, toen deze outbreak werd ontdekt, werden alle dieren van de patiënten getest op *Salmonella*. Eén van de katten werd positief bevonden (PFGE-patroon identiek aan die van de patiënten). De kliniek is een grote kliniek waar vooral katten en honden worden behandeld, maar soms ook reptielen. Hoe de zoönosenoverdracht in deze outbreak heeft plaatsgevonden en wie wie geïnfecteerd had, kon (net als in de eerdere outbreaks in 1999 en 2000) niet worden achterhaald (Cherry *et al.*, 2004).

Honden en katten

In sommige studies worden honden en katten samen als één risicofactor gevonden. In een Duits patiënt-controle onderzoek naar risicofactoren voor *Salmonella* was het hebben van puppies, jonge katjes of schildpadden een risicofactor, naast consumptie van rauw of niet goed doorbakken ei. Ongeveer 80% van deze *Salmonella* infecties betrof *Salmonella* Enteritidis (Kist and Freitag, 2000).

In een patiënt-controle onderzoek naar risicofactoren voor multi-resistente *Salmonella* Typhimurium DT104 in Engeland en Wales werd contact met zieke dieren gevonden als risicofactor. Dertien patiënten ten opzichte van acht controles hadden contact gehad met zieke dieren. Negen van de dertien patiënten hadden contact gehad met ziek rundvee en vier patiënten met zieke huisdieren: een kat met diarree, meerdere zieke honden en katten (patiënt was verpleegster in een dierenkliniek), een zieke hond en een konijn (Wall *et al.*, 1994).

2.4.3 Campylobacter

Zoönosenoverdracht op de kinderboerderij

In deze literatuurstudie werden geen publicaties gevonden over humane Campylobacterinfecties door bezoek van een kinderboerderij. In een Nederlands patiënt-controle onderzoek (de CaSa-studie) waren bezoek van huisdieren buiten het huishouden en bezoek van landbouwdieren buiten het huishouden niet geassocieerd met Campylobacterinfecties. Bezit van een hond of kat als huisdier was wel een risicofactor (zie hieronder).

Zoönosenoverdracht door huisdieren (hond en kat)

Honden

Al in 1978 werden de eerste humane gevallen van *Campylobacter jejuni* infecties beschreven die gerelateerd waren aan contact met puppies met diarree. De puppies, of honden uit hetzelfde nest, testten positief voor *Campylobacter jejuni* (Blaser *et al.*, 1978).

In Nederland werd in 2001 een casus beschreven van een 3 weken oud meisje met een *Campylobacter jejuni* infectie. Een dag voordat ze ziek werd, had het gezin een puppy gekregen. De hond had zachte feces en een slechte eetlust en ontwikkelde later ernstige diarree. De hond en het kindje waren beiden geïnfecteerd met eenzelfde stam van *Campylobacter jejuni*. Enkele puppies uit hetzelfde nest bleken ook dezelfde stam uit te scheiden. Waarschijnlijk is de infectie in het huishouden geïntroduceerd door de hond (Wolfs *et al.*, 2001).

In Denemarken werden honden en katten van 45 patiënten met een *Campylobacter jejuni* infectie onderzocht: 11 dieren waren positief voor Campylobacter (5 honden en 6 katten). De huisdieren waren vaker positief voor *Campylobacter jejuni* wanneer ze met patiënten jonger dan 17 jaar samenleefden dan wanneer ze met volwassen patiënten samenleefden. Een 2-jarig meisje en haar hond waren geïnfecteerd met dezelfde bacteriestam (bevestigd met PFGE-typering). Of de transmissie via mens-hond of hond-mens heeft plaatsgevonden of dat mens en hond beiden zijn geïnfecteerd door een gemeenschappelijke bron, kon niet worden vastgesteld (Damborg *et al.*, 2004).

In de VS wordt 93% van de humane Campylobacterinfecties veroorzaakt door *Campylobacter jejuni* en 4% door *Campylobacter upsaliensis*. Vijf van de zes patiënten met een *Campylobacter upsaliensis* infectie hadden een huisdier (drie patiënten hadden honden, één een kat en één een schildpad). Van twee patiënten werden de honden getest en positief gevonden voor *Campylobacter upsaliensis*. Bij PFGE-typering bleek het echter om verschillende stammen te gaan. Bovendien werden andere mogelijke bronnen van infectie niet onderzocht. Hierdoor blijft onduidelijk of deze Campylobacterinfecties van honden op mensen worden overgedragen (Labarca *et al.*, 2002).

De relatie tussen humane Campylobacterinfecties en contact met honden wordt ook in patiënt-controle onderzoeken gevonden. Deze onderzoeken variëren in onderzoekspopulatie (sommige studies zijn alleen gericht op risicofactoren voor kinderen), species (sommige

studies zijn alleen gericht op risicofactoren voor *Campylobacter jejuni*, andere richten zich op alle *Campylobacter* species) en in de uitkomst met betrekking tot contact met honden (sommige studies vinden contact met honden in het algemeen, andere vinden contact met puppies en weer andere contact met honden met diarree als risicofactor).

In een Nederlands patiënt-controle onderzoek (de CaSa-studie) werd voor *Campylobacter jejuni* infecties een relatie gevonden met het hebben van een hond als huisdier: met name wanneer meerdere jonge honden in huis werden gehouden, was het risico op infectie groot. Het percentage patiënten dat verklaard werd door hondbezit werd geschat op 6% (Doorduyn *et al.*, a).

In een Noors patiënt-controle onderzoek (onder alle leeftijden) was dagelijks contact met honden geassocieerd met *Campylobacter*infecties, naast consumptie van worstjes op een barbecue en consumptie van kippenvlees dat rauw gekocht was. Contact met dieren was gedefinieerd als fysiek contact met dieren of hun ontlasting (Kapperud *et al.*, 1992). In een studie onder kinderen tot zes jaar in Zweden was contact met honden een duidelijke risicofactor voor *Campylobacter jejuni/coli* infecties. Het geschatte percentage patiënten dat verklaard werd door deze risicofactor (in patiënt-controle onderzoeken aangeduid met Populatie Attributief Risico (PAR) of Populatie Attributieve Fractie (PAF)) was 30%. Andere risicofactoren in deze studie waren consumptie van gegrild vlees (PAR 27%), wonen in een huis met een waterput (19%), drinken van water uit meren of rivieren (19%) en drinken van rauwe melk (7%) (Carrique-Mas *et al.*, 2005).

In een studie onder volwassenen in Engeland werd contact met puppies gevonden als risicofactor voor *Campylobacter*infecties, evenals reizen, kipconsumptie en bereiden van rauwe kip, consumptie van rauwe melk of melk uit flessen waarvan de dop door vogels is kapot gepikt. Slechts een klein percentage van de *Campylobacter*infecties kon verklaard worden door contact met puppies en consumptie van potentieel gecontamineerde melk (Neal and Slack, 1995). Dit werd enkele jaren later nogmaals bevestigd in een patiënt-controle onderzoek waarin naast bovenstaande factoren, ook diabetes mellitus, gebruik van omeprazole en H₂-antagonisten werden gevonden als risicofactoren (Neal and Slack, 1997). Bezit van een puppy werd eveneens gevonden in een grootschalig patiënt-controle onderzoek in de VS, met een PAR van 5%. Meerdere risicofactoren werden gevonden, waarvan consumptie van kip in een restaurant de grootste PAR-waarde had (24%), gevolgd door consumptie van ander vlees in een restaurant (21%), contact met ontlasting van dieren (6%) en bezit van een puppy (5%) (Friedman *et al.*, 2004). Contact met puppies en contact met rundvee (vooral kalfjes) waren geassocieerd met *Campylobacter*infecties in Nieuw Zeeland, evenals consumptie van rauwe of niet goed doorbakken kip, kipconsumptie in een restaurant, reizen, regenwater als waterbron in huis en consumptie van rauwe zuivelproducten (Eberhart-Phillips *et al.*, 1997). Salfield and Pugh (1987) vonden een associatie tussen *Campylobacter*infecties onder kinderen van vijf jaar of jonger en de aanwezigheid van een puppy in het huishouden. In dit onderzoek werden echter geen andere mogelijke transmissieroutes bestudeerd. In een studie onder kinderen tot drie jaar in Australië waarin dit wel werd gedaan, was bezit van een puppy één van de duidelijkste risicofactoren voor *Campylobacter*infecties, naast bezit van (hobby-) kippen en consumptie van mayonaise (Tenkate and Stafford, 2001).

In een recent Deens patiënt-controle onderzoek werden risicofactoren bestudeerd voor diarree bij kinderen tot vijf jaar. Het onderzoek was gericht op risicofactoren voor infectieuze diarree, ongeacht de oorzaak. Dit betekent dat behalve kinderen met bacteriële infecties (waaronder *Campylobacter*, *Salmonella* en STEC O157) ook kinderen met virale en parasitaire infecties deelnamen aan het onderzoek. Contact met honden met diarree was één van de risicofactoren met een verklaard percentage patiënten van 3%. Vooral voor jonge kinderen (onder de drie jaar) vormde contact met honden met diarree een risico. In deze studie werd ook contact met andere zieke personen, onderliggende aandoeningen, sociaal-economische status, borstvoeding, reizen en bezoeken van een kinderopvang bestudeerd. Voedingsfactoren werden echter niet onderzocht (Ethelberg *et al.*, 2006).

Katten

In een Nederlands patiënt-controle onderzoek (de CaSa-studie) werd voor *Campylobacter jejuni* infecties een relatie gevonden met het hebben van een kat als huisdier. Het percentage patiënten dat verklaard werd door kattenbezit werd geschat op 7% (Doorduyn *et al.*, a).

In een patiënt-controle onderzoek in Denemarken werd onder andere dagelijks contact met een jong katje gevonden als risicofactor voor *Campylobacter*infecties, met een PAR van 4% (Neimann *et al.*, 2003).

In een onderzoek naar bronnen voor *Campylobacter jejuni* infecties onder studenten in de VS werden kipconsumptie en contact met katten gevonden als risicofactoren. Contact met dieren was gedefinieerd als het vasthouden, spelen met, of schoonhouden van de dieren. Met betrekking tot contact met dieren werd in de studie werd navraag gedaan naar contact met honden, katten, pluimvee en andere vogels (Deming *et al.*, 1987). Ook in een ouder onderzoek in Colorado, VS, waren wonen in een huishouden met een kat, consumptie van niet goed doorbakken kip en het drinken van water en rauwe melk geassocieerd met *Campylobacter jejuni* infecties (Hopkins *et al.*, 1984).

Honden en katten

In een Nederlands patiënt-controle onderzoek (de CaSa-studie) werd voor *Campylobacter coli* infecties het hebben van een hond of kat met diarree gevonden als een risicofactor, met een PAR van 6% (Doorduyn *et al.*, b).

In andere onderzoeken wordt niet zozeer gefocust op honden en katten, maar meer op contact met huisdieren in het algemeen. In de VS werd in de jaren '80 een patiënt-controle onderzoek uitgevoerd om met name de rol van contact met dieren te onderzoeken. Contact met dieren was gedefinieerd als direct fysiek contact met dieren en de verschillende diersoorten werden in de analyses meegenomen. Uit de resultaten bleek contact met dieren geen risicofactor te zijn, maar wel contact met dieren met diarree (vooral honden). Het percentage patiënten dat verklaard werd door de gevonden risicofactoren was het hoogst voor kipconsumptie (48%), gevolgd door contact met een persoon met gastro-enteritis buiten het huishouden (12%), reizen (9%), contact met een persoon met gastro-enteritis binnen het huishouden (8%), contact met oppervlaktewater (8%), contact met dieren met diarree (6%) en consumptie van rauwe melk (5%) (Saeed *et al.*, 1993).

Een patiënt-controle onderzoek in Engeland en Wales vond bezit van een huisdier met diarree, beroepsmatige blootstelling aan rauw vlees en het inslikken van oppervlaktewater als risicofactoren voor Campylobacterinfecties (Adak *et al.*, 1995). Een latere Britse studie was erop gericht om risicofactoren te identificeren voor clusters van zieken binnen het huishouden of in de populatie. Patiënten die meldde dat in hun omgeving (binnen of buiten het huishouden) ook andere mensen tegelijkertijd gastro-enteritis klachten hadden werden vergeleken met patiënten die geen andere zieken gelijktijdig in hun omgeving hadden. In vergelijking met deze sporadische gevallen, waren clusters van zieken binnen het huishouden geassocieerd met contact met een huisdier met diarree, consumptie van orgaanvlees in de winter en bezoek van een boerderij. Clusters van patiënten buiten het huishouden waren geassocieerd met eten in een restaurant en drinken van rauwe melk (Gillespie *et al.*, 2003).

2.5 Conclusies

De resultaten zijn samengevat in Tabel 4.1.

STEC O157

Kinderboerderij

Literatuurstudie naar de relatie tussen contact met dieren op een kinderboerderij en STEC O157 infecties bij mensen heeft een aantal casusbeschrijvingen (Heuvelink *et al.*, 2003; Heuvelink *et al.*, 2002) en outbreak onderzoeken (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2005; David *et al.*, 2004; The Middlesex-London Health Unit, 1999) opgeleverd. Deze tonen aan dat overdracht van STEC O157 van dier op mens op kinderboerderijen plaatsvindt, met name door contact met kalfjes en geiten. Vooral kinderen zijn bij STEC O157 outbreaks betrokken. Internationale outbreaks maken duidelijk dat zoönosenoverdracht niet alleen op kinderboerderijen, maar ook op andere plaatsen voorkomt waar het algemene publiek in contact komt met dieren, bijvoorbeeld op een “open” boerderij (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2001a; Chapman *et al.*, 2000; Crump *et al.*, 2002; LeJeune and Davis, 2004; Milne *et al.*, 1999; Payne *et al.*, 2003; Pritchard *et al.*, 2000; Shukla *et al.*, 1995). Verschillende activiteiten zijn in verband gebracht met overdracht van zoönosen: aanraken van dieren of de omgeving van dieren (bijvoorbeeld zaagsel), aanraken of staan in mest, contact met de grond (zitten, vallen, hand-stands doen) en hand-mond activiteiten (nagelbijten, eten, drinken, duimzuigen). Handen wassen kan infectie voorkomen. Verder kunnen (kinder-)boerderij gerelateerde factoren de kans op zoönosenoverdracht verhogen, zoals grote aantallen dieren in een kleine omgeving, onvoldoende desinfectie bij schoonmaken van dierenverblijven en wandelpaden die met mest besmet zijn. Vooral in de zomer is de kans op overdracht groot, omdat veel dieren dan STEC O157 uitscheiden. Het verhogen van het bewustzijn van bezoekers voor het risico op zoönosenoverdracht (bijvoorbeeld door middel van waarschuwingsborden of mondelinge of schriftelijke informatie voorafgaand aan het bezoek) kan helpen bij het voorkómen van zoönosenoverdracht. In Nederland is van enkele kinderen bekend dat zij de infectie op een

kinderboerderij hebben opgelopen. Naar aanleiding van deze HUS-patiënten is een hygiëncode verschenen voor kinderboerderijen (Valkenburg, 2001). Dit is een richtlijn zonder wettelijke basis, dus kinderboerderijen zijn niet verplicht zich aan deze richtlijn te houden. De hygiëncode biedt maatregelen met betrekking tot de dieren (aanvoer en afvoer van dieren en verzorging van zieke dieren in quarantaine), de omgeving (mest opruimbeleid, reiniging en ontsmetting, inrichting van speciale plaatsen voor eten en drinken) en bescherming van bezoekers en medewerkers (handenwasfaciliteiten en informatievoorziening). Dat overdracht van STEC O157 op kinderboerderijen plaatsvindt, is dus aangetoond, maar hoe groot de impact hiervan is op de incidentie van STEC O157 infecties in Nederland, is niet te schatten. In de Nederlandse surveillance voor STEC O157 infecties worden hooguit één of enkele laboratorium-bevestigde cases per jaar gemeld die rapporteren in de week voor de symptomen een kinderboerderij te hebben bezocht. Dat zij de infectie inderdaad op de kinderboerderij hebben opgelopen, kan lang niet altijd microbiologisch worden bevestigd. Vanwege het ontbreken van een controlegroep kunnen ook statistische verbanden tussen ziekte en blootstelling niet worden onderzocht. Daarnaast vormen laboratorium-bevestigde gevallen een afspiegeling van het totaal aantal mensen met STEC O157 infecties in Nederland, omdat patiënten die niet met hun klachten naar de huisarts gaan of patiënten waarbij door de huisarts geen feces-monster wordt afgenomen niet in de surveillance terechtkomen.

In de literatuurstudie werden geen internationale patiënt-controle onderzoeken of surveillance-artikelen gevonden die een relatie tussen humane STEC O157 infecties en bezoek aan kinderboerderijen aantoonde en op basis waarvan het percentage patiënten dat toe te schrijven is aan bezoek van kinderboerderijen kan worden geschat.

Honden en katten

De enige artikelen die STEC O157 infecties bij mensen in verband brengen met contact met honden zijn drie casusbeschrijvingen die suggereren dat de hond als vector fungeerde voor overdracht van de infectie van runderen naar mens (Parry *et al.*, 1995; Synge *et al.*, 1993; Trevena *et al.*, 1996). Hier is echter maar weinig bewijs voor: slechts in één geval testte de hond ook positief voor STEC O157 (Trevena *et al.*, 1996). Bovendien kan bij twee casussen niet worden uitgesloten dat de infectie is opgelopen door indirect contact met dieren, omdat de kinderen wel op een plaats waren met STEC-positieve dieren, maar deze dieren niet hebben geaaid (Parry *et al.*, 1995; Trevena *et al.*, 1996). Of honden STEC O157 infecties kunnen overdragen naar mensen is dus niet duidelijk. Bovendien zijn er geen patiënt-controle onderzoeken of surveillance-artikelen gevonden die aanwijzingen kunnen geven over hoe vaak overdracht van STEC O157 door honden plaatsvindt.

Omdat er geen studies zijn gevonden die STEC O157 infecties bij mensen in verband brengen met contact met katten, is niet bekend of STEC O157 infecties bij mensen kunnen ontstaan door contact met katten en zo ja, hoe vaak dit voorkomt.

Salmonella

Kinderboerderij

In de literatuurstudie zijn geen onderzoeken gevonden die Salmonellainfecties bij mensen in verband brengen met contact met dieren op een kinderboerderij. Of Salmonellainfecties optreden na bezoek aan een kinderboerderij en zo ja, hoe vaak dit voorkomt, is dus niet bekend.

Honden en katten

Een casusbeschrijving uit Japan is de enige studie die suggereert dat humane Salmonella infecties kunnen optreden na contact met honden (Sato *et al.*, 2000). Dit geval betrof infectie met *Salmonella* Virchow. In Nederland wordt ongeveer 1% van de humane Salmonella infecties veroorzaakt door dit serotype (Van Pelt en Van Duynhoven, 2005).

In de VS zijn meerdere kleine outbreaks van *Salmonella* Typhimurium infectie beschreven bij mensen die contact hadden met katten die in een veterinaire kliniek of een dierenasiel waren geweest (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2001b; Cherry *et al.*, 2004; Wright *et al.*, 2005). Hoe de zoönosenoverdracht in deze outbreaks heeft plaatsgevonden werd niet achterhaald. Microbiologische onderzoek bevestigde wel dat de katten en de mensen met dezelfde bacteriestam waren geïnfecteerd. Of er een gemeenschappelijke bron ten grondslag heeft gelegen aan de infecties bij katten en mensen of dat transmissie via kat-mens of mens-kat heeft plaatsgevonden werd niet duidelijk.

Slechts in één patiënt-controle onderzoek werd bezit van puppies, jonge katjes of schildpadden geassocieerd met Salmonellainfecties bij mensen (Kist and Freitag, 2000).

De bovenstaande onderzoeken leveren geen onomstotelijk bewijs dat Salmonella-overdracht door contact met honden en/of katten plaatsvindt.

Campylobacter

Kinderboerderij

In de literatuurstudie zijn geen onderzoeken gevonden die Campylobacterinfecties bij mensen in verband brengen met contact met dieren op een kinderboerderij. Of Campylobacterinfecties optreden na bezoek aan een kinderboerderij en zo ja, hoe vaak dit voorkomt, is dus niet bekend.

Honden en katten

Al in 1978 werden de eerste humane Campylobacterinfecties beschreven die gerelateerd waren aan contact met puppies met diarree (Blaser *et al.*, 1978). Sindsdien wordt in veel onderzoeken (casusbeschrijvingen en patiënt-controle onderzoeken) de relatie tussen contact met honden en humane Campylobacterinfecties bevestigd (Carrique-Mas *et al.*, 2005; Doorduyn *et al.*, a; Doorduyn *et al.*, b; Eberhart-Phillips *et al.*, 1997; Ethelberg *et al.*, 2006; Friedman *et al.*, 2004; Kapperud *et al.*, 1992; Neal and Slack, 1995; Neal and Slack, 1997; Saeed *et al.*, 1993; Salfield and Pugh, 1987; Tenkate and Stafford, 2001; Wolfs *et al.*, 2001). Het lijkt erop dat vooral puppies en honden met diarree een risico met zich meebrengen en

dat jonge kinderen een risicogroep vormen. Enkele patiënt-controle onderzoeken hebben PAR-waarden gepubliceerd, die te interpreteren zijn als het percentage patiënten dat verklaard wordt door de risicofactor, met andere woorden: het percentage patiënten dat kan worden voorkomen bij volledig wegnemen van de risicofactor. Ondanks dat deze patiënt-controle onderzoeken verschillen in onderzoekspopulatie, onderzochte *Campylobacter* species en definiëring van het contact met honden, komen de PAR-waarden redelijk overeen en liggen zo rond 3-6% (inclusief de PAR-waarde van 6% gevonden voor hondbezit in Nederland) (Friedman *et al.*, 2004). Een Zweedse studie onder kinderen tot zes jaar met een uitzonderlijk hoge PAR van 30% (Carrique-Mas *et al.*, 2005) vormt hierop een uitzondering (Doorduyn *et al.*, a; Doorduyn *et al.*, b; Ethelberg *et al.*, 2006; Saeed *et al.*, 1993). Op basis van deze literatuur kan de impact van contact met honden op de incidentie van *Campylobacter*infecties in Nederland dus geschat worden op ongeveer 3-6%.

Contact met katten wordt veel minder vaak gevonden als risicofactor voor *Campylobacter*infecties bij mensen. De gevonden artikelen betroffen uitsluitend patiënt-controle onderzoeken. Casusbeschrijvingen en outbreaks waarin humane *Campylobacter*infecties in verband werden gebracht met contact met katten werden niet gevonden. Enkele patiënt-controle artikelen wezen op een relatie tussen *Campylobacter*infecties en contact met katten (Deming *et al.*, 1987; Doorduyn *et al.*, a; Doorduyn *et al.*, b; Hopkins *et al.*, 1984; Neimann *et al.*, 2003), waarbij vooral jonge katten als risicovol worden beschouwd. Toch blijkt uit PAR-waarden dat de impact van contact met katten mogelijk vergelijkbaar is met die van contact met honden: in Denemarken werd voor dagelijks contact met een jong katje een PAR-waarde van 4% gepubliceerd (Neimann *et al.*, 2003) en in Nederland werd een schatting van 7% gevonden (Doorduyn *et al.*, a).

2.6 Discussie

Met uitzondering van de relatie tussen humane *Campylobacter*infecties en contact met honden en katten, kon de impact van direct contact met dieren op de incidentie van STEC O157, *Salmonella* en *Campylobacter*infecties niet geschat worden op basis van deze literatuurstudie. De literatuurstudie leverde namelijk vooral casusbeschrijvingen en outbreak onderzoeken op, waarbij het niet mogelijk is om vast te stellen of het hier gaat om incidenten of om situaties die vaker voorkomen. Als het gaat om situaties die vaker voorkomen, zou dit ook uit studies moeten blijken die gebaseerd zijn op grotere patiëntenaantallen, zoals patiënt-controle onderzoek of surveillance. Echter, voor geen van de drie pathogenen STEC O157, *Salmonella* en *Campylobacter* werden patiënt-controle onderzoeken gevonden die een relatie aantoonde tussen humane infecties en bezoek van een kinderboerderij. Daarnaast werden ook vrijwel geen patiënt-controle onderzoeken gevonden die een relatie aantoonde tussen humane STEC O157 en *Salmonella* infecties en contact met honden en katten. Alleen *Campylobacter*infecties werden in meerdere patiënt-controle onderzoeken geassocieerd met contact met honden en katten.

Omdat vele casusbeschrijvingen en outbreaks over de relatie tussen humane STEC O157 infecties en contact met dieren op de kinderboerderij zijn gevonden, lijkt het hier niet meer te gaan om incidenten, maar om structureel voorkomende situaties die eigenlijk gelden voor allerlei plaatsen waar het algemene publiek in (intensief) contact kan komen met landbouwdieren als runderen, geiten en schapen. Dat dit niet in patiënt-controle onderzoeken bevestigd wordt, kan meerdere verklaringen hebben. Uit artikelen over patiënt-controle onderzoeken naar STEC O157 bleek vaak wel dat contact met dieren één van de onderwerpen was die bestudeerd werden, maar er werd niet omschreven welke aspecten van contact met dieren werden onderzocht. Uit de artikelen kon dus ook niet worden opgemaakt of bezoek van kinderboerderijen (en contact met honden en katten) werd bestudeerd. Het is dus mogelijk dat patiënt-controle onderzoeken geen relatie met kinderboerderijen (en honden en katten) vinden, omdat deze relatie niet onderzocht is.

Bovendien zijn STEC O157 infecties zeldzaam: in veel Europese landen is de incidentie 1-2 laboratorium-bevestigde gevallen per 100.000 inwoners, alleen in Canada en Schotland worden hogere incidentiecijfers gevonden (meer dan 4 per 100.000). Dat betekent dat de onderzoekspopulatie in patiënt-controle onderzoeken doorgaans relatief klein is, waardoor statistische verbanden voor gedetailleerde gegevens moeilijk aan te tonen zijn. Wat betreft contact met dieren wordt in patiënt-controle onderzoeken vaak wel een verband aangetoond met contact met dieren in het algemeen, contact met ontlasting van dieren of leven op of bezoek van een boerderij. Het is dus mogelijk dat patiënt-controle onderzoeken geen relatie met kinderboerderijen (en honden en katten) vinden, omdat een verdere uitsplitsing naar diersoorten (zoals honden en katten) of locatie (kinderboerderij) niet mogelijk is, vanwege de beperkte power van de studie.

In patiënt-controle onderzoeken naar *Campylobacter*infecties is de onderzoekspopulatie vaak wel groot genoeg om gedetailleerdere gegevens te kunnen bestuderen, omdat *Campylobacter*infecties veel voorkomen (incidentie van *Campylobacter jejuni* infecties in Nederland is geschat op 36 laboratorium-bevestigde gevallen per 100.000 inwoners). Wat betreft contact met dieren resulteert dit meestal in een opsplitsing naar diersoorten waarmee contact is geweest, soms in een opsplitsing naar huisdieren en landbouwdieren en soms naar zieke en gezonde dieren of een combinatie hiervan (bijvoorbeeld contact met honden met diarree). De locatie waar het contact heeft plaatsgevonden wordt echter niet in ogenschouw genomen. Ook in deze studies wordt dus niet specifiek bezoek van een kinderboerderij onderzocht, wat mogelijk een verklaring vormt voor het feit dat er geen patiënt-controle onderzoeken werden gevonden die een relatie aantoonen tussen humane *Campylobacter*infecties en bezoek van kinderboerderijen, terwijl wel veel artikelen werden gevonden over de relatie met honden en katten.

Vergelijking van patiënt-controle onderzoeken die een relatie vinden tussen humane *Campylobacter*infecties en contact met honden en katten is gecompliceerd, omdat de onderzoeken vaak verschillen in onderzoekspopulatie (sommige studies zijn alleen gericht op risicofactoren voor kinderen), species (sommige studies richtten zich alleen op *Campylobacter jejuni*, andere op alle *Campylobacter* species) en in uitkomst wat betreft contact met honden (sommige studies vinden contact met honden in het algemeen, andere

vinden contact met puppies en weer andere contact met honden met diarree als risicofactor). Enkele onderzoeken hebben een schatting gemaakt van het percentage patiënten dat verklaard kan worden door contact met honden en katten, in de vorm van PAR-waarden. Omdat deze waarden ondanks de verschillen in de onderzoeken toch redelijk goed met elkaar overeen kwamen, kon een schatting gegeven worden van de impact van contact met honden en katten op de incidentie van *Campylobacter*infecties.

Voor patiënt-controle onderzoeken naar *Salmonella* infecties geldt ook dat er grote verschillen zijn in onderzoeksopzet en wordt onderlinge vergelijking vooral bemoeilijkt doordat onderzoek gericht is op verschillende serotypes. Voor *Salmonella* kan de serotypeverdeling per land verschillend zijn, wat internationale onderzoeken moeilijk vergelijkbaar maakt. Bij humane *Salmonella* infecties in Nederland is het meest voorkomende serotype *Salmonella* Enteritidis, gevolgd door Typhimurium. In Canada, waar *Salmonella* Heidelberg het meest voorkomende *Salmonella* serotype is, werd in een patiënt-controle onderzoek naar risicofactoren voor *Salmonella* Heidelberg infecties onder andere navraag gedaan naar bezoek aan een kinderboerderij. Een associatie werd niet gevonden, maar indien wel een associatie gevonden was, zou de vraag zijn of dit ook voor de Nederlandse situatie zou gelden, waar slechts 0,5% van alle humane *Salmonella* infecties van het serotype Heidelberg is. Ook de casusbeschrijving van een jongetje met *Salmonella* Virchow infectie door contact met honden in Japan is moeilijk te plaatsen, omdat *Salmonella* Virchow slechts 1% van alle humane *Salmonella* infecties in Nederland bedraagt.

Bij de interpretatie van resultaten uit internationaal onderzoek naar STEC O157 is het probleem dat tussen landen grote verschillen in incidentie van STEC O157 infecties kunnen bestaan, wat allerlei oorzaken kan hebben (bijvoorbeeld verschillen in urbanisatiegraad, eetgewoonten, reisgedrag en gezondheidszorgsysteem). Veel patiënt-controle onderzoeken zijn uitgevoerd in Canada, Schotland, de VS en Engeland en Wales. Het is daarom de vraag of resultaten van onderzoek in bijvoorbeeld Canada, waar de incidentie veel hoger is dan in Nederland, ook voor de Nederlandse situatie gelden.

Een laatste complicatie die geldt voor de interpretatie van literatuur over “direct” contact met dieren, is dat veel epidemiologische onderzoeken (bijvoorbeeld case-studies, patiënt-controle onderzoek, surveillance en outbreak onderzoek) retrospectief van aard zijn. Dat wil zeggen dat de patiënt het uitgangspunt vormt van het onderzoek, waarna wordt teruggekeken naar mogelijke oorzaken. Dit heeft tot gevolg dat met betrekking tot contact met dieren achteraf niet kan worden vastgesteld of de infectie veroorzaakt is door direct of indirect contact met dieren. Immers, wanneer een patiënt meldt een dier te hebben aangeraakt, betekent dat tegelijkertijd dat de patiënt zich ook in de omgeving van dieren heeft bevonden en mogelijk niet uitsluitend in aanraking is gekomen met ziekteverwekkers door direct contact, maar ook via indirect contact.

Vanwege de retrospectieve aard van de onderzoeken blijft ook de bewijsvoering voor overdracht van ziekteverwekkers van dieren op mensen een probleem. Soms wordt met microbiologisch onderzoek aangetoond dat dieren en mensen beiden met hetzelfde (sub)type ziekteverwekker zijn geïnfecteerd. Dit kan betekenen dat er een gemeenschappelijke bron is geweest voor infectie (zoals voedsel, bijvoorbeeld wanneer honden de overgebleven resten

van het eten van hun baasje gevoerd krijgen), dat de infectie van dier naar mens is overgedragen of van mens naar dier. Nadere epidemiologische gegevens over de aard van het contact, de diersoorten waarmee contact is geweest en activiteiten ter plaatse (bijvoorbeeld eten en drinken) geven meer aanwijzingen over de overdrachtsroute; bewijzen kunnen ze die echter niet.

3. Blootstellingsschatting

3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk wordt de doelstelling van dit onderzoek, het verkrijgen van meer inzicht in het belang van direct contact routes in de transmissie van zoönosen, benaderd vanuit de invalshoek van de blootstellingsschatting. Begonnen wordt met de beschrijving van de resultaten van een literatuuronderzoek naar studies waarin de blootstelling door meerdere transmissieroutes met elkaar wordt vergeleken (paragraaf 3.2). De achterliggende vraag daarbij was of de aanpak in Evers *et al.* (2004) ook door anderen is toegepast. Daarna wordt een aantal onderwerpen behandeld met betrekking tot de verdere theoretische ontwikkeling van de blootstellingsschattingmethode (paragraaf 3.3). De modellering van de overdracht van feces van dier naar mens wordt nader beschouwd. Verder wordt het clustering-effect onderzocht. Hierbij gaat het erom dat in Evers *et al.* (2004) de blootstelling wordt gemiddeld over de gehele bevolking, terwijl slechts een deel van de bevolking daadwerkelijk wordt blootgesteld. Dit wordt van belang als de blootstelling als input gebruikt wordt voor een dosis respons model. Tenslotte wordt een mogelijke differentiatie van de blootstelling naar besmettingsroutes, locaties en mens- en diergroepen behandeld. De in paragraaf 3.3 behandelde nieuwe benaderingen worden overigens grotendeels nog niet toegepast in de blootstellingsberekeningen in dit rapport; deze zullen zo mogelijk in een later stadium geïmplementeerd worden.

In paragraaf 3.4 worden de resultaten van een grondige literatuurstudie naar parameterwaarden voor de blootstellingsschatting gepresenteerd. De aanleiding voor deze literatuurstudie was enerzijds dat het onderzoek naar beschikbare data in Evers *et al.* (2004) relatief beperkt van omvang was geweest, anderzijds werd er aan veldonderzoek gedacht en het is zinvol om dit te richten op die parameters waar zekerheid over bestaat dat er weinig tot geen gegevens beschikbaar zijn. Vervolgens worden in paragraaf 3.5 blootstellingsberekeningen uitgevoerd voor de verschillende transmissieroutes en de resulterende blootstellingen worden onderling vergeleken. In paragraaf 3.6 wordt afgesloten met een algemene discussie over blootstellingsschattingen.

3.2 Literatuuronderzoek vergelijkende blootstellingsschattingen

Er werd een literatuurstudie verricht met het doel te achterhalen of de methode van het bepalen van het relatieve belang van transmissieroutes middels blootstellingsschatting ook door andere onderzoeksgroepen in de wereld reeds wordt toegepast. De literatuursearch werd uitgevoerd door een informatiespecialist van het RIVM, waarbij gezocht werd in Medline van 1950 tot heden en in een aantal andere bestanden. Gezocht werd op publicaties waarin twee

of meer transmissieroutes met elkaar worden vergeleken, op basis van blootstelling of risico. Er werd niet gezocht naar specifieke pathogenen of transmissieroutes.

Vervolgens werd aan de hand van een aantal criteria bekeken in welke mate in de gevonden publicaties een aanpak werd gevolgd die vergelijkbaar is met de blootstellingsaanpak. Het gaat hierbij om het in beschouwing nemen van de volgende aspecten:

- de mate van besmetting van de bron, in termen van prevalentie en concentratie;
- de ingenomen hoeveelheid van de betreffende matrix per persoon en tijdseenheid;
- het effect van processing (bijvoorbeeld voedselbereiding);
- de studie betreft een pathogeen micro-organisme.

Er slechts één studie in de openbare literatuur gevonden die aan alle criteria lijkt te voldoen. Verder valt op dat alle studies op één na aan transmissie via voedsel en/of water werken, niet aan direct contact. In het onderstaande zullen enkele van de belangrijkste studies worden besproken, in volgorde van afnemende overeenkomst met de blootstellingsaanpak. Daarbij zullen de verschillen/overeenkomsten met de blootstellingsaanpak worden besproken, en zal een samenvatting en conclusie van de betreffende studie worden gegeven.

FSIS (2003) lijkt de enige studie te zijn waarvan de aanpak overeenkomt met de blootstellingsaanpak. Het betreft een kwantitatieve risk assessment waarbij voor drie leeftijdsgroepen en 23 voedselcategorieën van ‘ready-to-eat foods’ de blootstelling en het relatieve risico voor de volksgezondheid van de pathogeen *Listeria monocytogenes* wordt geschat. Het risico wordt zowel ‘per serving’ als ‘per annum’ berekend. Het klassieke risk assessment raamwerk werd gevolgd en er werd gebruikgemaakt van de volgende data: voedselconsumptiepeilingen; aan/afwezigheid en kwantitatieve bepalingen in voedsel; groei en overleving tijdens bewaren en verhitten; dierstudies met betrekking tot virulentie en gevoeligheid; epidemiologische informatie. Variabiliteit en onzekerheid werden in beschouwing genomen. De voedselcategorie met het hoogste risico ‘per serving’, en veruit het hoogste risico ‘per annum’, zijn de ‘deli meats’ (bijvoorbeeld bolognese worst, gesneden kalkoen of kip, ham).

In Strachan *et al.* (2003) wordt een volledige risk assessment ketenmodellering gepresenteerd voor *E. coli* O157, voor twee routes. Het betreft consumptie van een hamburger, waarbij gebruik gemaakt wordt van het model van Cassin *et al.* (1998), en bezoek aan een veld waar recent landbouwhuisdieren gegraasd hebben (Strachan *et al.*, 2002). Het model voor de hamburger omvat besmetting van karkassen met feces in het slachthuis, bewerken en malen van vlees tot een hamburger en opslag en bereiding, wat vervolgens door consumptie van een hamburger via een dosis-respons relatie leidt tot een infectiekans. Het model voor weilandbezoek omvat besmetting van het weiland met runderfeces, bezoek aan het weiland ter gelegenheid van een ‘fair’ of vanwege kamperen, overdracht van feces/besmette grond aan handen/schoenen gevolgd door ingestie, en vervolgens berekening van de kans op infectie middels de dosis-respons relatie. In beide modellen werden Schotse data verwerkt (bijvoorbeeld kudde- en individuele prevalentie en de concentratie van *E. coli* O157 in feces).

Het eindpunt van de berekeningen is het infectierisico per blootstelling. Dit risico is voor het eten van een hamburger (5×10^{-6}) een factor 100 lager dan voor een dagbezoek aan een begraasd weiland (5×10^{-4}). De auteurs geven zelf al aan dat het aantal blootstellingen voor de populatie per jaar ontbreekt: het aantal hamburgers en het aantal weilandbezoeken. Deze data zijn echter niet beschikbaar, zodat het aantal cases per jaar niet kan worden berekend. Dit is voor deze studie het enige verschil met de blootstellingsaanpak. Het is ook de enige studie waarin aan een direct contact route is gewerkt.

In Gale (1998) wordt in een korte review aandacht besteed aan de transmissieroutes van BSE van runderen naar mensen. Het betreft hier dus de blootstelling aan prion eiwitten, niet aan een pathogeen micro-organisme, waarmee direct het enige belangrijke verschil met de blootstellingsaanpak is aangegeven. Gesteld wordt, dat de transmissieroute van BSE naar de mens niet door epidemiologisch onderzoek vastgesteld is (dat wil zeggen tot 1998). Echter, het risico is geschat voor twee routes, namelijk 'beef-on-the-bone' en drinkwater besmet met effluent uit een runder destructiebedrijf, en deze bedragen respectievelijk $0,45 \times 10^{-9}$ en $1,5 \times 10^{-8}$ per persoon per jaar. De review is met name gericht op het analyseren van de gevolgen van het grote verschil in de aard van blootstelling via deze twee routes voor de vertaling naar het risico. Gewoonlijk zal de blootstelling via 'beef-on-the-bone' een hoge blootstelling aan een klein deel van de populatie betreffen, terwijl de blootstelling via drinkwater verdund en dus laag zal zijn, maar dan voor een groot deel van de populatie. Door deze zeer verschillende wijzen van blootstelling speelt de keuze van de dosis-respons relatie een grote rol in de schatting van het risico en daarmee in de inschatting van het relatieve belang van deze transmissieroutes. Dit is belangrijker dan de inschatting van de grootte van de koe-naar-mens soort barrière. De geschatte blootstelling via besmet drinkwater is 6×10^{-11} ID₅₀ per persoon per dag en via beef-on-the-bone 0,015 – 0,5 ID₅₀ per blootstelling.

In Hald *et al.* (2004) wordt de bijdrage van verschillende dierlijke voedselbronnen aan humane salmonellose geanalyseerd voor de Deense situatie. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van de prevalentie van faag- en serotypen in voedsel(dieren) en de consumptiehoeveelheden van verschillende typen voedsel per jaar (op het niveau van bijvoorbeeld eieren, varkensvlees, geïmporteerd varkensvlees, vleeskuiken, etcetera), parameters die ook in de blootstellingsbenadering gebruikt worden, echter zonder uitsplitsing per type. Vervolgens wordt een andere aanpak dan de blootstellingsbenadering gevolgd: de modeloutput (het aantal cases per Salmonella type) wordt gefit aan het aantal binnenlandse en individuele cases per Salmonella type in een Bayesiaans raamwerk en om tot deze modeloutput te komen wordt een parameter toegevoegd die staat voor bacteriespecifieke factoren (bijvoorbeeld overleving bij food processing (= de bereidingsstap) en het vermogen om ziekte te veroorzaken (= de dosis respons)) en voedselspecifieke factoren (de bacterial load (= de concentratie), eigenschappen die de groei beïnvloeden, specifieke bereidingswijze, monitoring systemen en analyse methoden die de geschatte prevalentie beïnvloeden). Een voorwaarde voor de bruikbaarheid van deze methode is dat de Salmonella typen heterogeen verdeeld zijn over dier- en voedselbronnen. Volgens de analyse zijn de belangrijkste bronnen tafeleieren (47 % van de cases) en binnenlands geproduceerd varkensvlees (9 %). Geïmporteerd voedsel

veroorzaakt 12 % van de cases. Het belangrijkste verschil tussen de benaderingen is dat hier concentratie, bereiding en dosis-respons in één parameter worden samengevoegd waarvan de waarde wordt bepaald door fitten van de modelschatting van het aantal humane cases aan het aantal gerapporteerde humane cases, terwijl in de blootstellingsbenadering concentratie en het effect van bereiding worden geschat op basis van literatuurgegevens, wat in combinatie met voedselconsumptie en prevalentie resulteert in een schatting van de blootstelling.

Van Pelt *et al.* (1999) pasten een vergelijkbare aanpak toe als in Hald *et al.* (2004), ook met betrekking tot humane salmonellose, echter in een zodanig vereenvoudigde vorm, dat er slechts een beperkte relatie is met de blootstellingsbenadering. Prevalenties, consumptiehoeveelheden van voedsel en bacterie- en voedselspecifieke factoren worden niet meegenomen in de analyse. Uitgangspunt zijn de 160.000 Salmonella-isolaten die sinds 1984 ingestuurd zijn naar en getypeerd zijn bij het Nationaal Salmonella Centrum. Er wordt een relatie gelegd tussen de percentages/aantallen van verschillende Salmonella sero- en faagtypen in (landbouw)(huis)dieren, voedsel en omgevingsmonsters, met de percentages van de verschillende typen in humane feces. Het resultaat van de analyse wordt bepaald door wat ingestuurd is naar het NSC. De analyse resulteert in een schatting van de bijdrage van verschillende bronnen aan humane salmonellose in Nederland in de periode 1994-1998, als volgt: varken 25 %, rund 11 %, kip 21 %, ei 39 %.

In de studies van Savill *et al.* (2003) en Devane *et al.* (2005) werden 1450 monsters van 12 typen matrices uit Nieuw Zeeland onderzocht met behulp van PCR en een aantal typeringsmethoden. Prevalentie en types van *Campylobacter jejuni* en *C. coli* werden bepaald in feces van humane campylobacteriose gevallen, water, en feces en slachtafval van diverse diersoorten. In 10 van de 12 matrices werden dezelfde subtypen aangetroffen als in humane klinische gevallen, leidend tot de conclusie dat er een range van potentiële transmissieroutes voor campylobacteriose bestaat. Ook deze studie is met name gericht op het leggen van relaties tussen bronnen en humane campylobacteriose middels typering. Slechts het bepalen van prevalenties in bronnen is relevant voor en de eerste stap van blootstellingsmodellering.

In Ross *et al.* (1998) is juist het bepalen van de mate van contact de (enige) link met de blootstellingsbenadering en niet de prevalentie. Vanwege de aard van het pathogene micro-organisme, de parasiet *Schistosoma japonicum*, wordt de mate van contact uitgedrukt in m².min dagelijks water contact, zoals gemeten m.b.v. activiteit dagboeken. In de studie wordt gekeken naar verschillende water routes, op lokaal niveau: meer, aquacultuur-vijver, strand, beek/rivier, en ander. Ook dit betreft een epidemiologische studie waarbij de mate van contact en factoren die daarbij een rol spelen statistisch werden gerelateerd aan infectie. De mate van contact was significant hoger voor geïnfecteerden, en allerlei factoren, als waar de blootstelling plaats vond, geslacht, leeftijd, etcetera speelden daarbij een significante rol. In de discussie van dit artikel wordt aandacht gegeven aan de mogelijke rol van immuniteit en gesteld dat studies die inzicht willen geven in schistosomiasis infecties zowel de humane biologie (immuniteit) als de omgeving (mate van contact) mee zullen moeten nemen.

Chick *et al.* (2001) en Eisenberg *et al.* (2002) gaan niet over het relatieve belang van transmissieroutes, maar worden hier wel kort behandeld, omdat hun boodschap relevant is voor de blootstellingsbenadering. In beide artikelen wordt benadrukt dat een simpele blootstelling – dosis-respons benadering wel erg simplistisch is en lijkt op de modellering van chemische blootstelling. Voor infectieziekten is het transmissiemechanisme echter gecompliceerder. De blootstelling is niet alleen afhankelijk van exogene bronnen, zoals bij chemicaliën, maar ook van de infectiestatus van de individuen in de populatie (de prevalentie) en van secundaire transmissie (persoon-persoon en persoon-omgeving-persoon). Bovendien speelt immuniteit mogelijk een rol. Chick *et al.* (2001) behandelt als voorbeeld *Cryptosporidium* in drinkwater en Eisenberg *et al.* (2002) de Milwaukee *Cryptosporidium* uitbraak en de blootstelling aan *Giardia* bij zwemmen.

3.3 Modelling

3.3.1 Ingestie van feces

Voor wat betreft de modellering van de ingestie van feces worden de volgende wijzigingen ten opzichte van Evers *et al.* (2004) voorgesteld. Daarin wordt gebruik gemaakt van de parameter ‘kans op contact met feces gegeven dat er contact is’. Deze bestaat eigenlijk uit twee parameters: de kans om per contact feces aan de handen te krijgen en de kans op hand-mond contact zodanig dat er feces ingeslikt wordt. Dit zijn in principe onafhankelijke kansen, die met aparte parameters kunnen worden beschreven. Het verschil tussen de oude (Evers *et al.*, 2004) en de nieuwe benadering komt erop neer, dat volgens de nieuwe benadering de kans op hand-mond contact duidelijk kleiner is dan 1. Natuurlijk zou deze inschatting door observationeel onderzoek bevestigd moeten worden.

Door deze nieuwe benadering wordt de interpretatie van de parameter ‘ingestie van feces bij feces-contact’ (g feces per feces-contact) iets anders. In de oude benadering is er sprake van contacten die elk al of niet tot een feces-contact leiden met bijbehorende inname van een hoeveelheid feces. In de nieuwe benadering wordt expliciet de transmissie van hand naar mond ingebracht. Er wordt bij een kinderboerderijbezoek een bepaalde hoeveelheid feces op de handen gebracht, en dit is de nieuwe interpretatie van de parameter(waarde).

Niet alle feces die op handen terecht komt, zal ook worden ingeslikt. Dit zal een fractie daarvan zijn en dit wordt als nieuwe parameter ingebracht.

De transmissie van feces van hand naar mond bestaat in principe ook (dat wil zeggen net als de transmissie naar de hand) uit een frequentie van hand-mond contact gecombineerd met een kans op inslikken van feces door dit contact. Complicerend in dit geval is dat dit gecombineerd moet worden met een opbouw van feces-besmetting op de handen met de tijd. In het geval van huisdieren bouwt deze besmetting op gedurende de aanwezigheid van de personen van het huishouden, in het geval van de kinderboerderij tijdens het bezoek. De hand-mond contacten vinden de gehele dag plaats. In het geval van huisdieren dus tegelijkertijd met het opbouwen van de besmetting, in het geval van kinderboerderijen vindt het grootste deel van de hand-mond contacten buiten het bezoek aan de kinderboerderij

plaats. Op zich maakt dat niets uit voor de gemiddelde mate van overdracht van de besmetting. Het wordt enigszins ingewikkeld om de variatie in de overdracht van besmetting modelmatig in te brengen, daarom is ervoor gekozen om de frequentie van hand-mond contact en de kans op inslikken van feces door dit contact, te combineren tot één parameter, de kans op inslikken van feces door hand-mond contact. De hier nauw bij betrokken parameter, de fractie van feces die wordt ingeslikt, is een gemiddelde. Uitgaande van de totale hoeveelheid feces die zich op de handen opbouwt gedurende de dag, kan deze fractie tussen dagen bijvoorbeeld bij éénmaal hand-mond contact op een dag, variëren van nul (indien nog geen blootstelling heeft plaatsgevonden) tot een waarde veel hoger dan dit gemiddelde (indien hand-mond contact plaatsvindt direct na kinderboerderijbezoek of aan het einde van de dag bij huisdierbezit).

Het onderscheiden van bovenstaande parameters verbetert het (mechanistisch) inzicht in de feceshoeveelheden, fracties en kansen in het model. Voor enkele parameters zullen nieuwe waarden moeten worden vastgesteld, waarbij veelal het uitgangspunt is dat vastgehouden wordt aan waarden en aannames in de oude benadering, aangezien er geen nieuwe informatie gevonden is die hier verandering in zouden brengen.

De kans op feces-contact gegeven contact was in de oude benadering op 0,01 gesteld. Vanuit het idee dat hier in feite zowel hand-dier als hand-mond contact bedoeld wordt, zullen beide kansen op 0,1 gezet worden, zodat de modeloutput hetzelfde blijft, echter daarnaast zijn dit geen onredelijke waarden. De fractie feces op handen die wordt ingeslikt, wordt op 0,1 gesteld.

Er wordt vastgehouden aan een maximum hoeveelheid feces die niet leidt tot maatregelen die de transmissie verhinderen (zoals handen wassen) en daarmee niet relevant is voor de berekening van de blootstelling. Deze hoeveelheden zijn 3 en 1 mg bij respectievelijk kinderboerderijen en honden/katten. De hoeveelheid is bij kinderboerderijen wat hoger, omdat het daar met name om kinderen gaat, die als wat minder hygiënisch ingeschat worden. In het oude model zijn dit direct ook de ingeslikte hoeveelheden, maar in de nieuwe opzet is dit de hoeveelheid op de handen. Ter illustratie, in het geval van de kinderboerderij zou de hoeveelheid die op de handen terecht komt dan gelijk zijn aan het product van: 20 contacten pppd; 0,1 (kans op feces aan handen); en 3 mg (hoeveelheid feces op de handen per feces-contact). Het resultaat is 6 mg per kinderboerderij-bezoek.

Zoals hierboven aangegeven, wordt de maximumhoeveelheid echter niet veranderd ten opzichte van de oude benadering. Daarom zal de parameter 'hoeveelheid feces op de handen per feces-contact' op 1,5 mg gesteld worden. Hiermee wordt tevens benadrukt dat het gebruik van drie parameters hier vooral het verkrijgen van inzicht dient. Voor de berekening kan dit eventueel door één parameter (3 mg feces per kinderboerderij-bezoek) worden vervangen. Uiteindelijk zal voor de kinderboerderij de schatting voor de blootstelling een factor 20 lager zijn dan in de oude benadering. Dit wordt veroorzaakt door een factor 2 verlaging van de hoeveelheid feces per feces-contact (van 3 naar 1,5 mg) en een factor 10 verlaging doordat nu

aangenomen wordt dat bij hand-mond contact 10 % in plaats van 100 % van de feces op de handen wordt ingeslikt.

3.3.2 Clustering

Ter verduidelijking zal dit hoofdstuk aangevangen worden met een berekening van de blootstelling volgens de aangepaste aanpak als in 3.3.1 voorgesteld, en gebruik makend van de parameterwaarden uit Evers *et al.* (2004). De berekening wordt weergegeven in Tabel 3.1.

Tabel 3.1. Voorbeeldberekening van blootstelling aan *Campylobacter* op de kinderboerderij. In de kolom resultaat staat steeds het product van het resultaat in de voorgaande rij en de parameterwaarde in dezelfde rij. Kibo = kinderboerderij, kve = kolonievormende eenheid.

Parameter	Parameter-waarde	Resultaat	Interpretatie Resultaat
Aantal diercontacten per persoon per dag op een kibo	20		
Kans op feces aan de handen gegeven diercontact	0,1	2	Aantal feces contacten pppd, kibo-bezoeker
Hoeveelheid feces op de handen per feces-contact	1,5 mg	3 mg	Hoeveelheid feces op de handen pppd, kibo-bezoeker
Kans op inslikken van feces door hand-mond contact	0,1		
Fractie van de feces die wordt ingeslikt	0,1	0,03 mg	Ingeslikte hoeveelheid feces pppd, kibobezoeker
Fractie van de dieren die besmet is	0,095	0,00285 mg	Ingeslikte hoeveelheid besmette feces pppd, kibobezoeker
Aantal kve per mg besmette feces	281	0,801 kve	Ingeslikte aantal kve <i>Campylobacter</i> pppd, kibobezoeker
Fractie van de Nederlandse populatie op kibo	0,003	0,00240 kve	Ingeslikte aantal kve <i>Campylobacter</i> pppd, Nederlander

Het berekeningsresultaat is de gemiddelde inname pppd voor alle Nederlanders. Er is echter sprake van clustering, waarmee bedoeld wordt dat slechts een deel van de Nederlanders wordt blootgesteld aan *Campylobacter* via de kinderboerderij. Het geeft meer inzicht als de blootstelling wordt uitgerekend voor alleen dat deel van de bevolking dat daadwerkelijk via die route wordt blootgesteld. Bovendien is deze blootstelling geschikter als input voor de dosis-respons relatie om het aantal infectiegevallen te berekenen dan een overall gemiddelde dosis voor de gehele Nederlandse bevolking. Dit gemiddelde is namelijk niet de dosis waaraan men wordt blootgesteld. Zo worden bijvoorbeeld alleen kinderboerderijbezoekers blootgesteld, aan een hogere dosis dan dit gemiddelde, en de rest van de Nederlanders niet.

Indien de range van doses waar het hier om gaat een duidelijk niet-lineair deel van de dosis-respons relatie betreft, dan heeft dit invloed op het berekende aantal infectiegevallen. Indien het een min of meer lineair deel betreft, dan is het theoretisch/mechanistisch wel beter om rekening te houden met dit clustering-effect, maar heeft dit geen consequenties voor het berekende aantal infectiegevallen. In Tabel 3.2 worden de resultaten van vijf berekeningswijzen (zeg modellen) gegeven:

Model 1: de berekeningswijze als in Tabel 3.1, met als output de gemiddelde inname pppd voor alle Nederlanders.

Model 2: de berekening wordt uitgevoerd voor de deelpopulatie ‘kinderboerderijbezoekers’.

Model 3: idem voor de deelpopulatie ‘kinderboerderijbezoekers met ingestie van feces’.

Aangenomen wordt dat 10 % van de bezoekers daadwerkelijk feces inslikken via hand-mond contact.

Model 4: als model 3, echter de hoeveelheid ingenomen feces is niet hetzelfde voor elke bezoeker. Het aantal hand-dier contacten varieert namelijk per blootstelling, dit is binomiaal verdeeld met $n = 20$ en $p = 0,1$.

Model 5: als model 4, echter nu wordt voor de dosis per blootstelling niet direct het berekeningsresultaat gebruikt, maar dit resultaat wordt geïnterpreteerd als het gemiddelde van een poissonverdeling (per blootstelling) waaruit getrokken wordt om de dosis te verkrijgen. Op deze wijze wordt het ‘steekproefeffect’, wat vooral een rol speelt bij kleine hoeveelheden ingenomen feces of lage concentraties pathogenen, ingebracht.

Model 6: als model 5, echter nu wordt niet een constante waarde van 281 kve/mg feces genomen, maar wordt met een gewogen kans gekozen uit de concentraties bij runderen ($p = 0,084$, conc. = 2815 kve/g), varkens ($p = 0,032$, conc. = 1585 kve/g), pluimvee ($p = 0,054$, conc. = $5,01 \times 10^6$ kve/g) en schapen/geiten ($p = 0,83$, conc. = 1×10^4 kve/g).

Beseft moet worden dat in Tabel 3.2 bij model 4-6 de berekeningsresultaten zijn weergegeven voor daadwerkelijke blootstellingen, d.w.z. dat doses van 0 (‘nulblootstellingen’) door binomiale of poissonvariatie geen deel uitmaken van de gemiddelde dosis, de gemiddelde P_{inf} en het aantal blootstellingen. Bin ($x = 0 \mid 20, 0,1$) is ruim 12 %.

Voor de dosis respons relatie is gebruik gemaakt van een benadering van het Beta-Poisson model gefit op de bekende data van Black (1988), zoals beschreven in Teunis *et al.* (1996). Dit model is:

$$P_{\text{inf}} = 1 - \left(1 + \frac{\mu}{\beta} \right)^{-\alpha}$$

met P_{inf} de kans op infectie, μ = de gemiddelde dosis en parameters $\alpha = 0,145$ en $\beta = 7,589$. Strikt genomen is dit model alleen toepasbaar als de hele populatie wordt blootgesteld aan een random sample uit een poissonverdeling met gemiddelde μ (Haas CN, 2002). Voor model 1 tot en met 3 is dit van toepassing, voor model 4-6 niet aangezien de dosis daar varieert tussen blootstellingen. In dat geval is de volgende formule (uit Haas CN, 2002)) van toepassing:

$$P_{\text{inf}} = 1 - \frac{\Gamma(\alpha + \beta)\Gamma(\beta + i)}{\Gamma(\beta)\Gamma(\alpha + \beta + i)}$$

met i = de dosis. Bij model 4 is toepassing problematisch, aangezien de dosis daar niet een discreet aantal micro-organismen betreft. Toepassing van deze formule levert slechts een klein verschil met de waarden in Tabel 3.2: Voor model 5 wordt de gemiddelde P_{inf} per blootstelling = 0,104, en dit vermenigvuldigd met $4,19 \times 10^3$ blootstellingen geeft $4,38 \times 10^2$ infecties per dag. Voor model 6 wordt de gemiddelde P_{inf} per blootstelling = 0,0854, en dit vermenigvuldigd met 1211 blootstellingen geeft $1,03 \times 10^2$ infecties per dag.

Tabel 3.2. Voorbeeldberekening van blootstelling, infectie en ziekte m.b.t Campylobacter en kinderboerderijbezoek. 4,79E4 is het aantal kinderboerderijbezoeken per dag. Bij model 4-6 is er in een deel van de gevallen geen blootstelling doordat het aantal hand-dier contacten bij kinderboerderijbezoek door binomiale variatie 0 kan zijn (Bin(0)), respectievelijk doordat door poissonvariatie het aantal micro-organismen in ingeslikte feces 0 kan zijn (Poi(0)). In model 6 wordt dit laatste versterkt door variatie in de Campylobacterconcentratie in feces. Aangenomen is dat de kans op ziekte gegeven infectie 1/3 is. De resultaten voor model 4-6 zijn verkregen met @Risk berekeningen met 20.000 iteraties.

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
(Deel)-populatie	Alle Nederlanders	Kinderboerderij-bezoekers	Als model 2, met feces inslikken	Als model 3, zonder Bin(0)	Als model 4, zonder Poi(0)	< model 5 door conc. Variatie
Dosis pppd voor de (deel)-populatie	2,40E-3	8,01E-1	8,01	Gemiddeld 9,12	Gemiddeld 9,16	Gemiddeld 31,5
Aantal blootstellingen per dag	16E6	4,79E4	4,79E3	4,21E3	4,19 E3	1,21E3
Totale inname per dag	3,84E4	3,84E4	3,84E4	3,84E4	3,84E4	3,82E4
P_{inf} per blootstelling	4,58E-5	0,0144	0,0992	Gemiddeld 0,103	Gemiddeld 0,101	Gemiddeld 0,0835
Aantal inf per dag	7,34E2	6,92E2	4,76E2	4,32E2	4,22E2	1,01E2
Aantal inf per jaar	2,68E5	2,53E5	1,74E5	1,58E5	1,54E5	3,69E4
Aantal ziek per jaar	8,92E4	8,42E4	5,79E4	5,25E4	5,13E4	1,23E4

Met betrekking tot de resultaten in de tabel kunnen de volgende opmerkingen gemaakt worden:

- De totale inname van Campylobacter via de kinderboerderij-route is voor alle modellen gelijk. Dit is het product van het aantal blootstellingen per dag en de (gemiddelde) dosis pppd voor de blootgestelde deelpopulatie, waarbij van model 1 naar 6 eerstgenoemde daalt en laatstgenoemde stijgt.

- Van model 1 naar 3 (de puntschattingsmodellen) daalt het geschat aantal infectiegevallen per dag, zijnde het product van het aantal blootstellingen per dag en P_{inf} . Dit komt doordat de kans op infectie P_{inf} een dosis-respons relatie volgt, waarbij P_{inf} minder dan evenredig is met de dosis.
- Bij model 4-6 komt er een extra effect bij: variatie in de dosis. Dit leidt tot een verdere daling van het aantal infectiegevallen per dag. In de tabel is ervoor gekozen om de berekeningsresultaten zonder de nulblootstellingen te presenteren. Dit geeft een hogere waarde voor de gemiddelde dosis en de gemiddelde P_{inf} per blootstelling en een lagere waarde voor het aantal blootstellingen. De gemiddelde P_{inf} per blootstelling heeft daarnaast nog te maken met een verlagend effect door de variabiliteit in de dosis. Indien de resultaten inclusief de nulblootstellingen gepresenteerd worden, dan is de (gemiddelde) dosis en het aantal blootstellingen van model 3-6 constant. De gemiddelde P_{inf} per blootstelling daalt wel, door de variabiliteit in de dosis.
- Bij vergelijking van de variatiemodellen (model 4-6) onderling en ten opzichte van model 3 is duidelijk dat de invloed van variatie in Campylobacterconcentratie (model 6) die van variatie in het aantal hand-dier contacten (model 4) en in Poissonvariatie (model 5) overstemd, in termen van het aantal infecties per dag. Het percentage nulblootstellingen is aanzienlijk (75 %), toch is (door de grote variatie in dosis) de P_{inf} per blootstelling lager dan in model 5. Het effect van de extra Poisson variatie in model 5 is relatief klein ten opzichte van dat van de binomiale variatie van model 4.
- Model 6 vertoont t.o.v. de overige modellen wat meer numerieke variatie: zo geven 3 runs van 20.000 iteraties 7,99, 8,07 en 8,23 als gemiddelde dosis inclusief nulblootstellingen.
- De schatting van het aantal ziektegevallen per jaar daalt in dit voorbeeld door het meenemen van clustering-effecten met een factor 7. Dit effect is relatief beperkt in het licht van de grote onzekerheden bij blootstellingsschattingen, het is echter toch wel een significante stap in het dichter bij elkaar brengen van epidemiologische- en blootstellingsschattingen (107.000 *versus* 3,2 miljoen gastro-enteritis gevallen). Bovendien wordt de modellering hoe dan ook realistischer.
- Een deel van bovenstaande conclusies kan afhankelijk zijn van de gebruikte parameterwaarden.

3.3.3 Differentiatie in het model

Vanuit modellerings- en beleidsoogpunt is een verdere differentiatie en uitbreiding van het model naar besmettingsroutes, locaties en mens- en diergroepen aan te bevelen. In de meeste gevallen is dit vanwege gegevensgebrek echter niet mogelijk. Wat betreft besmettingsroutes wordt alleen aanraken van dieren in beschouwing genomen. Er zijn allerlei andere routes via het milieu denkbaar, langs kortere of langere weg. Hiervoor is de databeschikbaarheid echter slecht, en er is ook weinig kwantitatief inzicht in het belang van de verschillende routes. Alvorens op deze weg verder te gaan, lijkt het beter om observationeel onderzoek zoals voorgenomen in 2006 op de kinderboerderij af te wachten. Dan wordt duidelijk welke

alternatieve transmissieroutes met name van belang zijn en deze kunnen dan in model gebracht worden.

Voor de kinderboerderij lijken met name kinderen de belangrijkste blootstellingsgroep te zijn. Dit wordt in de berekeningen in dit rapport dan ook meegenomen: alleen kinderen worden als blootgestelde groep beschouwd. In Evers *et al.* (2004) werd aangenomen dat alle bezoekers in gelijke mate blootgesteld zijn. Verschillen tussen diergroepen worden nu deels meegenomen in de berekeningen: in Evers *et al.* (2004) werd met een gemiddelde prevalentie en concentratie in feces van *Campylobacter* gerekend, nu wordt dit per diersoort of diercategorie apart gedaan. Er worden echter geen verschillen tussen diersoorten ingebracht m.b.t. contactfrequentie, kans op contact met feces gegeven contact, en hoeveelheid ingenomen feces per feces-contact. Een opsplitsing in verschillende typen kinderboerderijen is vanwege gegevensgebrek niet zinvol. Een uitbreiding naar vergelijkbare typen instellingen (zorgboerderijen, kampeerboerderijen) lijkt eerder zinvol.

Voor huisdieren lijkt een verschil in blootstelling vanwege leeftijd niet aan de orde. Het zou wel zo kunnen zijn, dat vaak één persoon of een deel van de personen in een gezin (veel) meer met de hond of kat bezig zijn dan de rest van het gezin. Dit betreft een extra clustering effect: de blootgestelde populatiefractie daalt dan, en het aantal contacten pppd (nu gelijk voor alle personen in een gezin met hond dan wel kat) zal voor deze personen stijgen. Transmissie via hond en kat wordt als in Evers *et al.* (2004) apart berekend; de verschillen worden veroorzaakt door de parameters contactfrequentie, prevalentie en humane populatiefractie met het huisdier. Een onderverdeling in typen huishoudens (anders dan in huishoudens met één en meer dan één huisdier) lijkt vanwege gegevensgebrek niet zinvol. Het is goed voorstelbaar dat honden/katten die meer buiten komen meer besmet zijn, waarbij dan ook gedacht kan worden aan een verschil tussen stad en platteland.

3.4 Literatuuronderzoek blootstellingsschatting

3.4.1 Werkwijze

Literatuuronderzoek

In dit hoofdstuk zijn de gevonden literatuurgegevens ten aanzien van het direct contact met dieren op kinderboerderijen en direct contact met huisdieren weergegeven. Deze gegevens vormen de input voor de modellering van de blootstelling aan pathogenen.

Bij het zoeken van deze gegevens en de uiteindelijke keuze voor een bepaalde waarde hebben een aantal factoren een rol gespeeld, onder andere het land waar het onderzoek is uitgevoerd en de beschikbaarheid gegevens.

Data voor dit rapport zijn hoofdzakelijk verkregen via zoekopdrachten in Pubmed, Medline en Current Contents. De focus van dit rapport was op de meest recente data (2000-2005), echter data betreffende de periode voor 2000 zijn niet genegeerd. De meest belangrijke

gebruikte zoektermen waren de namen van de pathogenen al dan niet gecombineerd met onder andere “cattle”, “cow”, “calf”, “ruminant”, “pig”, “swine”, “goat”, “sheep”, “lamb”, “small ruminant”, “horse”, “pony”, “donkey”, “mammal”, “chicken”, “turkey”, “poultry”, “bird”, “rodent”, “rabbit”, “hare”, “mouse”, “rat”, “wildlife”, “deer”, “fowl”, “dog”, “cat”, “pet”, “kitten”, “puppy”, “prevalence”, “disease”, “human”, “transmission”, “feces”, “hands”, “fur”, “skin”, “hair”, “concentration”, “oral”, “human” en “uptake”. Publicaties zijn beoordeeld op het bevatten van relevante informatie, maar er zijn geen criteria voor de kwaliteit van de data beschreven of toegepast.

Het zoeken naar gegevens is beperkt tot uitsluitend gegevens afkomstig uit en met betrekking tot Nederland voor: de bezoekersgegevens van kinderboerderijen, bevolkingsgegevens, populatiegegevens van kinderboerderijdieren, populatiegegevens van huisdieren en prevalenties van *Campylobacter*, *Salmonella* en *E. coli* O157 in mest van kinderboerderijdieren.

Ten aanzien van data betreffende prevalenties van *Campylobacter*, *Salmonella* en *E. coli* O157 in mest van huisdieren, de concentratie van *Campylobacter*, *Salmonella* en *E. coli* O157 in mest van de verschillende diersoorten, de hoeveelheid mest en pathogenen op de vacht of de huid van de dieren, de mate van contact van mensen met de dieren en de uiteindelijke ingeslikte hoeveelheid feces en pathogenen is in eerste instantie gekeken naar Nederlandse gegevens en is uitgeweken naar buitenlandse gegevens indien de Nederlandse gegevens onvoldoende aanwezig waren.

De gegevens ten aanzien van herten zullen niet in de uiteindelijke berekeningen meegenomen worden, omdat het directe contact met deze dieren verwaarloosbaar verondersteld wordt. Deze dieren worden namelijk veelal in met hekwerk afgezette kampjes gehouden.

Parameterwaarden

De uiteindelijk in de modellering mee te nemen parameterwaarden voor de prevalentie van de pathogenen in mest van de diverse diersoorten op zijn berekend door het gemiddelde te berekenen van de waarden per diersoort en per pathogeen. De uiteindelijk in de berekeningen mee te nemen parameterwaarden voor de concentratie van pathogenen in feces van dieren zijn berekend door het geometrische gemiddelde te berekenen van de beschikbare gegevens per pathogeen en per diersoort. Deze waarden zijn vervolgens gecorrigeerd voor de mate van afsterving van pathogenen aan de hand van de gegevens gepresenteerd in het artikel van Hutchison *et al.* (2005b). Deze correctie is gebaseerd op de aanname dat de mest op de huid of vacht van dieren reeds enige tijd vóór het contact is uitgescheiden, waardoor afsterving door blootstelling van de micro-organismen aan verschillende omgevingsfactoren, zoals temperatuur, zonlicht en uitdroging heeft plaatsgevonden. Indien voor de betreffende diersoort geen gegevens beschikbaar waren betreffende de concentratie van het pathogeen in de mest, is de waarde overgenomen van een vergelijkbare diersoort. Indien ook deze niet beschikbaar was, is het gemiddelde berekend van de concentratie van het pathogeen in de mest van diersoorten waar wél gegevens van beschikbaar waren. De concentratie van pathogenen in de feces van huisdieren is, indien er geen gegevens beschikbaar waren, bepaald door de mediaan te bepalen van de waarden gevonden in mest van kinderboerderijdieren.

3.4.2 Kinderboerderijen

De gevonden literatuurgegevens zijn in tabelvorm samengevat in Bijlage 2.

Bezoekersaantallen

Bezoekersaantal, Nederland

Jaarlijks trekken de kinderboerderijen in Nederland volgens de site van de Stichting Kinderboerderij Nederland (SKBN) (www.stkinderboerderijen.nl) 15-20 miljoen bezoekers. Volgens Berends BR (2001) trekken de kinderboerderijen jaarlijks $9,08 \times 10^6$ tot $1,108 \times 10^7$ bezoekers. Deze gegevens zijn verkregen door middel van extrapolatie van de bezoekersaantallen zoals deze door 48 SKBN leden zijn geschat naar alle 400 Nederlandse kinderboerderijen. De gegevens van Berends BR (2001) zullen gebruikt worden in de berekeningen.

Leeftijdsverdeling bezoekers

Van Zoelen (stichting SKBN) (pers. comm.) stelt dat 50% van de bezoekers kind is. Berends BR (2001) geeft aan dat de kinderboerderijen hebben geschat dat 21% van deze bezoekers 0-5 jaar is, 25% 5-10 jaar en 15% 10-20 jaar met standaarddeviaties van respectievelijk 12, 8 en 8.

De gegevens van Berends BR (2001), 46% van de bezoekers is in de leeftijd van 1-10 jaar, zullen gebruikt worden in de berekeningen.

Nederlandse humane populatie

Totaal aantal inwoners Nederland

De fractie van de populatie wordt berekend door het aantal bezoekers te delen door het totale aantal inwoners in Nederland. Volgens de gegevens van het CBS (Centraal Bureau voor Statistiek (CBS), 2005) bedraagt het aantal inwoners in Nederland $16,258 \times 10^6$.

Leeftijdsverdeling Nederlandse bevolking

Opsplitsing in leeftijdscategorieën laat zien dat $3,988 \times 10^6$ inwoners 0-20 jaar zijn, $5,842 \times 10^6$ inwoners zijn 20-45 jaar, $4,177 \times 10^6$ inwoners zijn 45-65 jaar, $1,693 \times 10^6$ inwoners zijn 65-80 jaar, $5,58 \times 10^5$ inwoners zijn > 80jaar (Centraal Bureau voor Statistiek (CBS), 2005).

Humane blootgestelde populatie

De blootgestelde populatie betreft kinderen tot 10 jaar die een kinderboerderij bezoeken. Voor de berekeningen wordt dit uitgedrukt als de fractie van de totale bevolking die op een dag een kinderboerderij bezoekt. Op basis van bovenstaande gegevens is dit gelijk aan:
 $0,46 \cdot (9,08E6 + 1,108E7) / (2 \cdot 365 \cdot 16,258E6) = 7,81E-4$.

Bezoekfrequentieverdeling en -duurverdeling

Bezoekfrequentie

In het rapport van Berends BR (2001) is de bezoekfrequentie van kinderen van 8-12 jaar (n=279) geschat. Volgens de schatting komt 14% van de kinderen 1 maal per jaar, 38% 1 maal per maand, 23% 1 maal per week, 12% 2-3 maal per week, 6% 4-6 maal per week, 5% 7 maal per week, 2% meer dan 7 maal per week.

Van Zoelen (pers. comm.) stelt dat kinderen veelal 2-3 maal per week de kinderboerderij bezoeken.

De gegevens van Berends BR (2001) zullen gebruikt worden in de berekeningen.

Bezoekduur

Drie procent van de kinderen verblijft 0,25-0,5 uur op de kinderboerderij, 34% 0,5-1 uur, 32% 1-2 uur, 23% 2-4 uur en 8% meer dan 4 uur (Berends BR, 2001).

Dierpopulatie

Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende het aantal dieren per diersoort per kinderboerderij. Voor de verhouding tussen de aantallen dieren per diersoort kan de verhouding tussen de monsteraantallen in Heuvelink *et al.* (2003) gebruikt worden (mond. med. Heuvelink). Dit is weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 3.3. Monsteraantallen uit Heuvelink *et al.* (2003).

	Aantal monsters			Fractie	
	Campylobacter	STEC O157	Salmonella	Som	Som
Rund	151	146	151	448	0,069
Varken	58	56	58	172	0,026
Schaap/geit/lama	1502	1459	1488	4449	0,68
Paard/pony/ezel	346	334	344	1024	0,16
Gevogelte	99	99	97	295	0,045
Knaagdier	43	42	41	126	0,019
Totaal	2199	2136	2179	6514	1

Prevalentie Campylobacter in de diverse diersoorten

Kinderboerderij totaal

Heuvelink *et al.* (2003) bemonsterde 131 kinderboerderijen en nam in totaal 2365 mestmonsters. In totaal waren 74 van de 131 (56,5%) kinderboerderijen positief voor *Campylobacter* spp.

Runderen

Heuvelink *et al.* (2003) namen 151 runderfecesmonsters op kinderboerderijen en in 17 (11,3%) runderfeces monsters werd *Campylobacter* gedetecteerd.

Prevalenties van *Campylobacter* op koppelniveau in Nederland werden bepaald binnen het monitoringsprogramma voor zoonoseverwekkers (Bouwknegt *et al.*, 2003). In deze studie werden prevalenties op koppelniveau van landbouwhuisdieren gevonden van 6,5% (range 3,4-9,6%) voor melkvee, 58,3% (range 47,9-68,8%) voor vleeskalveren.

Chattopadhyay *et al.* (2001) onderzocht het voorkomen van campylobacteriose, gepaard gaande met diarree, in diverse diersoorten in India. In deze studie werd *Campylobacter* gedetecteerd in rectale monsters van 10 (22%) van de 45 runderen met diarree en in rectale monsters van 4 (5,3%) van de 75 gezonde runderen.

De prevalentiewaarde gevonden door Heuvelink, 11,3%, zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Varkens

Heuvelink *et al.* (2003) detecteerde in 19 (32,8%) van de 58 varkensfecesmonsters afkomstig van kinderboerderijen *Campylobacter*.

Prevalenties van *Campylobacter* op koppelniveau in landbouwhuisdieren in Nederland werden bepaald binnen het monitoringsprogramma voor zoonoseverwekkers (Bouwknegt *et al.*, 2003). In deze studie werden prevalenties op koppelniveau gevonden van 45,5% (range 39,6-51,5%) voor varkens.

Chattopadhyay *et al.* (2001) onderzocht het voorkomen van campylobacteriose, gepaard gaande met diarree, in diverse diersoorten in India. In deze studie werd *Campylobacter* gedetecteerd in 26 (37%) van de 70 monsters van gezonde varkens.

De prevalentiewaarde gevonden door Heuvelink, 32,8%, zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Schapen, geiten en lama's

Heuvelink *et al.* (2003) namen 1502 fecesmonsters afkomstig van schapen, geiten en lama's van kinderboerderijen en in 155 (10,3%) feces monsters werd *Campylobacter* gedetecteerd.

Chattopadhyay *et al.* (2001) onderzocht het voorkomen van campylobacteriose, gepaard gaande met diarree, in diverse diersoorten in India. In deze studie werd *Campylobacter* gedetecteerd in rectale monsters van 10 (33%) van de 30 schapen en geiten met diarree en in rectale monsters van 1 (1%) van de 70 gezonde schapen.

De prevalentiewaarde gevonden door Heuvelink, 10,3%, zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Paarden, pony's en ezels

Heuvelink *et al.* (2003) namen 346 fecesmonsters afkomstig van paarden, pony's en ezels van kinderboerderijen en in 6 (1,7%) feces monsters werd *Campylobacter* gedetecteerd. Deze waarde (1,7%) zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Gevogelte

Heuvelink *et al.* (2003) namen 99 fecesmonsters op kinderboerderijen en in 21 (21,2%) feces monsters afkomstig van gevogelte werd *Campylobacter* gedetecteerd.

Prevalenties van *Campylobacter* op koppelniveau in landbouwhuisdieren in Nederland werden bepaald binnen het monitoringsprogramma voor zoonoseverwekkers (Bouwknegt *et al.*, 2003). In deze studie werden prevalenties op koppelniveau gevonden van 17,5% (range 12,5-22,5%) voor vleeskuikens.

Chattopadhyay *et al.* (2001) onderzocht het voorkomen van campylobacteriose, gepaard gaande met diarree, in diverse diersoorten in India. In deze studie werd *Campylobacter* gedetecteerd in 63 (39%) van de 160 monsters van kippen en eenden.

De prevalentiewaarde gevonden door Heuvelink, 21,2%, zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Knaagdieren

Heuvelink *et al.* (2003) namen 43 fecesmonsters op kinderboerderijen en in 3 (7%) feces monsters afkomstig van knaagdieren werd *Campylobacter* gedetecteerd.

Deze waarde (7%) zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Herten

Heuvelink *et al.* (2003) namen 117 fecesmonsters op kinderboerderijen en in 3 (2,6%) feces monsters afkomstig van herten werd *Campylobacter* gedetecteerd.

Prevalentie *E. coli* O157 in de diverse diersoorten

Kinderboerderij totaal

Heuvelink *et al.* (2003) bemonsterde 127 kinderboerderijen en nam in totaal 2293 mestmonsters. In totaal waren 13 van de 127 (10,2%) van de kinderboerderijen positief voor *E. coli* O157.

Runderen

Heuvelink *et al.* (2003) namen 146 runderfecesmonsters op kinderboerderijen en in 6 (4,1%) monsters werd *E. coli* O157 gedetecteerd.

Prevalenties van *E. coli* O157 op koppelniveau in Nederland werden bepaald binnen het monitoringsprogramma voor zoonoseverwekkers. In 2004 bedroeg de prevalentie van *E. coli*

O157 voor melkvee op koppelniveau 13,5% (23/171) , voor vleeskalveren bedroeg de prevalentie 8,5% (13/153) (Horneman *et al.*, 2005).

Low *et al.* (2005) onderzochten in Groot Brittanië zowel weefsel als feces afkomstig van runderen op de aanwezigheid van *E. coli* O157. Van de in totaal onderzochte 267 dieren waren 35 (13%) dieren positief op basis van minimaal één van de genomen monsters. Dertig (86%) van de 35 dieren die weefsel positief waren, waren ook op basis van fecale monsters positief voor *E. coli* O157.

De prevalentiewaarde gevonden door Heuvelink, 4,1%, zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Varken

Heuvelink *et al.* (2003) namen 56 varkensfecesmonsters op kinderboerderijen en in 1 (1,8%) onderzochte feces monsters werd *E. coli* O157 gedetecteerd.

De prevalentie van *E. coli* O157 gedetecteerd in varkens op koppelniveau in Nederland binnen het monitoringsprogramma voor zoonoseverwekkers (Bouwknegt *et al.*, 2003) bedroeg 0% (range 0-1,6%).

De prevalentiewaarde gevonden door Heuvelink, 1,8%, zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Schape, geiten en lama's

Heuvelink *et al.* (2003) namen 1459 fecesmonsters afkomstig van schape, geiten en lama's van kinderboerderijen en in 47 (3,2%) onderzochte feces monsters werd *E. coli* O157 gedetecteerd.

Deze waarde (3,2%) zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Paarden, pony's en ezels

Heuvelink *et al.* (2003) namen 334 fecesmonsters afkomstig van paarden, pony's en ezels van kinderboerderijen en in 3 (0,9%) onderzochte feces monsters werd *E. coli* O157 gedetecteerd.

Deze waarde (0,9%) zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Gevogelte

Heuvelink *et al.* (2003) namen 99 fecesmonsters op kinderboerderijen en in 1 (1,0%) onderzochte monsters afkomstig van gevogelte werd *E. coli* O157 gedetecteerd.

Prevalenties van *E. coli* O157 op koppelniveau van landbouwhuisdieren in Nederland werden bepaald binnen het monitoringsprogramma voor zoonoseverwekkers (Bouwknegt *et al.*, 2003). In deze studie werden prevalenties op koppelniveau gevonden van 4,0% (range 2,0-8,8%) voor vleeskuikens en 0,9% voor leghennen (range 0,3-4,1%).

De prevalentiewaarde gevonden door Heuvelink, 1,0 %, zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Knaagdieren

Heuvelink *et al.* (2003) namen 42 fecesmonsters op kinderboerderijen en in geen van de onderzochte feces monsters afkomstig van knaagdieren werd *E. coli* O157 gedetecteerd. In tegenstelling tot de studie van Heuvelink is er in de studie van Pritchard *et al.* (2001) in Engeland wel *E. coli* O157 werd gedetecteerd in 3 (25%) van de 12 gemengde feces monsters afkomstig van konijnen. Deze feces monsters werden verzameld op een weiland waar ook geïnfecteerde koeien hadden gelopen.

In de studie van Garcia and Fox, 2003) in de Verenigde Staten van Amerika werd 25% van de Hollander konijnen en 9% van de Nieuw Zeeland konijnen positief bevonden voor *E. coli* O153:H7.

De prevalentiewaarde gevonden door Heuvelink, 0 %, zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Herten

Heuvelink *et al.* (2003) namen 112 fecesmonsters op kinderboerderijen en in geen van de onderzochte feces monsters afkomstig van herten werd *E. coli* O157 gedetecteerd.

Prevalentie Salmonella in de diverse diersoorten

Kinderboerderij totaal

Heuvelink *et al.* (2003) bemonsterden 131 kinderboerderijen en nam in totaal 2341 mestmonsters. In totaal waren 19 van de 131 (14,5%) van de kinderboerderijen positief voor Salmonella.

Runderen

Heuvelink *et al.* (2003) namen 151 runderfecesmonsters op kinderboerderijen en in geen van de onderzochte runderfeces monsters werd Salmonella gedetecteerd.

Prevalenties van Salmonella op koppelniveau van landbouwhuisdieren in Nederland werden bepaald binnen het monitoringsprogramma voor zoonoseverwekkers (Bouwknegt *et al.*, 2003). In deze studie werden prevalenties op koppelniveau gevonden van 2,4% (range 1,2 - 5,3%) voor melkvee en 5,0% (range 0,4-9,6%) voor vleeskalveren.

Davies *et al.* (2004) bemonsterde in Groot Brittannië 891 fecale monsters afkomstig van runderen. In twee van deze monsters werd Salmonella gedetecteerd.

De prevalentiewaarde gevonden door Heuvelink, 0 %, zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Varken

Heuvelink *et al.* (2003) namen 58 varkensfecesmonsters op kinderboerderijen en in geen van de onderzochte feces monsters werd *Salmonella* gedetecteerd.

Prevalenties van *Salmonella* op koppelniveau van landbouwhuisdieren in Nederland werden bepaald binnen het monitoringsprogramma voor zoonoseverwekkers (Bouwknegt *et al.* (2003). In deze studie werden prevalenties op koppelniveau gevonden van 12,7% (range 8,7-16,7%) voor varkens.

In het kader van dit monitoringsprogramma zijn in de periode van 2000 tot 2004 eveneens gegevens verzameld betreffende de prevalentie van *Salmonella* spp. In 2004 was de prevalentie van *Salmonella* spp. voor varkens 29,4% (65/221) (Horneman *et al.*, 2005, niet gepubliceerd).

Davies *et al.* (2004) bemonsterde in Groot Brittanië 2509 fecale monsters afkomstig van varkens. In 578 van deze monsters werd *Salmonella* gedetecteerd.

De prevalentiewaarde gevonden door Heuvelink, 0 %, zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Schape, geiten en lama's

Heuvelink *et al.* (2003) namen 1488 fecesmonsters afkomstig van schape, geiten en lama's van kinderboerderijen en in 20 (1,3%) onderzochte runderfeces monsters werd *Salmonella* gedetecteerd.

Deze waarde (1,3%) zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Paarden, pony's en ezels

Heuvelink *et al.* (2003) namen 344 fecesmonsters afkomstig van paarden, pony's en ezels van kinderboerderijen en in 5 (1,5%) onderzochte feces monsters werd *Salmonella* gedetecteerd.

Deze waarde (1,5%) zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Gevogelte

Heuvelink *et al.* (2003) namen 97 fecesmonsters op kinderboerderijen en in 9 (9,3%) onderzochte monsters afkomstig van gevogelte werd *Salmonella* gedetecteerd.

Prevalenties van *E. coli* O157 op koppelniveau in Nederland werden bepaald binnen het monitoringsprogramma voor zoonoseverwekkers (Bouwknegt *et al.*, 2003). In deze studie werden prevalenties op koppelniveau gevonden van 19,9% (range 14,6-25,2%) voor vleeskuikens en 21,1% voor leghennen (range 16,0-26,2%).

De prevalentiewaarde gevonden door Heuvelink (9,3%) zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Knaagdieren

Heuvelink *et al.* (2003) namen 41 fecesmonsters op kinderboerderijen en in geen van de onderzochte feces monsters afkomstig van knaagdieren werd *Salmonella* gedetecteerd. Deze waarde (0%) zal gebruikt worden in de berekeningen, omdat deze direct betrekking heeft op de dierpopulatie op Nederlandse kinderboerderijen.

Herten

Heuvelink *et al.* (2003) namen 115 fecesmonsters op kinderboerderijen en in 3 (2,6%) van de onderzochte feces monsters afkomstig van herten werd *Salmonella* gedetecteerd.

Concentratie Campylobacter in feces*Algemeen in mest*

Hutchison *et al.* (2005a) hebben onderzoek gedaan in Groot Brittanië op het gebied van de reductie van de concentratie van *Campylobacter* in gier opgebracht op grasland. Een reductie van 1 log bij een beginconcentratie van 1×10^6 kve/g duurt variërend voor het type gier 1,85 tot 3,05 dagen.

Runderen

Stanley *et al.* (1998) detecteerden in Engeland concentraties van *Campylobacter* van $6,1 \times 10^2$ mpn voor melkvee en $3,3 \times 10^4$ mpn voor kalveren per gram verse fecale massa. Hutchison *et al.* (2005b) hebben in Groot Brittanië aantallen *Campylobacter* gemeten in ‘verse’ mestmonsters verzameld in de stallen. In deze mestmonsters detecteerden zij voor runderen een concentratie van $3,2 \times 10^5$ kve/g. De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{\frac{(\text{Log}(6,1 \times 10^2) + \text{Log}(3,3 \times 10^4))}{2} + (\text{Log}(3,2 \times 10^5))}{2}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.4.

Varkens

Weijtens *et al.* (1993) hebben in hun onderzoek gekeken naar het verschil in *Campylobacter* concentratie in feces, rectale monsters en ileale monsters van varkens die droogvoer of natvoer kregen. De concentraties van varkens gevoerd met droogvoer waren fecaal na 11 weken $4,0 \text{ log/g}$, na 22 weken $3,2 \text{ log/g}$, rectaal $<2,8 \text{ log/g}$ en ileaal $3,5 \text{ log/g}$. De concentraties van varkens gevoerd met natvoer waren fecaal na 11 weken $3,9 \text{ log/g}$, na 22 weken $3,2 \text{ log/g}$, rectaal $2,9 \text{ log/g}$ en ileaal $3,9 \text{ log/g}$.

Oosterom *et al.* (1985) detecteerden een gemiddelde concentratie van *Campylobacter* in feces van varkens bij het slachten van $3,56 \text{ log/g}$ (sd 1,44).

In het rapport van Havelaar *et al.* (2002) is gesteld dat aantallen *Campylobacter* in het darmstelsel van dieren veelal 10^5 - 10^9 kve/g bedragen.

Hutchison *et al.* (2005b) hebben in Groot Brittanië aantallen *Campylobacter* gemeten in ‘verse’ mestmonsters verzameld in de stallen. In deze mestmonsters detecteerden zij voor varkens $3,1 \times 10^2$ kve/g.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{\frac{4,0 + 3,2 + 3,9 + 3,2}{4} + (\text{Log } (3,1 \times 10^2))}{2}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.4.

Schapen, geiten en lama's

In het onderzoek van Stanley *et al.* (1998a) werd bij slachting van lammeren een *Campylobacter* spp. concentratie in feces monsters gedetecteerd van log 4,0 (sd 0,16).

Hutchison *et al.* (2005b) hebben in Groot Brittanië aantallen *Campylobacter* gemeten in ‘verse’ mestmonsters verzameld in de stallen. In verse mestmonsters detecteerden zij voor schapen $3,9 \times 10^2$ kve/g. Mogelijk zijn de concentraties van de monsters lager doordat deze mest al een tijd in de stal heeft gelegen.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{4 + \text{Log } (3,9 \times 10^2)}{2}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.4.

Paarden, pony's en ezels

Geen gegevens beschikbaar.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{\text{waarde runderen} + \text{waarde varkens} + \text{waarde schapen}}{3}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.4.

Gevogelte

Enthoven *et al.* (niet gepubliceerd) (geciteerd uit rapport Nauta *et al.*, 2005) heeft vleeskuiken koppels onderzocht op de aanwezigheid en concentratie van *Campylobacter* in fecale monsters. De gemiddelde concentratie *Campylobacter* in de positieve monsters was 6 log kve/g feces (sd 1.82 log).

Jacobs-Reitsma, 2000) geeft waarden van $1 \times 10^5 - 1 \times 10^9$ voor de concentratie van *Campylobacter* in de dunne darm en ceca en $1 \times 10^6 - 1 \times 10^9$ voor de concentratie van *Campylobacter* in feces.

Hutchison *et al.* (2005b) hebben in Groot Brittanië aantallen *Campylobacter* gemeten in ‘verse’ mestmonsters verzameld in de stallen. Zij detecteerden voor pluimvee $2,6 \times 10^2$ kve/g.

Mogelijk zijn de concentraties van de monsters lager doordat deze mest al een tijd in de stal heeft gelegen.

Stern *et al.* (1995) onderzochten ceca monsters van slachtkuikens op de aanwezigheid van *Campylobacter*. Concentraties (gemiddelden per groepen van 10 dieren) werden aangetoond van $10^{4,1}$ tot $10^{7,3}$ kve/g.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{6 + (\text{Log}(2,6 \times 10^2))}{2}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.4.

Knaagdieren

Geen gegevens beschikbaar.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{\text{waarde runderen} + \text{waarde varkens} + \text{waarde schapen}}{3}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.4.

Herten

Geen gegevens beschikbaar.

Tabel 3.4. De parameterwaarden (μ) voor de concentraties *Campylobacter* (10^3 kve/g) in feces van verschillende diersoorten.

Diersoort	Parameterwaarde (μ)
Rund	37,9
Varken	1,1
Schaap/geit/lama	2,0
Paard/pony/ezel	4,3
Gevogelte	16,1
Knaagdier	4,3

Concentratie *E. coli* O157 in feces

Algemeen in mest

Hutchison *et al.* (2005a) hebben in Groot Brittanië onderzoek gedaan op het gebied van de reductie van de concentratie van *E. coli* O157 in gier opgebracht op grasland. Een reductie

van 1 log bij een begin concentratie van 1×10^6 kve/g duurt variërend voor het type gier 1,31 tot 1,70 dagen.

Runderen

Zhao T *et al.* (1995) isoleerde *E. coli* O157 uit feces van kalveren in de leeftijd van 24 uur tot vier maanden. Concentraties van *E. coli* O157 in feces varieerde van $<10^2$ tot 10^5 kve/g. Er waren 15 kalveren met $<10^2$ kve/g, 2 kalveren met 10^3 kve/g, 11 met 10^4 kve/g en 3 met 10^5 kve/g. De gemiddelde concentratie bedroeg $1,2 \times 10^3$ kve/g.

Shere *et al.* (2002) onderzocht natuurlijk geïnfecteerde kalveren op de aanwezigheid van *E. coli* O157 in feces. In deze studie werden concentraties in feces gevonden variërend van 6×10^1 tot $6,8 \times 10^5$ kve/g, de gemiddelde concentratie bedroeg $5,0 \times 10^3$.

In de studie van Cray WC and Moon HW (1995) werden kalveren en volwassen runderen geïnoculeerd met 10^{10} kve *E. coli* O157. Van de kalveren werden diverse soorten monsters verzameld op 3, 14 of 18 dagen na inoculatie, van de volwassen dieren werden 2, 3 of 4 dagen na inoculatie monsters verzameld. Feces monsters afkomstig van kalveren 3 dagen na inoculatie bevatten gemiddeld (geometrisch) $6,3 \times 10^6$ kve/g (range $5,0 \times 10^6$ - $1,0 \times 10^7$), feces monsters afkomstig van kalveren 14 tot 18 dagen na inoculatie bevatten gemiddeld $6,0 \times 10^2$ kve/g (range $5,0 \times 10^1$ - $2,0 \times 10^4$). Feces monsters afkomstig van de volwassen runderen bevatten gemiddeld $1,0 \times 10^5$ kve/g (range $1,5 \times 10^2$ - $1,3 \times 10^7$).

Omisakin *et al.* (2003) detecteerde in Groot Brittanië concentraties van *E. coli* O157 in runderen bij het slachten variërend van $<10^2$ tot 10^6 . Een concentratie van $<10^2$ kve/g werd gevonden in 27 dieren, 10^2 - 10^3 kve/g in 6 dieren, 10^3 - 10^4 kve/g in 7 dieren, 10^4 - 10^5 kve/g in 2 dieren en 2 dieren hadden een concentratie van 10^5 - 10^6 kve/g feces. De gemiddelde concentratie bedroeg $4,6 \times 10^4$ kve/g.

Low *et al.* (2005) detecteerden in Groot Brittanië *E. coli* O157 zowel in weefselmonsters als in feces monsters van runderen. Concentraties van *E. coli* O157 in positieve fecesmonsters genomen op 1 cm en 15 cm vanaf de recto-anal junction varieerden respectievelijk van $3,9 \times 10^1$ kve/g tot $7,8 \times 10^5$ kve/g en van 1×10^1 kve/g tot $4,5 \times 10^4$ kve/g. De gemiddelde concentratie op 1 cm bedroeg $3,6 \times 10^3$ kve/g.

In de studie van Fegan *et al.* (2004) zijn feces monsters verzameld van stal (n=150) en weidekoeien (n=150). Van de 39 positieve monsters bevatten 26 monsters een concentratie van <10 MPN/g, 10 monsters een concentratie van 10 - 10^3 MPN/g en 3 monsters hadden een concentratie van 10^3 - 10^5 MPN/g.

Hutchison *et al.* (2005b) hebben in Groot Brittanië *E. coli* O157 gemeten in 'verse' mestmonsters verzameld in de stallen. In deze mestmonsters detecteerden zij voor runderen een concentratie van $1,2 \times 10^3$ kve/g.

Avery *et al.* (2004) hebben in Groot Brittanië een onderzoek uitgevoerd naar de aantallen *E. coli* O157 op grasland na 7 dagen. Voor dit onderzoek werden koeien gehuisvest op grasland en na 7 dagen werd verse feces verzameld, de *E. coli* O157 concentraties was 7,7 log kve/g.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{\frac{\text{Log}(1,2 \times 10^3) + \text{Log}(5,0 \times 10^3)}{2} + \frac{\text{Log}(4,6 \times 10^4) + \text{Log}(3,6 \times 10^3)}{2}}{2} + (\text{Log}(1,2 \times 10^3))$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.5.

Varken

Hutchison *et al.* (2005b) hebben in Groot Brittanië *E. coli* O157 gemeten in ‘verse’ mestmonsters verzameld in de stallen. In deze mestmonsters detecteerden zij voor varkens $3,9 \times 10^3$ kve/g.

Avery *et al.* (2004) hebben in Groot Brittanië een onderzoek uitgevoerd naar de aantallen *E. coli* O157 op grasland na 7 dagen. Voor dit onderzoek werden Varkens werden gehuisvest op grasland en na 7 dagen werd verse feces verzameld, de *E. coli* O157 concentraties was 7,48 log kve/g.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend door eerst de correctiefactor (α) voor de afsterving van *E. coli* O157 in mest uit te rekenen op basis van de gegevens van runderen, volgens:

$$\alpha = \frac{\text{Log}(2,6 \times 10^3)}{\text{Log}(1,2 \times 10^3)}$$

Vervolgens is deze factor vermenigvuldigd met de concentratie van *E. coli* O157 zoals deze gevonden is bij varkens:

$$\text{Log } \mu = \alpha \times \text{Log}(3,9 \times 10^3)$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.5.

Schape, geiten en lama's

La Ragione *et al.* (2005) inoculeerden in Groot Brittanië acht weken oude geiten oraal met 10^{10} kve *E. coli* O157. Dit resulteerde in een uitscheiding van gemiddeld (geometrisch) 5×10^4 kve/g feces na 24 uur (range 2×10^4 - $9,2 \times 10^6$). Vanaf dag 10 scheidde slechts enkele dieren nog *E. coli* O157 uit.

Hutchison *et al.* (2005b) hebben *E. coli* O157 gemeten in ‘verse’ mestmonsters verzameld in de stallen. In deze mestmonsters detecteerden zij voor schape $7,8 \times 10^2$ kve/g.

Avery *et al.* (2004) hebben een onderzoek uitgevoerd naar de aantallen *E. coli* O157 op grasland na 7 dagen. Voor dit onderzoek werden schape gehuisvest op grasland en na 7 dagen werd verse feces verzameld, de *E. coli* O157 concentraties was 7,59 log kve/g.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend door eerst de correctiefactor (α) voor de afsterving van *E. coli* O157 in mest uit te rekenen op basis van de gegevens van runderen, volgens:

$$\alpha = \frac{\text{Log}(2,6 \times 10^3)}{\text{Log}(1,2 \times 10^3)}$$

Vervolgens is deze factor vermenigvuldigd met de concentratie van *E. coli* O157 zoals deze gevonden is bij varkens:

$$\text{Log } \mu = \alpha \times \text{Log}(7,8 \times 10^2)$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.5.

Paarden, pony's en ezels

Geen gegevens beschikbaar.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{\text{waarde runderen} + \text{waarde varkens} + \text{waarde schapen}}{3}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.5.

Gevogelte

Hutchison *et al.* (2005b) hebben in Groot Brittanië *E. coli* O157 gemeten in 'verse' mestmonsters verzameld in de stallen. In verse mestmonsters werd geen *E. coli* O157 gedetecteerd in mestmonsters afkomstig van pluimvee, derhalve is eveneens geen concentratie bepaald.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{\text{waarde runderen} + \text{waarde varkens} + \text{waarde schapen}}{3}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.5.

Knaagdieren

Geen gegevens beschikbaar.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{\text{waarde runderen} + \text{waarde varkens} + \text{waarde schapen}}{3}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.5.

Herten

Geen gegevens beschikbaar.

Tabel 3.5. De parameterwaarden (μ) voor de concentraties *E. coli* O157 (10^3 kve/g) in feces van verschillende diersoorten

Diersoort	Parameterwaarde (μ)
Rund	2,6
Varken	9,5
Schaap/geit/lama	1,6
Paard/pony/ezel	3,4
Gevogelte	3,4
Knaagdier	3,4

Concentratie *Salmonella* spp. in feces

Algemeen in mest

Hutchison *et al.* (2005a) hebben in Groot Brittanië onderzoek gedaan op het gebied van de reductie van de concentratie van *Salmonella* in gier opgebracht op grasland. Een reductie van 1 log bij een begin concentratie van 1×10^6 kve/g duurt variërend voor het type gier 1,34 tot 1,86 dagen.

Runderen

Hutchison *et al.* (2005b) hebben in Groot Brittanië aantallen *Salmonella* gemeten in ‘verse’ mestmonsters verzameld in de stallen. In deze mestmonsters detecteerden zij voor runderen een concentratie van $2,1 \times 10^3$ kve/g.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend door eerst de correctiefactor (α) voor de afsterving van *Salmonella* in mest uit te rekenen op basis van de gegevens van varkens, volgens:

$$\alpha = \frac{\text{Log}(8,2 \times 10^1)}{\text{Log}(6,0 \times 10^2)}$$

Vervolgens is deze factor (α) vermenigvuldigd met de concentratie van *Salmonella* zoals deze gevonden is bij runderen:

$$\text{Log } \mu = \alpha \times \text{Log}(2,1 \times 10^3)$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.6.

Varken

Oosterom *et al.* (1985) detecteerden een gemiddelde concentratie *Salmonella* in feces van varkens bij het slachten van $1,05$ log/g (sd 1,05).

Hutchison *et al.* (2005b) hebben in Groot Brittanië aantallen Salmonella gemeten in ‘verse’ mestmonsters verzameld in de stallen. In verse mestmonsters detecteerden zij voor varkens een concentratie $6,0 \times 10^2$ kve/g. Mogelijk zijn de concentraties van de monsters lager doordat deze mest al een tijd in de stal heeft gelegen.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{1,05 + (\text{Log } (6,0 \times 10^2))}{2}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.6.

Schapen, geiten en lama's

Hutchison *et al.* (2005b) hebben in Groot Brittanië aantallen Salmonella gemeten in ‘verse’ mestmonsters verzameld in de stallen. In deze mestmonsters detecteerden zij voor schapen een concentratie van $7,1 \times 10^2$ kve/g.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend door eerst de correctiefactor (α) voor de afsterving van Salmonella in mest uit te rekenen op basis van de gegevens van varkens, volgens:

$$\alpha = \frac{\text{Log } (8,2 \times 10^1)}{\text{Log } (6,0 \times 10^2)}$$

Vervolgens is deze factor (α) vermenigvuldigd met de concentratie van Salmonella zoals deze gevonden is bij schapen:

$$\text{Log } \mu = \alpha \times \text{Log } (7,1 \times 10^2)$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.6.

Paarden, pony's en ezels

Geen gegevens beschikbaar.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{\text{waarde runderen} + \text{waarde varkens} + \text{waarde schapen}}{3}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.6.

Gevogelte

Fedorka-Cray *et al.* (2001) detecteerden Salmonella in feces van vleeskuikens in Griekenland. Gedurende het onderzoek werd op verschillende tijdstippen de concentratie gemeten, deze bedroegen gemiddeld $2,37 \log$ kve/g feces.

Lévesque *et al.* (2000) detecteerden Salmonella in feces afkomstig van meeuwen in Canada. Concentraties van de monsters waren voor de drie verschillende kolonies $1,6 \times 10^6$, $3,2 \times 10^6$ en $9,1 \times 10^5$ kve/g feces, gemiddeld $1,9 \times 10^6$ kve/g.

Hutchison *et al.* (2005b) hebben in Groot Brittanië aantallen Salmonella gemeten in ‘verse’ mestmonsters verzameld in de stallen. In deze mestmonsters detecteerden zij voor pluimvee een concentratie van $2,2 \times 10^2$ kve/g.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend volgens:

$$\text{Log } \mu = \frac{2,37 + (\text{Log } (2,2 \times 10^2))}{2}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.6.

Knaagdieren

Henzler (1992) detecteerde Salmonella in muizen in Groot Brittanië. De concentratie in muizenkeutels was $2,3 \times 10^5$ kve per keutel en $2,5 \times 10^3$ kve per keutel, in feces monsters was dit $2,6 \times 10^7$ kve/g en $2,8 \times 10^5$ kve/g feces.

De uiteindelijk in de modellering te gebruiken waarde (μ) is berekend door eerst de correctiefactor (α) voor de afsterving van Salmonella in mest uit te rekenen op basis van de gegevens van varkens, volgens:

$$\alpha = \frac{\text{Log } (8,2 \times 10^1)}{\text{Log } (6,0 \times 10^2)}$$

Vervolgens de concentratie van Salmonella zoals deze gevonden is bij muizen gedeeld door deze factor (α):

$$\text{Log } \mu = \frac{1}{\alpha} \times \frac{\text{Log } (2,6 \times 10^7) + \text{Log } (2,8 \times 10^5)}{2}$$

De uiteindelijke waarde voor μ is weergegeven in Tabel 3.6. Deze waarde is erg hoog, wat mogelijk samenhangt met het feit dat de metingen zijn verricht bij in het wild levende dieren.

Herten

Geen gegevens beschikbaar.

Tabel 3.6. De parameterwaarden (μ) voor de concentraties *Salmonella* (kve/g) in feces van verschillende diersoorten

	Parameterwaarde (μ)
Rund	190
Varken	80
Schaap/geit/lama	90
Paard/pony/ezel	110
Gevogelte	230
Knaagdier	$2,2 \times 10^9$

Geometrische gemiddelden versus rekenkundige gemiddelden

De parameterwaarden voor concentraties van pathogenen in mest zijn berekend door de geometrische gemiddelden te bepalen van de beschikbare relevant geachte gegevens. Om te bepalen of het veel verschil zou maken indien in plaats van het geometrische gemiddelde het rekenkundige gemiddelde berekend zou worden, zijn voor een aantal diersoort-pathogeen combinaties beiden uitgerekend. Deze waarden zijn weergegeven in Tabel 3.7.

Tabel 3.7. De geometrische en rekenkundige gemiddelden van pathogeenconcentraties (kve/g) in mest van een aantal diersoort-pathogeen combinaties.

Diersoort - pathogeen	Parameterwaarde (μ)	
	Geometrisch	Rekenkundig
Rund-Campylobacter	$3,8 \times 10^4$	$1,7 \times 10^5$
Varken-Campylobacter	$1,1 \times 10^3$	$2,9 \times 10^3$
Rund- <i>E. Coli</i> O157	$2,6 \times 10^3$	$7,7 \times 10^3$

Op basis van deze vergelijking is geconcludeerd dat de verschillen tussen de geometrische en rekenkundige gemiddelden binnen dit onderzoek veelal relatief klein zullen zijn.

Concentraties en prevalenties van pathogenen op de vacht of huid

Concentraties van de diverse pathogenen op de vacht of huid van dieren zijn niet gevonden in de literatuur. Wel zijn prevalenties van pathogenen op de vacht of de huid van dieren gevonden. Deze prevalenties geven een indicatie dat de diverse pathogenen niet alleen aangetoond zijn in de feces, maar dat deze ook op de vacht of huid aanwezig zijn.

Voor de berekeningen zullen deze prevalenties echter niet gebruikt worden, omdat er gerekend zal worden met de prevalenties zoals deze gedetecteerd zijn in de feces van de verschillende diersoorten. De keuze voor het gebruik van de prevalenties van pathogenen in de mest van de verschillende diersoorten is gemaakt, omdat deze voor alle in beschouwing

genomen diersoorten deze prevalenties bekend zijn in Nederland en derhalve de uiteindelijke resultaten tussen diersoorten vergeleken kunnen worden.

Prevalentie van *Campylobacter* spp. op de vacht of huid

Runderen

Reid *et al.* (2002) detecteerden in Groot Britannië geen *Campylobacter* op de vacht van runderen, waarbij monsters genomen waren van de romp, de flank en de borst.

Beach *et al.* (2002) detecteerden *Campylobacter* spp. op de vacht van runderen in de Verenigde Staten van Amerika vóór en na transport. De prevalenties van positieve monsters waren respectievelijk 25% (25/100) en 13% (13/100).

Schapen, geiten en lama's

Small *et al.* (2002) detecteerden geen *Campylobacter* op de vacht van lammeren (n=90) na slachten, terwijl in de stal een prevalentie gevonden werd van 5,6% in fecesmonsters.

Prevalentie van *E. coli* O157 op de vacht of huid

Runderen

Reid *et al.* (2002) detecteerden *E. coli* O157 op de vacht van runderen, waarbij monsters genomen waren van de romp, de flank en de borst. De prevalenties waren respectievelijk 3,3% (0-6,6%), 4,4% (3,3-6,6%) and 22,2% (16,6-30,0%).

Braden *et al.* (2004) namen monsters van de huid van twee groepen van 100 runderen. De prevalentie van *E. coli* O157 was voor één groep 33% en 31%, voor de andere groep was dit 47% en 47%.

Schapen, geiten en lama's

Small *et al.* (2002) detecteerden *E. coli* O157 op de vachten van 5,5% van de lammeren (n=90) na slachten vóór onthuiding. Van de monsters genomen in de stal was 2,2% positief voor *E. coli* O157.

Prevalentie van *Salmonella* spp. op de vacht of huid

Runderen

Fegan *et al.* (2005) hebben onderzoek verricht naar de prevalentie van *Salmonella* op onder andere de vacht van runderen in Australië. *Salmonella* werd aangetroffen in 68% van de vachtmonsters. In deze studie was ook de prevalentie van *Salmonella* in de feces van deze runderen onderzocht, hierbij werd een prevalentie van 16% gedetecteerd.

Puyalto *et al.* (1997) hebben onderzoek uitgevoerd naar het voorkomen van *Salmonella typhimurium* in feces, vacht en oren van runderen in Frankrijk. Van de 240 feces monsters waren 20 monsters (8%) positief, 94 (29%) van de 320 vacht monsters waren positief en 25 (31%) van de 80 oormonsters waren positief.

Reid *et al.* (2002) detecteerden *Salmonella* spp. op de vacht van runderen in Groot Britannië, waarbij monsters genomen waren van de romp, de flank en de borst. De prevalenties waren respectievelijk 2,2% (0-6,6%), 8,8% (0-16,6%) en borst: 10,0% (3,3-13,3%).

Beach *et al.* (2002) detecteerden *Salmonella* spp. op de vacht van runderen vóór en na transport in de Verenigde Staten van Amerika. De prevalenties van positieve monsters waren respectievelijk 18% (18/100) en 56% (56/100).

Braden *et al.* (2004) namen monsters van de huid van twee groepen van 100 runderen in de Verenigde Staten van Amerika. De prevalentie van *Salmonella* was voor één groep 45%, voor de andere groep was dit 46%.

Kain *et al.* (2001) analyseerde huidmonsters genomen van runderen net na het slachten voor het uitbenen. Van de in totaal 80 geteste monsters waren er 11 positief (13,8%).

Schapen, geiten en lama's

Small *et al.* (2002) in Groot Britannië detecteerden *Salmonella* op de vacht van 7,8% van de lammeren (n=90) na slachten vóór onthuiding. Van de monsters genomen in de stal was 1,1% positief voor *Salmonella*.

Concentratie *Campylobacter* op vacht of huid

Geen gegevens beschikbaar.

Concentratie *E. coli* O157 op vacht of huid

Geen gegevens beschikbaar.

Concentratie *Salmonella* op vacht of huid

Geen gegevens beschikbaar.

Aantal contacten

De enige informatie hierover betreft Marquis *et al.* (1990). De auteurs hebben een onderzoek uitgevoerd naar het risico van fecale contaminatie van peuters in sloppenwijken, waar pluimvee in huis wordt gehouden in Peru. Observatie van het gedrag van de peuters wees uit dat in een periode van 12 uur gemiddeld 2,9 (sd 3,0) feces op hand episodes werden waargenomen en 3,9 (sd 4,6) hand naar mond episodes.

Feces op hand episodes waren in deze studie gedefinieerd als het aantal keren dat de handen van de peuter bevuild waren met feces. Hand naar mond episodes waren gedefinieerd als het aantal keren dat de peuters de handen in de mond stopten nadat ze bevuild waren met feces. Indien de handen voor het in de mond stoppen gewassen werden, werd dit niet als een hand naar mond episode geteld.

Vanwege het feit dat de situatie in Nederland erg verschilt van die beschreven in de studie, zijn deze waarden hier niet gebruikt. In deze studie is de waarde van 20 contacten pppd gebruikt uit Evers *et al.* (2004).

Kans op contact met feces

Voor deze studie is de waarde van 0,01 voor de kans op contact met feces indien contact uit Evers *et al.* (2004) gebruikt.

Fecesingestie

Voor deze studie is de waarde van 3 mg feces per feces-contact uit Evers *et al.* (2004) gebruikt.

3.4.3 Huisdieren

De gevonden literatuurgegevens zijn in tabelvorm samengevat in Bijlage 3.

Aantal honden in Nederland

Volgens de gegevens vanaf de website van de Dierenbescherming (De Dierenbescherming, 2005) zijn er in Nederland $1,76 \times 10^6$ honden. Bovendien geven zij aan dat 90% van alle huishoudens met honden 1 hond heeft.

Volgens het onderzoek onder 15.000 huishoudens uitgevoerd door Market Respons in opdracht van de Nederlandse Voedingsindustrie Gezelschapsdieren waren er in Nederland in 2004 $1,76 \times 10^6$ honden (De Nederlandse voedingsindustrie Gezelschapsdieren, 2005).

In de berekeningen zal het aantal van $1,76 \times 10^6$ honden in Nederland worden gebruikt.

Humane populatie blootgesteld aan honden

De blootgestelde populatie honden kan als volgt berekend worden, waarbij er vanuit gegaan wordt dat de 10 % huishoudens met meerdere honden gemiddeld 2,5 honden hebben. Dan geldt: $0,9 \cdot a + 0,1 \cdot a \cdot 2,5 = 1,76 \times 10^6$. Dat betekent dat $a = 1,5 \times 10^6$. Dat wil zeggen dat er zijn $1,38 \times 10^6$ éénehondshuishoudens met $1,38 \times 10^6$ honden en $0,15 \times 10^6$ 2,5-hondshuishoudens met $0,38 \times 10^6$ honden. Er zijn 7.090.965 huishoudens in Nederland (per 1 januari 2005, www.statline.cbs.nl). Dus de fractie éénehondshuishoudens is gelijk aan $(1,38 \times 10^6) / (7,1 \times 10^6) = 0,19$ en de fractie 2,5-hondshuishoudens is gelijk aan $(0,15 \times 10^6) / (7,1 \times 10^6) = 0,022$.

Aantal katten in Nederland

Volgens de gegevens vanaf de website van de Dierenbescherming (De Dierenbescherming, 2005) zijn er in Nederland $3,3 \times 10^6$ katten. Bovendien geven zij aan dat 67% van de huishoudens met katten 1 kat heeft.

Volgens het onderzoek onder 15.000 huishoudens uitgevoerd door Market Respons in opdracht van de Nederlandse Voedingsindustrie Gezelschapsdieren waren er in Nederland in 2004 $3,3 \times 10^6$ katten (De Nederlandse Voedingsindustrie Gezelschapsdieren, 2005).

In de berekeningen zal het aantal van $3,3 \times 10^6$ katten in Nederland worden gebruikt.

Humane populatie blootgesteld aan katten

De blootgestelde populatie katten kan als volgt berekend worden, waarbij er vanuit gegaan wordt dat de 33 % huishoudens met meerdere katten gemiddeld 2,5 katten hebben. Dan geldt:

$0,67*a + 0,33*a*2,5 = 3,3 \times 10^6$. Dat betekent dat $a = 2,2 \times 10^6$. Dat wil zeggen dat er zijn $1,48 \times 10^6$ ééncatshuishoudens met $1,48 \times 10^6$ katten en $0,73 \times 10^6$ 2,5-katshuishoudens met $1,82 \times 10^6$ honden. Er zijn 7.090.965 huishoudens in Nederland (per 1 januari 2005, www.statline.cbs.nl). Dus de fractie ééncatshuishoudens is gelijk aan $1,48 \times 10^6 / 7,1 \times 10^6 = 0,21$ en de fractie 2,5-katshuishoudens is gelijk aan $0,73 \times 10^6 / 7,1 \times 10^6 = 0,10$.

Prevalentie Campylobacter in honden

In het rapport van de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) ten aanzien van trends en bronnen voor zoonoseverwekkers in Nederland (Voedsel en Waren Autoriteit, 2004) is een prevalentie gegeven voor Campylobacter in honden van 39% (57/145). Echter, de monsters gebruikt in dit rapport zijn diagnostische monsters, dus vermoedelijk zijn de waarden niet representatief voor de gehele Nederlandse hondenpopulatie.

Hald *et al.* (2004) hebben een longitudinale studie uitgevoerd in Denemarken naar het excretiepatroon van jonge honden. In totaal zijn 26 honden gebruikt in deze studie, die bij aanvang tussen de drie en de acht maanden oud waren en die zijn gevolgd tot op een leeftijd van 2 jaar. In totaal zijn 366 feces monsters genomen, 278 van deze monsters waren positief voor Campylobacter. Op een leeftijd van drie maanden waren 60% van de honden besmet, op de leeftijd van 1 jaar was bijna 100% van de dieren besmet.

Sandberg *et al.* (2002) hebben in Noorwegen zowel gezonde honden als honden met diarree bemonsterd op de aanwezigheid van Campylobacter. Van de gezonde honden was 23% (124/529) Campylobacter positief, van de honden met diarree was 27% (18/66)

Campylobacter positief.

Chattopadhyay *et al.* (2001) onderzochten in Calcutta gezonde honden en honden met diarree op de aanwezigheid van Campylobacter in feces. Van de gezonde honden was 1 van de 12 positief en van de honden met diarree waren 3 van de 18 positief voor Campylobacter.

Evans *et al.* (1994) onderzocht honden op de aanwezigheid van Campylobacter in feces in Engeland. In totaal waren 23 van de 71 monsters positief voor Campylobacter, de prevalentie in puppies (jonger dan zes maanden) was 51,2%, de prevalentie in oudere honden bedroeg 6,7%.

Hald and Madsen (1997) onderzochten rectale monsters van puppies in Denemarken op de aanwezigheid van Campylobacter. In 21 (29%) van de puppy monsters werd Campylobacter aangetoond.

Olsson Engvall *et al.* (2003) voerden in Zweden een studie uit naar de prevalentie van Campylobacter in gezonde huishonden. In deze studie waren 51 (56%) van de feces monsters positief voor Campylobacter, 76% (32/42) van de monsters van jonge honden (5-12 maanden) en 39% (19/49) van de monsters van oudere honden waren positief.

De prevalentie voor jonge honden is berekend door het gemiddelde te nemen van de prevalenties gedetecteerd door Hald *et al.*, Olsson Engvall *et al.*, Evans *et al.* en door Hald en Madsen. Voor oudere honden is de prevalentie berekend door het gemiddelde te nemen van de waarden gedetecteerd door Sandberg *et al.*, Evenas *et al.*, Olsson Engvall *et al.* en door Chattopadhyay *et al.* Vervolgens is het gemiddelde van deze twee waarden bepaald. De in de berekeningen mee te nemen prevalentiewaarde voor honden is 38,7%.

Prevalentie *Campylobacter* in katten

In het rapport van de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) ten aanzien van trends en bronnen voor zöonoseverwekkers in Nederland (Voedsel en Waren Autoriteit, 2004) is een prevalentie gegeven voor *Campylobacter* in katten van 3,4% (9/264). Echter, de monsters gebruikt in dit rapport zijn diagnostische monsters, dus vermoedelijk zijn is deze prevalentie niet representatief voor de gehele Nederlandse kattenpopulatie.

Sandberg *et al.* (2002) hebben in Noorwegen zowel katten als katten met diarree bemonsterd op de aanwezigheid van *Campylobacter*. Van de gezonde katten was 18% (54/301) *Campylobacter* positief, van de katten met diarree was 16% (5/31) positief voor *Campylobacter*.

Shen *et al.* (2001) hebben in de Verenigde Staten gedurende een periode van zes jaar 227 katten bemonsterd. Van deze monsters waren 47 (20,7%) monsters positief voor *Campylobacter*.

Tevens is in de Verenigde Staten door Hill *et al.* (2000) onderzoek gedaan naar het voorkomen van *Campylobacter jejuni* in katten. In deze studie werden 2 (1%) positieve dieren gevonden op basis van feces monsters van de in totaal 199 bemonsterde dieren.

Hald and Madsen, 1997) onderzochten rectale monsters van kittens in Denemarken op de aanwezigheid van *Campylobacter*. In 2 (4,8%) van de 42 kitten monsters werd *Campylobacter* aangetoond.

De prevalentie voor oudere katten is berekend door het gemiddelde te nemen van de prevalenties gedetecteerd door Sandberg *et al.*, door Shen *et al.* en door Hill *et al.* en bedraagt 13,2%. Vervolgens is het gemiddelde van deze twee waarden bepaald. De in de berekeningen mee te nemen prevalentiewaarde voor katten is 9,0 %.

Prevalentie *Escherichia coli* O157 in honden

In de studie van Beutin *et al.* (1993) werd in Duitsland verotoxine producerende *Escherichia coli* (VTEC) gedetecteerd in fecesmonsters van 3 van de 63 (4,8%) monsters afkomstig van honden. Dit betreft echter in geen van de monsters *E. coli* O157. Het ontbreken van prevalentiegegevens in de literatuur wordt gezien als een aanwijzing dat deze infectie zeldzaam is. Derhalve zal in de berekeningen de waarde van 0% worden gebruikt, ook al is infectie wel eens gevonden (Trevena *et al.*, 1996).

Prevalentie *Escherichia coli* O157 in katten

In de studie van Beutin *et al.* (1993) werd in Duitsland VTEC gedetecteerd in feces monsters van 9 van de 65 (13,8%) monsters afkomstig van katten. Dit betreft echter in geen van de monsters *E. coli* O157. Derhalve zal in de berekeningen de waarde van 0% worden gebruikt.

Prevalentie *Salmonella* in honden

In het rapport van de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) (Voedsel en Waren Autoriteit, 2004) ten aanzien van trends en bronnen voor zöonoseverwekkers in Nederland zijn prevalenties gegeven voor *Salmonella* in honden van 2,1% (10/473). Echter, de monsters

gebruikt in dit rapport zijn diagnostische monsters, dus vermoedelijk is deze prevalentie niet representatief voor de gehele Nederlandse hondenpopulatie.

Steinhauserova *et al.* (2000) onderzochten feces monsters van honden met diarree op de aanwezigheid van *Salmonella* spp. Drieëntwintig procent van de honden met diarree was positief voor Salmonella. Van de controle dieren zonder diarree werd Salmonella aangetroffen in feces monsters van 15% van de dieren. De dieren in de controlegroep waren zowel honden als katten.

Seepersadsingh *et al.* (2004) onderzochten feces monsters van honden zonder diarree in Trinidad op de aanwezigheid van *Salmonella* spp. Salmonella werd gedetecteerd in 50 (3,6%) van de 1391 onderzochte honden.

Hackett and Lappin (2003) onderzochten in Colorado honden met en zonder diarree op de aanwezigheid van darmpathogenen. Van de 71 honden met diarree werd in feces van 2 (2,8%) van de honden Salmonella gedetecteerd, van de 59 honden zonder diarree verschijnselen werd in de feces van 1 (1,7%) van de honden Salmonella gedetecteerd.

In de uiteindelijke berekeningen zal het gemiddelde van de prevalentie gedetecteerd door Seeperadsingh *et al.* en de prevalentie in honden zonder diarree verschijnselen gedetecteerd door Hackett en Lappin gebruikt worden. Deze gemiddelde prevalentie bedraagt 2,7%.

Prevalentie Salmonella in katten

In het rapport van de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) (Voedsel en Waren Autoriteit, 2004) ten aanzien van trends en bronnen voor zoonoseverwekkers in Nederland zijn prevalenties gegeven voor Salmonella in katten van 2,7% (7/264). Echter, de monsters gebruikt in dit rapport zijn diagnostische monsters, dus vermoedelijk is deze waarde niet representatief voor de gehele Nederlandse kattenpopulatie.

In de Verenigde Staten is door Hill *et al.* (2000) onderzoek gedaan naar het voorkomen van *Salmonella typhimurium* in katten. In deze studie werden 2 (1%) positieve dieren gevonden op basis van feces monsters van de in totaal 199 bemonsterde dieren.

Steinhauserova *et al.* (2000) onderzocht feces monsters van katten met diarree op de aanwezigheid van *Salmonella* spp. Achttien procent van de katten met diarree was positief voor Salmonella. Van de controle dieren zonder diarree werd Salmonella aangetroffen in feces monsters van 15% van de dieren. Deze controlegroep bestond echter uit zowel honden als katten.

Immerseel *et al.* (2004) namen rectale monsters in België van 278 gezonde huiskatten, van 58 dode voor autopsie aangeboden katten en 35 kittens (< vier maanden) in groepshuisvesting. In één van de 278 monsters van huiskatten werd Salmonella aangetroffen, in 5 (8,6%) van de monsters van dode katten werd Salmonella aangetroffen en in 18 (51,4%) van de monsters van de kittens in groepshuisvesting werd Salmonella aangetroffen.

In de berekeningen zal het gemiddelde van de prevalentiewaarden gedetecteerd door Hill *et al.* en Immerseel *et al.* voor respectievelijk oudere katten en kittens meegenomen worden in de berekeningen. Deze prevalentie bedraagt 26,4%.

Concentratie Campylobacter in feces van honden

Geen gegevens beschikbaar.

De uiteindelijke parameterwaarde is bepaald door de mediaan te bepalen van de parameterwaarden die zijn bepaald voor de diverse groepen kinderboerderijdieren; dit waren runderen, varkens, schapen, geiten en lama's, paarden, pony's en ezels, gevogelte en knaagdieren. De waarde staat weergegeven in Tabel 3.8.

Concentratie *Campylobacter* in feces van katten

Geen gegevens beschikbaar.

De uiteindelijke parameterwaarde is bepaald door de mediaan te bepalen van de parameterwaarden die zijn bepaald voor de diverse groepen kinderboerderijdieren; dit waren runderen, varkens, schapen, geiten en lama's, paarden, pony's en ezels, gevogelte en knaagdieren. De waarde staat weergegeven in Tabel 3.8.

Concentratie *E. coli* O157 in feces van honden

Geen gegevens beschikbaar.

De uiteindelijke parameterwaarde is bepaald door de mediaan te bepalen van de parameterwaarden die zijn bepaald voor de diverse groepen kinderboerderijdieren; dit waren runderen, varkens, schapen, geiten en lama's, paarden, pony's en ezels, gevogelte en knaagdieren. De waarde staat weergegeven in Tabel 3.8.

Concentratie *E. coli* O157 in feces van katten

Geen gegevens beschikbaar.

De uiteindelijke parameterwaarde is bepaald door de mediaan te bepalen van de parameterwaarde die zijn bepaald voor de diverse groepen kinderboerderijdieren; dit waren runderen, varkens, schapen, geiten en lama's, paarden, pony's en ezels, gevogelte en knaagdieren. De waarde staat weergegeven in Tabel 3.8.

Concentratie *Salmonella* spp. in feces van honden

Tanaka *et al.* (1976) onderzochten het voorkomen van *Salmonella* in feces en mucosa monsters van 100 gezonde honden in Japan. Concentraties *Salmonella* varieerden van 10^2 tot 10^5 organismen per gram feces. In deze studie werd echter alleen de range vermeld met daarbij de kanttekening dat de meeste honden een concentratie uitscheiden van 10^2 tot 10^4 . De uiteindelijke parameterwaarde is op basis van de gegevens van Tanaka *et al.* gesteld op 1×10^3 . Deze waarde staat weergegeven in Tabel 3.8.

Concentratie *Salmonella* spp. in feces van katten

Geen gegevens beschikbaar.

De uiteindelijke parameterwaarde is op basis van de gegevens van Tanaka *et al.* voor honden gesteld op 1×10^3 . Deze waarde staat weergegeven in Tabel 3.8.

Tabel 3.8. De uiteindelijke parameterwaarden voor de concentraties *Campylobacter*, *E. coli* O157 en *Salmonella* (10^3 kve/g) in feces van honden en katten.

	Honden	Katten
<i>Campylobacter</i>	4,3	4,3
<i>E. coli</i> O157	3,0	3,0
<i>Salmonella</i>	1,0	1,0

Prevalentie van *Campylobacter* spp. op de vacht of huid van honden

Geen gegevens beschikbaar.

Prevalentie van *Campylobacter* spp. op de vacht of huid van katten

Geen gegevens beschikbaar.

Prevalentie van *E. coli* O157 op de vacht of huid van honden

Geen gegevens beschikbaar.

Prevalentie van *E. coli* O157 op de vacht of huid van katten

Geen gegevens beschikbaar.

Prevalentie van *Salmonella* spp. op de vacht of huid van honden

Geen gegevens beschikbaar.

Prevalentie van *Salmonella* spp. op de vacht of huid van katten

Geen gegevens beschikbaar.

Aantal contacten

Zie ook 'aantal contacten' onder 'Kinderboerderijen'. In deze studie zijn de waarden uit Evers *et al.* (2004) gebruikt: voor kat 2 en 5 contacten pppd voor huishoudens met respectievelijk 1 en meer dan 1 katten en voor hond 3 en 7,5 contacten pppd voor huishoudens met respectievelijk 1 of meer dan 1 honden.

Kans op contact met feces

Voor deze studie is de waarde van 0,001 voor de kans op contact met feces indien contact uit Evers *et al.* (2004) gebruikt.

Fecesingestie

Voor deze studie is de waarde van 1 mg feces per feces-contact uit Evers *et al.* (2004) gebruikt.

3.5 Berekeningsmethoden en resultaten

Voor de kinderboerderij berekeningen wordt het volgende rekenschema gebruikt:

$$\begin{array}{r} \text{Fractie diersoort van de populatie} \\ \times \\ \text{Aantal contacten per persoon per dag in deze bedrijven} \\ \times \\ \text{Kans op contact met feces gegeven dat er contact is} \\ \times \\ \text{Aantal ingeslikte gram besmette feces per feces-contact} \\ \times \\ \text{Fractie van deze dieren die besmet is} \\ \times \\ \text{Aantal kve per gram besmette feces.} \end{array}$$

Dit geeft de blootstelling in aantal pathogenen per dag (= een kinderboerderijbezoek) door de betreffende diersoort, voor de blootgestelde populatie. De blootgestelde populatie omvat kinderen tot 10 jaar die een kinderboerderij bezoeken. De totale blootstelling volgt uit somming van het berekeningsresultaat over de diersoorten. De gemiddelde blootstelling voor de Nederlandse bevolking is de totale blootstelling vermenigvuldigt met de fractie die de blootgestelde populatie uitmaakt van de Nederlandse bevolking.

De herkomst van alle benodigde gegevens wordt gegeven in paragraaf 3.4. In Tabel 3.9 en 3.10 worden deze gegevens samengevat, terwijl in Tabel 3.11 de output van de berekeningen, de blootstelling, wordt gegeven. De waarde voor de Salmonellaconcentratie in feces van knaagdieren is erg hoog, maar deze speelt geen rol in de berekeningen omdat de prevalentie nul is. De waarde is het resultaat van hoge gemeten waarden (orde grootte 1E6 kve/g) en een correctie (zie paragraaf 3.4). Opvallend is ook de afwezigheid van Salmonella bij varkens, terwijl dit bij de surveillance van landbouwhuisdieren zo'n 30 % bedraagt (Bouwknegt *et al.*, 2003)). Mogelijk hangt dit samen met het feit dat het beperkte aantal varkens op een kinderboerderij voor een deel hangbuikzwijnen betreft, of dat het oudere dieren zijn. STEC O157 komt bij varkens juist vaker voor op de kinderboerderij dan op een boerenbedrijf, omdat er contact is met geiten en schapen (mond. med. B. Berends).

Tabel 3.9. Humane gegevens gebruikt voor de berekening van de blootstelling via kinderboerderijdieren.

Contact-frequentie persoon- dier	Kans op contact met feces indien contact	Ingestie van feces bij feces- contact	Blootgestelde populatie
aantal contacten pppd	kans (feces- contact contact)	g feces per feces-contact	fractie
20	0,01	0,003	7,8E-4

Tabel 3.10. Gegevens over de populatiefractie en de mate van besmetting met pathogenen voor een aantal soorten of categorieën kinderboerderijdieren.

	<i>Campylobacter</i> spp.			STEC O157		<i>Salmonella</i> spp.	
	Populatie diersoort	Preva- lentie	Concen- tratie in besmette feces	Preva- lentie	Concen- tratie in besmette feces	Preva- lentie	Concen- tratie in besmette feces
	fractie	fractie	kve/g	fractie	kve/g	fractie	kve/g
rund	0,069	0,11	37900	0,041	2600	0	190
varken	0,026	0,33	1100	0,018	9500	0	80
schaap/ geit/lama	0,68	0,10	2000	0,032	1600	0,013	90
paard/ pony/ezel	0,16	0,017	4300	0,009	3400	0,015	110
gevogelte	0,045	0,21	16100	0,01	3400	0,093	230
knaagdieren	0,019	0,07	4300	0	3400	0	2,2E9

Tabel 3.11. Blootstelling in aantal ingenomen pathogenen per persoon per dag (kve pppd) voor een aantal soorten of categorieën kinderboerderijdieren, voor de blootgestelde humane populatie en gemiddeld voor de totale Nederlandse humane populatie.

	<i>Campylobacter</i> spp.		STEC O157		<i>Salmonella</i> spp.	
	Blootgestelde populatie	Totale populatie	Blootgestelde populatie	Totale populatie	Blootgestelde populatie	Totale populatie
rund	1,8E-1	1,4E-4	4,4E-3	3,4E-6	0	0
varken	5,7E-3	4,5E-6	2,7E-3	2,1E-6	0	0
schaap/ geit/lama	8,4E-2	6,6E-5	2,1E-2	1,6E-5	4,8E-4	3,8E-7
paard/ pony/ezel	6,9E-3	5,4E-6	2,9E-3	2,3E-6	1,6E-4	1,2E-7
gevogelte	9,3E-2	7,3E-5	9,2E-4	7,2E-7	5,8E-4	4,5E-7
knaagdieren	3,5E-3	2,7E-6	0	0	0	0
Totaal	3,7E-1	2,9E-4	3,2E-2	2,5E-5	1,2E-3	9,5E-7

Het rekenschema voor honden en katten is als volgt:

$$\begin{aligned}
 & \text{Aantal contacten per persoon per dag in een huishouden met het huisdier (1 of >1 dieren)} \\
 & \quad \times \\
 & \quad \text{Kans op contact met feces gegeven dat er contact is} \\
 & \quad \quad \times \\
 & \quad \quad \text{Aantal ingeslikte gram besmette feces per feces-contact} \\
 & \quad \quad \quad \times \\
 & \quad \quad \quad \text{Fractie van het huisdier dat besmet is} \\
 & \quad \quad \quad \quad \times \\
 & \quad \quad \quad \quad \text{Aantal kve per gram besmette feces.}
 \end{aligned}$$

Er wordt onderscheid gemaakt tussen huishoudens met één of meer dan één van het betreffende huisdier, waarbij voor de laatste categorie geschat wordt dat 2,5 het gemiddeld aantal huisdieren is. Voor elk van de categorieën is het resultaat weer de blootstelling in aantal pathogenen per dag voor de blootgestelde populatie, waarbij de blootgestelde populatie (personen in) huishoudens betreft die één of meer dan één van het betreffende huisdier hebben. De gemiddelde blootstelling in huishoudens met het betreffende huisdier wordt verkregen door het gemiddelde te nemen over de berekende blootstellingen voor de betreffende categorieën huishoudens, gewogen naar de populatie fractie. De gemiddelde blootstelling voor de Nederlandse bevolking, zowel per categorie als per huisdier totaal, is de blootstelling van de blootgestelde populatie vermenigvuldigd met de fractie die de blootgestelde populatie uitmaakt van de Nederlandse bevolking.

De herkomst van alle benodigde gegevens wordt gegeven in paragraaf 3.4. In Tabel 3.12 en 3.13 worden deze gegevens samengevat, terwijl in Tabel 3.14 de output van de berekeningen, de blootstelling, wordt gegeven.

Tabel 3.12. Humane gegevens gebruikt voor de berekening van de blootstelling via honden en katten.

Categorie huishouden	Contact-frequentie persoon-dier	Kans op contact met feces indien contact	Ingestie van feces bij feces-contact	Blootgestelde populatie
	aantal contacten pppd	kans (feces-contact contact)	g feces per feces-contact	fractie
1 kat	2			0,21
>1 kat	5	0,001	0,001	0,10
1 hond	3			0,19
>1 hond	7,5			0,022

Tabel 3.13. Gegevens over de mate van besmetting met pathogenen voor honden en katten.

	<i>Campylobacter</i> spp.		STEC O157		<i>Salmonella</i> spp.	
	Prevalentie	Concentratie in besmette feces	Prevalentie	Concentratie in besmette feces	Prevalentie	Concentratie in besmette feces
	fractie	kve/g	fractie	kve/g	fractie	kve/g
kat	0,09	4300	0	3000	0,26	1000
hond	0,39		0		0,027	

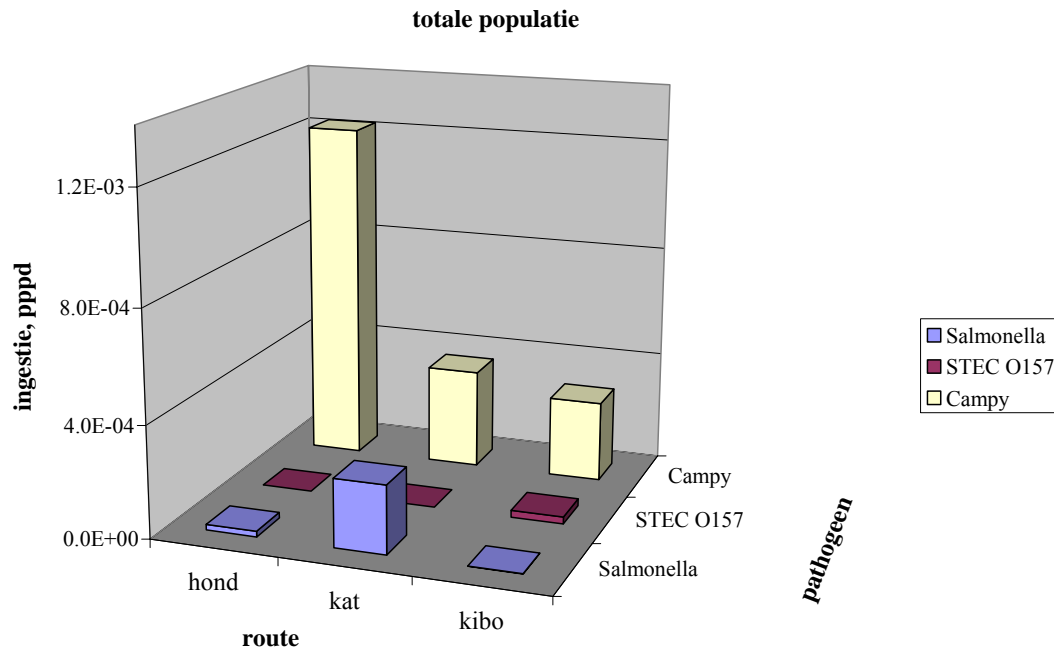
Tabel 3.14. Blootstelling in aantal ingenomen pathogenen per persoon per dag (kve pppd) voor honden en katten, gemiddeld voor de blootgestelde humane populaties en voor de totale Nederlandse humane populatie.

Categorie huishouden	<i>Campylobacter</i> spp.		STEC O157		<i>Salmonella</i> spp.	
	Blootgestelde populatie	Totale populatie	Blootgestelde populatie	Totale populatie	Blootgestelde populatie	Totale populatie
1 kat	7.7E-04	1.6E-04	0	0	5.3E-04	1.1E-04
>1 kat	1.9E-03	1.9E-04	0	0	1.3E-03	1.3E-04
kat totaal	1.1E-03	3.6E-04	0	0	7.8E-04	2.4E-04
1 hond	5.0E-03	9.5E-04	0	0	8.1E-05	1.5E-05
>1 hond	1.2E-02	2.7E-04	0	0	2.0E-04	4.5E-06
hond totaal	5.8E-03	1.2E-03	0	0	9.4E-05	2.0E-05

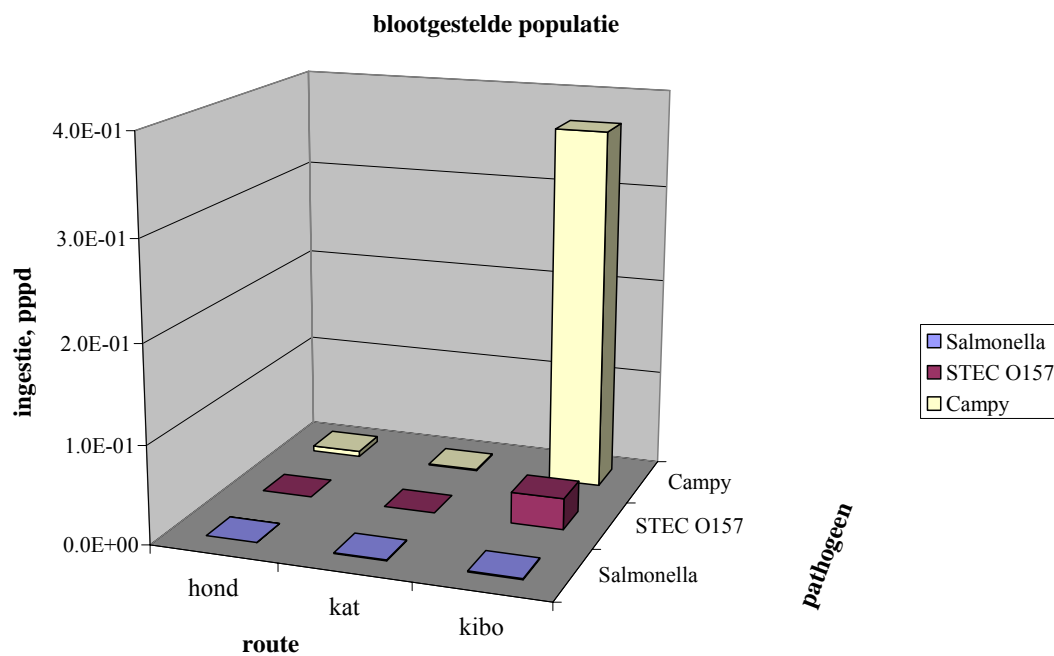
De blootstellingsresultaten worden ook weergegeven in Figuur 3.1 en 3.2, respectievelijk voor de totale Nederlandse humane populatie en voor de blootgestelde populatie. Omdat de gemiddelde blootstelling van de totale populatie beter vergelijkbaar is tussen routes, en omdat uit paragraaf 3.3.2 blijkt dat de fout die hiermee gemaakt wordt ten opzichte van analyses met de blootgestelde populatie als uitgangspunt waarschijnlijk beperkt is, richten we ons in eerste instantie op de blootstelling van de totale populatie (Figuur 3.1). Binnen pathogenen tussen routes valt bij *Campylobacter* de hoge blootstelling via de hond op; bij STEC O157 en *Salmonella* is de blootstelling via de kinderboerderij respectievelijk de kat wat hoger dan via de andere routes. Binnen de kinderboerderij wordt de helft van de *Campylobacter* blootstelling door het rund veroorzaakt, 2/3 van de STEC O157 blootstelling door schaap/geit/lama, en een kleine 90% van de *Salmonella* blootstelling door schaap/geit/lama en gevogelte (Tabel 3.11).

Binnen routes tussen pathogenen steekt de blootstelling aan *Campylobacter* bij de kinderboerderij en met name bij de hond boven de andere pathogenen uit; bij de kat valt de lage blootstelling aan STEC O157 op. Binnen de kinderboerderij is de volgorde qua blootstelling voor alle dieren *Campylobacter* > STEC O157 > *Salmonella*; bij rund, gevogelte en knaagdieren is het verschil tussen *Campylobacter* en de anderen groot. Blootstelling aan *Salmonella* is voor alle routes met uitzondering van gevogelte aanzienlijk kleiner of nul. Over alle negen pathogeen-route combinaties bezien is het beeld dat *Campylobacter*-hond boven de rest uitsteekt, terwijl STEC O157 voor alle routes en *Salmonella* voor hond en kinderboerderij ten opzichte van de rest een aanzienlijk lagere blootstelling geven. De overige routes (*Salmonella*-kat, *Campylobacter*-kat en *Campylobacter*-kinderboerderij) geven een intermediaire blootstelling.

De blootstelling binnen blootgestelde populaties geeft een geheel ander beeld (Figuur 3.2), wat veroorzaakt wordt doordat er een groot verschil is in blootgestelde populatie fractie tussen de kinderboerderij enerzijds ($7,8E-4$) en kat en hond anderzijds (0,31 en 0,21). Nu steekt de combinatie *Campylobacter*-kinderboerderij ver boven de rest uit en is verder alleen nog de combinatie STEC O157-kinderboerderij noemenswaardig. Zo is het risico van hondenbezit in termen van *Campylobacter* niet groot, echter omdat zoveel mensen een hond hebben wordt dit over de gehele Nederlandse populatie gezien een dominante blootstellingsroute. Omgekeerd is de blootstelling aan *Campylobacter* bij kinderboerderijbezoek relatief hoog, maar omdat maar een klein deel van de Nederlandse populatie op een dag een kinderboerderij bezoekt, is het risico op populatieniveau relatief gezien modaal.



Figuur 3.1. Gemiddelde blootstelling voor de totale humane Nederlandse populatie voor de verschillende routes en pathogenen.



Figuur 3.2. Gemiddelde blootstelling voor de blootgestelde humane Nederlandse populatie voor de verschillende routes en pathogenen.

3.6 Discussie

De blootstelling aan *Campylobacter* is in deze studie vastgesteld op $2,9E-4$, $3,6E-4$ en $1,2E-3$ pppd voor respectievelijk kinderboerderij, kat en hond. In Evers *et al.* (2004) waren deze waarden $4,8E-2$, $2,2E-4$ en $1,5E-3$. De verschillen voor hond en kat zijn beperkt en worden veroorzaakt door andere parameterwaarden: in de huidige studie zijn de prevalenties hoger en de concentraties lager ingeschat en er zijn kleine verschillen in humane populatiefracties. De blootstelling voor kinderboerderij is in de huidige studie een stuk lager. Een belangrijk verschil in berekeningswijze is dat er nu niet met gemiddelde prevalenties en concentraties voor alle dieren wordt gewerkt, maar dat deze zijn uitgesplitst in een aantal soorten/categorieën. Hierdoor gaan de populatiefracties van deze soorten een rol spelen in het eindresultaat. Wat betreft parameterwaarden zijn de prevalentiewaarden veelal hoger dan de 9,5 % die voorheen werd aangehouden, de geschatte concentratiewaarden zijn veel lager dan $2,81E5$ kve/g en ook de bezoekersaantallen zijn wat lager ingeschat.

Overigens kan niet direct de conclusie getrokken worden dat de kinderboerderij veel lager ingeschat moet worden in de rangorde van transmissieroutes uit Evers *et al.* (2004). Hierover zou de extra inspanning met name wat betreft het verzamelen van literatuurgegevens ook geleverd moeten worden voor de overige transmissieroutes uit Evers *et al.* (2004). Daarnaast is het zo dat de blootstellingsberekening voor de kinderboerderij (en voor de overige direct contact routes) zich geheel concentreert op de route via het aanraken van de dieren, terwijl het heel goed mogelijk is dat transmissie via allerlei andere indirecte milieurotes (bijvoorbeeld aanraken van het hek, feces aan schoenen, consumeren van voedsel, aerosolen, stof, etcetera) een belangrijke rol speelt. Wat dit laatste betreft zou ook gedacht kunnen worden aan berekeningen waarbij de exacte transmissieroute geen rol speelt, slechts het bezoek aan een locatie bepaalt de blootstelling. Deze benadering wordt bijvoorbeeld gevolgd voor de bepaling van de inname van grond bij bezoek aan een kinderdagverblijf of een camping (van Wijnen *et al.*, 1990). Deze benadering heeft als belangrijk nadeel dat het vaststellen van specifieke interventie maatregelen niet mogelijk is, aangezien de transmissieroutes niet gespecificeerd worden. Mogelijk is een combinatie van de twee methoden de oplossing.

De rekenkundige verwerking van de (vaak heel beperkte) concentratiegegevens dient nog theoretisch nader uitgewerkt en bediscussieerd te worden. Het gaat er hierbij met name om of met rekenkundige of geometrische gemiddeldes of nog anders, met verdelingen gewerkt zou moeten worden. Complicerend hierbij is dat vaak van de literatuurgegevens al niet duidelijk is hoe ze rekenkundig verwerkt zijn. Nagedacht moet worden over hoe concentratiegegevens uit de literatuur het beste verwerkt kunnen worden, hoe verschillende concentratiegegevens het beste gecombineerd kunnen worden, en hoe het effect van inactivatie het beste ingebracht kan worden. In paragraaf 3.4 is een vergelijking gemaakt tussen berekeningsmethoden en de verschillen lijken in het licht van alle onzekerheden beperkt te zijn.

De blootstellingsberekeningen zijn in dit rapport uitgevoerd zonder de aspecten van onzekerheid en variabiliteit mee te nemen. Zoals in Evers *et al.* (2004) is aangegeven is de daar toegepaste methodiek van onzekerheidsberekening niet zo bevredigend en wordt een nadere uitwerking van onzekerheden in een objectief theoretisch raamwerk aanbevolen. Deze uitwerking heeft tot op heden niet plaatsgevonden, en daarom is er de voorkeur aan gegeven om geen onzekerheid aan te geven. De orde van grootte van onzekerheden zal vergelijkbaar zijn met die in Evers *et al.* (2004). Er is in tegenstelling tot Evers *et al.* (2004) wel aandacht gegeven aan een uitwerking van het aspect variabiliteit (zie paragraaf 3.3.2). Implementatie van de resultaten hiervan in de modelberekeningen moet echter nog plaatsvinden, bovendien lijkt verder denkwerk en onderlinge discussie nog aan de orde.

Het uitbreiden van de modellering, leidend tot een vorm die dichter bij de werkelijke wereld staat en meer mogelijkheden biedt tot het inschatten van het effect van specifieke maatregelen, is verleidelijk. Zoals eerder aangegeven is dit eigenlijk niet mogelijk en zinvol vanwege de beperkte gegevensbeschikbaarheid. Zoals in paragraaf 3.3.3 reeds is aangegeven kan bij modelleringsuitbreiding gedacht worden aan extra specifieke transmissieroutes en een opsplitsing naar typen locaties, naar diersoort en naar mensgroepen. Er kan ook gedacht worden aan seizoensafhankelijkheid, bijvoorbeeld van de mate van besmetting bij de dieren, en bij kinderboerderijen ook van bezoekersaantallen, met wellicht een interactie tussen deze twee factoren met belangrijke gevolgen voor de uiteindelijke blootstelling. Er kunnen ook dynamische aspecten ingebracht worden, als de spreiding van infectie met een pathogeen binnen een groep dieren, en het verschijnsel van intermitterende uitscheiding van pathogenen door de dieren. Bij al deze modeluitbreidingen moet men zich afvragen of ze een bijdrage leveren aan een verbetering van de blootstellingsschatting en/of de mogelijkheden voor het inschatten van de effecten van maatregelen verbeteren.

De parameters met betrekking tot de intensiteit van blootstelling (contactfrequentie persoon-dier, kans op contact met feces indien contact, ingestie van feces bij feces-contact) vormen de belangrijkste beperkende factor bij het vaststellen van de blootstelling. Daarom is het verzamelen van gegevens nu de beste manier om voortgang te boeken op dit gebied. Voor het bepalen van de contactfrequentie kan gedacht worden aan observationeel onderzoek op kinderboerderijen. Het gaat hier om eenvoudige maar belangrijke waarnemingen als: hoe vaak worden dieren, hekken etcetera aangeraakt, hoe vaak worden handen gewassen, worden er ter plekke consumpties verkocht en/of geconsumeerd. Voor het bepalen van overdrachtkansen zouden metingen verricht kunnen worden van de overdracht van indicatorbacteriën van de vacht van dieren op handen en van handen op mond. Het belang van aaien van dieren voor de overdracht van pathogenen dient ook nog bevestigd te worden door metingen van pathogenen op de vacht van dieren te verrichten. De in de literatuur beschikbare gegevens hierover zijn nog beperkt. Rusin *et al.* (2002) geeft de overdrachtsefficiënties van enkele micro-organismen voor variabele zaken als theedoek, hamburger en telefoon naar handen en van handen naar mond. In paragraaf 3.4 wordt de beschikbare informatie over prevalenties op de vacht van dieren gegeven. Informatie over aantallen werd niet gevonden.

4. Vergelijking tussen epidemiologie en blootstellingsschatting

Het is bijzonder interessant om de resultaten van de epidemiologie en blootstellingsschattingen met elkaar te vergelijken. De waarde hiervan is echter beperkt, enerzijds omdat vanuit de epidemiologie nog veel onduidelijk of onbekend is, anderzijds omdat vanuit de blootstelling de schattingen erg onzeker zijn. Voor deze vergelijking kunnen Figuur 3.1 (gemiddelde blootstelling) en paragraaf 2.5 (conclusies vanuit de epidemiologie) naast elkaar gelegd worden, deze zijn samengevat in onderstaande Tabellen 4.1 en 4.2. Eerst zullen binnen pathogenen de verschillende transmissieroutes naast elkaar gelegd worden. De resultaten vertonen overeenkomsten en verschillen. Voor *Campylobacter* komt de hoge blootstelling bij honden ten opzichte van katten niet tot uiting in een hogere PAR, en ondanks dat de blootstelling via kinderboerderij weinig verschilt van die via katten, zijn er geen epidemiologische studies over de eerstgenoemde gevonden. Voor STEC O157 komen de benaderingen redelijk overeen: alleen voor de kinderboerderij is er sprake van blootstelling en dat is ook de enige route waar studies met bewezen overdracht beschikbaar zijn. Bij de hond is sprake van epidemiologisch onvoldoende bewezen overdracht en daar zou een blootstelling groter dan 0 bij verwacht kunnen worden. Voor *Salmonella* lijken de resultaten in ieder geval niet met elkaar in tegenspraak: via de kinderboerderij is de geschatte blootstelling het laagst en zijn ook geen epidemiologische studies gevonden; voor hond en kat is de overdracht onvoldoende bewezen.

Tabel 4.1. Samenvatting van de epidemiologische gegevens vanuit hoofdstuk 2. Alleen voor hond/kat-Campylobacter zijn case-control studies gevonden, voor andere pathogeen-route combinaties slechts beschrijvingen van casussen en outbreaks. Voor deze combinaties betekent -: geen studies gevonden; ?: wel studies gevonden, maar overdracht onvoldoende bewezen. +: studies gevonden met bewezen overdracht.

	Hond	Kat	Kibo
<i>Campylobacter</i>	PAR = 3-6%	PAR = 4-7%	-
STEC O157	?	-	+
<i>Salmonella</i>	?	?	-

Tabel 4.2. Samenvatting van de blootstellingsschattingen vanuit hoofdstuk 3. Gemiddelde blootstellingsschattingen voor de totale humane Nederlandse populatie, in aantal pathogenen per persoon per dag.

	Hond	Kat	Kibo
Campylobacter	$1,2 \times 10^{-3}$	$3,6 \times 10^{-4}$	$2,9 \times 10^{-4}$
STEC O157	0	0	$2,5 \times 10^{-5}$
Salmonella	$2,0 \times 10^{-5}$	$2,4 \times 10^{-4}$	$9,5 \times 10^{-7}$

Voor een vergelijking binnen transmissieroutes tussen pathogenen moet rekening gehouden worden met verschillen in infectiviteit tussen de pathogenen. Bijvoorbeeld, de verhouding tussen blootstelling aan Salmonella en Campylobacter via honden is hoogstwaarschijnlijk anders dan de verhouding tussen Salmonella- en Campylobacter cases via honden, en dat is waar de epidemiologie naar kijkt. Om de kloof tussen blootstelling en epidemiologische gegevens enigszins te overbruggen, zijn gegevens gezocht over de dosis-respons relatie voor de drie pathogenen. De ID50-waarde (de dosis waarbij de helft van de populatie geïnfecteerd raakt) is hier gebruikt voor de vergelijking. Het resultaat is weergegeven in Tabel 4.3. De ID50-waarden voor STEC O157 zijn berekend met $ID50 = (\ln 2)/r$ (Teunis *et al.*, 1996), waarbij r de parameter van de exponentiële dosis-respons relatie is. Het blijkt dat de infectiviteit van hoog naar laag STEC O157 > Campylobacter > Salmonella is, waarbij grofweg de ID50-waarden van Campylobacter en Salmonella respectievelijk 10x en 1000x hoger zijn dan van STEC O157.

Tabel 4.3. ID50-waarden voor de drie pathogenen. Bij Salmonella betreft de hoge waarde tussen haakjes één serotype, en *S. enteritidis* maakt geen deel uit van de onderzochte set serotypen.

Pathogeen	ID50-waarde	Referentie
<i>Campylobacter jejuni</i> A3249	897	Teunis PFM <i>et al.</i> (1996)
STEC O157	75 (kind), 136 (volwassene)	Nauta <i>et al.</i> (2001)
Salmonella, diverse serotypen	$3,5 \times 10^4$ - $3,2 \times 10^6$ (- $2,0 \times 10^9$)	Teunis PFM <i>et al.</i> (1996)

Indien nu de pathogenen vergeleken worden voor de transmissieroute hond, met Tabellen 4.1-4.3, dan blijkt blootstellingsschatting + dosis respons redelijk overeen te komen met de epidemiologische resultaten, al zou niet verwacht worden dat overdracht van STEC O157 epidemiologisch ter discussie staat. Bij de transmissieroute kat komen de benaderingen goed overeen: op basis van blootstelling + dosis respons wordt qua aantal ziektegevallen STEC O157 < Salmonella < Campylobacter verwacht en epidemiologisch vinden we respectievelijk geen studies, overdracht onvoldoende bewezen en een significante PAR. Bij de kinderboerderij is de lage ID50-waarde van STEC O157 nodig om te verklaren waarom

deze pathogeen zo duidelijk naar voren komt in de epidemiologische literatuur. Het is niet te beoordelen of het verschil in infectiviteit tussen Campylobacter en STEC O157 voldoende verklaring is voor de afwezigheid van Campylobacter in de epidemiologische literatuur met betrekking tot de kinderboerderij, terwijl de geschatte blootstelling het hoogste is van de drie pathogenen.

Samenvattend kan gesteld worden dat er een tweetal onbegrepen verschillen zijn tussen blootstellingsschatting en epidemiologie, namelijk wanneer transmissieroutes vergeleken wordt binnen de pathogeen Campylobacter en wanneer pathogenen vergeleken worden binnen de transmissieroute kinderboerderij.

5. Integratie epidemiologie en blootstellingsschatting

5.1 Inleiding

De blootstellingsberekening leidt tot een bepaalde waarde voor blootstelling (in termen van inname van aantallen campylobacter per persoon per dag). Echter, om aan te kunnen geven hoe relevant deze blootstellingsroute is, zou deze waarde in een referentiekader (bijvoorbeeld van aantal ziektegevallen) geplaatst moeten worden. In Evers *et al.* (2004) is dit gedaan door alle blootstellingsroutes naast elkaar te zetten. In het kader van deze studie is het niet haalbaar om alle routes in verbeterde vorm nogmaals door te rekenen, slechts een beperkt aantal pathogeen/route combinaties werd beter bekeken. Gegeven deze beperking, lijkt het zinvol om de blootstellingsschattingen voor transmissieroutes te vertalen in een OR- of PAR-achtige grootheid om een idee te krijgen van het belang voor de volksgezondheid.

Deze opties hebben bovendien als voordeel dat er betere interactie/communicatie tussen de werkvelden van risk assessment en epidemiologie mogelijk wordt. Zo werd in Nauta MJ *et al.* (2005) al eerder geprobeerd om Campylobacter blootstellingsschattingen vanuit Evers *et al.* (2004) en epidemiologische resultaten vanuit Doorduyn *et al.* (a,b) met elkaar te vergelijken, maar de outputs van deze analyses, het gemiddeld aantal ingenomen campylobacters per persoon per dag enerzijds en OR en PAR anderzijds, zijn niet eenvoudig met elkaar te vergelijken, zodat een dergelijke vergelijking niet anders dan globaal kan zijn.

5.2 Basistheorie

Epidemiologische maten

Er zijn drie typen studies te onderscheiden:

- Cross-sectional studies: een aantal mensen wordt op hetzelfde moment getest op ziekte en blootstelling.
- Case-control studies: een aantal zieke en gezonde mensen wordt gekozen en hiervan wordt bepaald of ze blootgesteld zijn.
- Cohort studies: een blootgestelde en een niet-blootgestelde groep wordt gevolgd in de tijd met betrekking tot het optreden van ziekte, retrospectief of prospectief.

Een drietal maten voor associatie zijn gebruikelijk, die als volgt gerelateerd zijn aan de studietypen:

Tabel 5.1. Maten voor associatie en studietypen. + = toegestaan, - = niet toegestaan.

	Prevalentie ratio (PR)	Cumulatieve incidentie ratio (CIR) en relative risk (RR)	Odds ratio (OR)
Cross-sectional studie	+	-	+
Case-control studie	-	-	+
Cohort studie	-	+	+

De associatiematen kunnen aan de hand van de volgende tabel gedefinieerd worden:

Tabel 5.2. Waargenomen aantallen in termen van ziekte en blootstelling.

		Ziekte		Totaal
		+	-	
Blootstelling	+	A	B	A+B
	-	C	D	C+D
Totaal		A+C	B+D	N

De definities zijn als volgt:

$$PR = CIR = RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

$$OR_{exp} = \frac{\frac{A}{B}}{\frac{C}{D}} = \frac{A \times D}{B \times C} = \frac{A}{C} = OR_{dis}$$

Bij zeldzame ziektes is A klein ten opzichte van B en C klein ten opzichte van D. In dat geval is de OR (odds ratio) een benadering van de RR (relative risk).

In de epidemiologie wordt meestal gewerkt met het logistische model (Figuur 5.1). Dit betekent dat het risico (OR, RR) multiplicatief is. Voor de kans op ziek (P_{ziek}) geldt:

$$P_{ziek} = \frac{1}{1 + e^{-lin.pred.}}$$

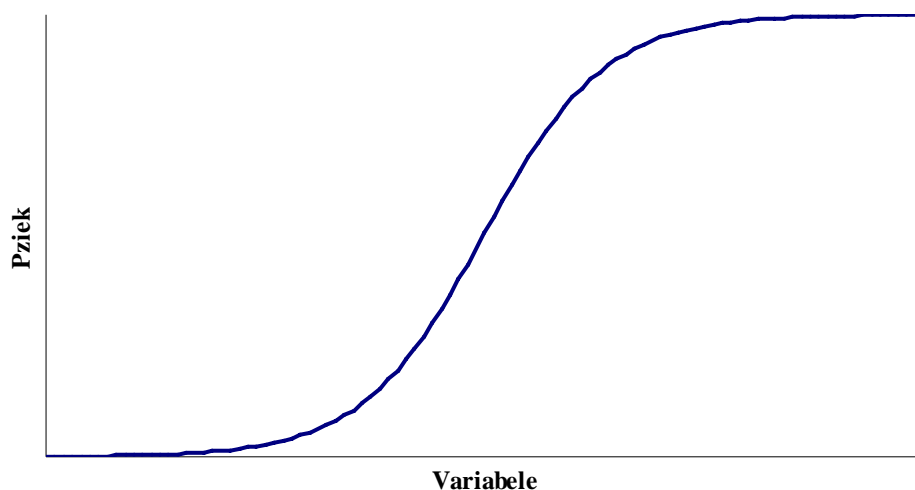
waarbij voor de lineaire predictor ($lin.pred.$) geldt, bijvoorbeeld in het geval van blootstelling via kip en hond:

$lin.pred. = a + \beta_1 kip + \beta_2 hond$, met β gelijk aan de log OR.

Onderstaande tabel geeft een voorbeeld van multiplicatieve RR's.

Tabel 5.3. Een voorbeeld van multiplicatieve RR-waarden.

		RR factor 2	
		-	+
RR factor 1	-	1	4
	+	3	12



Figuur 5.1. Kans op ziekte als functie van een variabele volgens het logistische model.

De dosis-respons relatie

In eerste instantie wordt voor de dosis respons relatie gebruik gemaakt van een benadering van het Beta-Poisson model gefit op de bekende data van Black R *et al.* (1988), zoals beschreven in Teunis PFM *et al.* (1996). Dit model is:

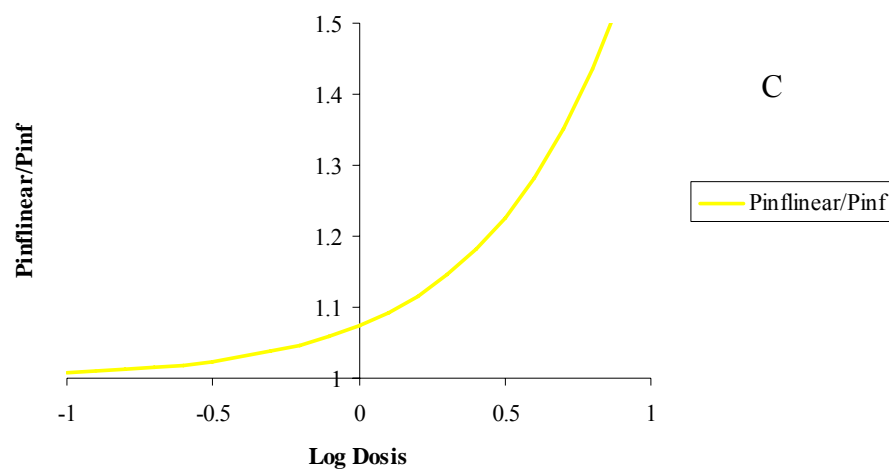
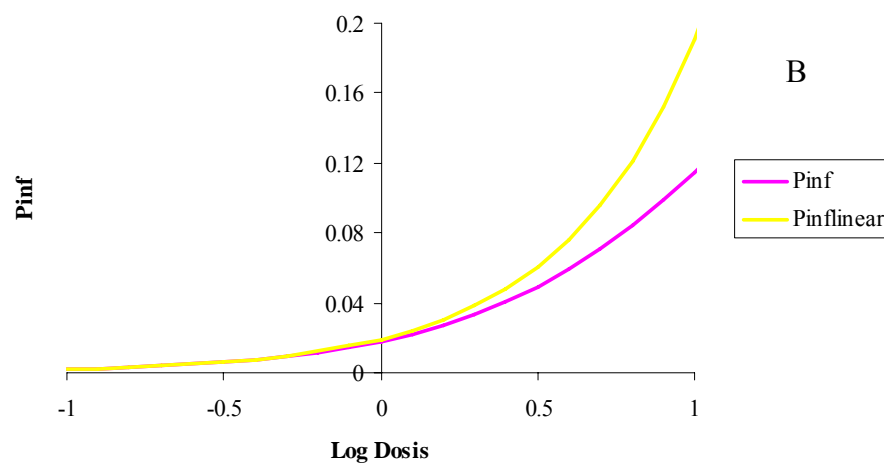
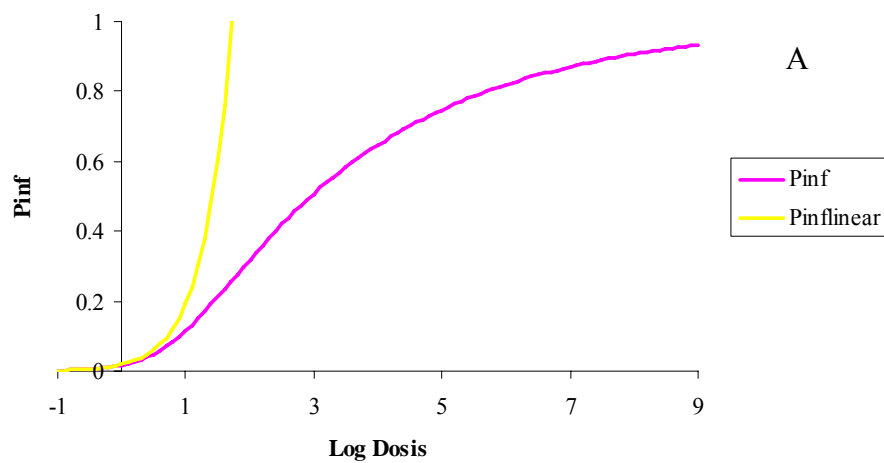
$$P_{\text{inf}} = 1 - \left(1 + \frac{\mu}{\beta}\right)^{-\alpha}$$

met P_{inf} de kans op infectie, μ = de dosis en parameters $\alpha = 0,145$ en $\beta = 7,589$. Bij lage dosis kan het Beta-Poisson model lineair benaderd worden met:

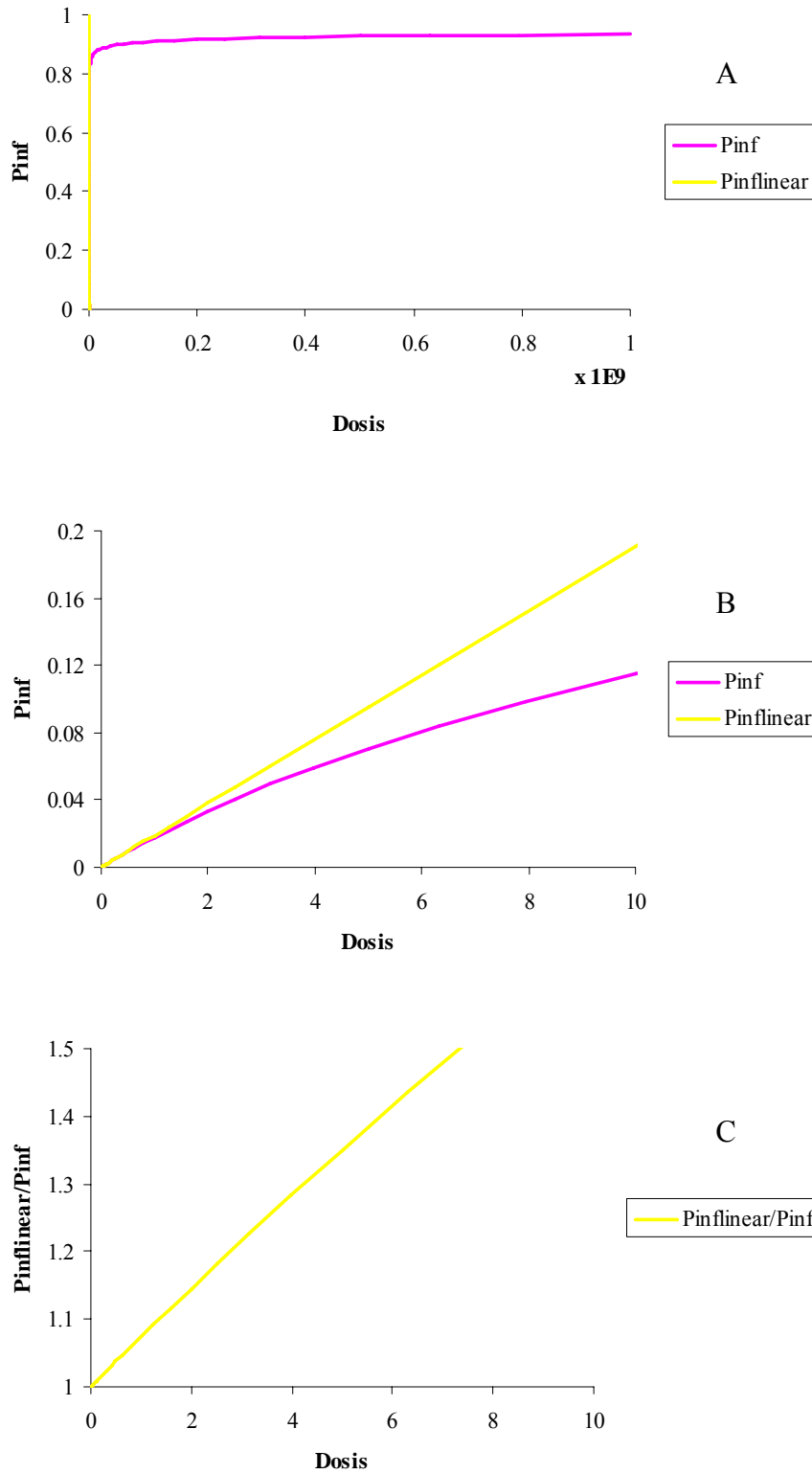
$$P_{\text{inf}} = \frac{\alpha}{\beta} \mu$$

In Figuur 5.2 en 5.3 is de dosisrespons relatie op verschillende manieren weergegeven, met de dosis op logaritmische of lineaire schaal en voor verschillende ranges. Daarbij zijn beide

bovenstaande modellen en hun quotiënt weergegeven. Uit de figuren blijkt dat de lineaire benadering al bij vrij lage doses duidelijk gaat afwijken van het Beta-Poisson uitgangsmodel. Dit betekent dat het quotiënt van 2 geschatte blootstellingen niet zonder meer gelijk gesteld kan worden aan het quotiënt van de 2 bijbehorende infectiekansen, zijnde analoog (of gelijk) aan een PR (prevalentie ratio). De dosis-respons relatie dient dus veelal meegenomen te worden in de berekeningen. Als bovengrens zou een gemiddelde dosis van 1 aangehouden kunnen worden; dan blijft de afwijking in P_{inf} kleiner dan 10 % (zie Figuur 5.2C en 5.3C). Voor de kans op ziekte gegeven infectie wordt voor *Campylobacter* een waarde van 1/3 aangenomen (Havelaar *et al.* (2000).



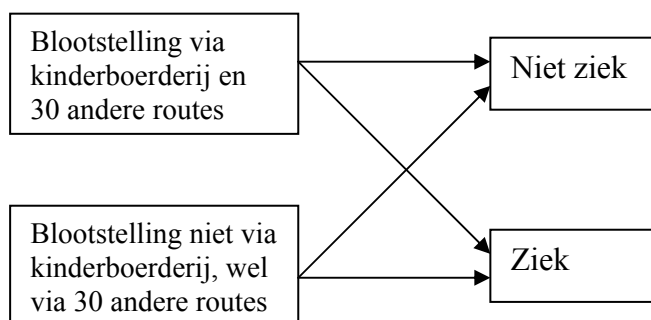
Figuur 5.2. Dosis-respons relatie voor *Campylobacter*. Dosis op logschaal. P_{inf} is het Beta Poisson model, $P_{inflinear}$ de lineaire benadering daarvan. Figuur 5.2A en 5.2B verschillen in de range van de X-as; Figuur 5.2C geeft het quotiënt van de twee modellen.



Figuur 5.3. Dosis-respons relatie voor *Campylobacter*. Dosis op lineaire schaal. P_{inf} is het Beta Poisson model, $P_{inflinear}$ de lineaire benadering daarvan. Figuur 5.3A en 5.3B verschillen in de range van de X-as; Figuur 5.3C geeft het quotiënt van de twee modellen.

Epidemiologie en blootstelling

In de epidemiologie wordt bij de berekening van de OR zieken en controles uitgesplitst in diegenen die (bijvoorbeeld) wel of niet op een kinderboerderij zijn geweest. In patiëntcontrole onderzoek gaat dit ‘terug’ in de keten: aan zieken en controles wordt gevraagd of ze bijvoorbeeld bij een kinderboerderij zijn geweest. Dit is een onderzoekopzet die ook geschikt is voor zeldzamere ziekten. Bij cohort onderzoek wordt ‘vooruit’ in de keten gekeken. Een berekening van PR en OR vanuit de blootstellingsbenadering kan door de blootstelling, bijvoorbeeld door kinderboerderijbezoek, te zien als een hogere blootstelling dan bij mensen die niet op een kinderboerderij zijn geweest maar zich verder gemiddeld gedragen (dus wel blootgesteld zijn via allerlei andere routes) (Zie Figuur 5.4). De blootstelling invullen in de dosis-respons relatie geeft verschillende kansen op ziek voor kinderboerderij- en niet-kinderboerderij bezoekers. Het quotiënt hiervan is vergelijkbaar met de PR.



Figuur 5.4. Relatie blootstelling en ziekte, uitgaande van de 31 blootstellingsroutes uit Evers et al. (2004).

5.3 Berekening van PR en OR vanuit de blootstellingsschatting

Inleiding

In het onderstaande wordt een maat die analoog is aan de multivariate OR berekend vanuit de blootstelling. ‘Blootstelling +’ (zie Tabel 5.2) betekent namelijk: ‘blootstelling aan alle andere routes + kinderboerderij’ = ‘blootstelling aan alle routes’ en ‘blootstelling –’ betekent: ‘blootstelling aan alle andere routes’. Bij univariate ORs kunnen allerlei andere factoren verstoring werken: kinderboerderijbezoekers kunnen vaker kip eten waardoor de ‘andere blootstellingsroutes’ niet gelijk vertegenwoordigd zijn in de ‘blootstelling +’ en de ‘blootstelling –’ categorieën.

Één kinderboerderijbezoek

PR met lineaire dosisrespons voor één kinderboerderijbezoek

De PR kan gelijkgesteld worden aan het quotiënt van de kans op ziekte als een kinderboerderij wordt bezocht en de kans op ziekte als dat niet het geval is. Volgens Evers *et al.* (2004) is het aantal ingeslikte campylobacters per kinderboerderijbezoek gelijk aan 0,095 (Campylobacter prevalentie bij kinderboerderijdieren) x 20 (aantal contacten mens-dier pppd) x 0,01 (kans op contact met feces indien contact) x 0,003 (g feces ingenomen per feces-contact) x 2,81 x 10⁵ (Campylobacter concentratie in kve/g in besmette feces) = 16,0. De gemiddelde Campylobacter inname op een dag is gelijk aan 0,135 pppd. Hiervoor geldt: 0,135 (totale inname) = 0,048 (inname door kinderboerderijbezoek) + 0,087 (inname door overige routes). Deze 0,048 is het product van 0,003 (de fractie van de Nederlandse populatie die op een dag op een kinderboerderij aanwezig is) en bovengenoemde 16,0. Kortom, de inname van een persoon die geen kinderboerderij bezoekt is gelijk aan 0,087. De inname van een persoon die een kinderboerderij bezoekt is gelijk aan 16,087. Het quotiënt van deze getallen is, uitgaande van een lineaire dosis-respons relatie, een schatting voor de PR:

$$PR_{linDR} = \frac{16,087}{0,087} = 184,9$$

PR met BetaPoisson dosisrespons voor één kinderboerderijbezoek

Indien bovengenoemde innames worden ingevuld in het Beta Poisson model levert dit kansen van infectie op die gelijk zijn aan 0,152 en 0,00165. Deze kansen gedeeld door 3 geven de kansen op ziekte. Dus dan:

$$PR_{BPDR} = \frac{0,0507}{0,000551} = 92,1$$

OR met BetaPoisson dosisrespons voor één kinderboerderijbezoek

Voor een berekening van de OR kunnen we gebruik maken van (zie Tabel 5.2):

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C} = \frac{\frac{A}{A+B} \times \frac{D}{C+D}}{\frac{B}{A+B} \times \frac{C}{C+D}}$$

De kans op ziekte bij kinderboerderij blootstelling ($A/(A+B)$) en de kans op ziekte zonder kinderboerderij blootstelling ($C/(C+D)$) werden hierboven al berekend. De rest is eenvoudig te berekenen: $B/(A+B) = 1 - A/(A+B)$ en $D/(C+D) = 1 - C/(C+D)$. Dit levert:

$$OR_{BPDR} = \frac{0,0507 \times (1 - 0,000551)}{(1 - 0,0507) \times 0,000551} = 97,0$$

OR met lineaire dosisrespons voor één kinderboerderijbezoek

Voor de berekening van de OR met het lineaire dosis-respons model zullen in tegenstelling tot bij de PR met lineaire dosis-respons, de bijbehorende kansen op ziekte uitgerekend moeten worden, volgens $P_{\text{ziek}} = \alpha\mu/3\beta$. Gebruik makend van bovenstaande blootstellingen levert dit een kans op ziekte bij kinderboerderij blootstelling van 0,102 en een kans op ziekte zonder kinderboerderij blootstelling van 0,000554. Analoog aan de formule hierboven kan dan de OR berekend worden uitgaande van lineaire dosis-respons:

$$OR_{\text{linDR}} = \frac{0,102 \times (1 - 0,000554)}{(1 - 0,102) \times 0,000554} = 205,9$$

Kinderboerderijbezoekers over een heel jaar gezien*PR voor kinderboerderijbezoekers over een heel jaar gezien*

Het totaal aantal kinderboerderijbezoeken over een jaar is in Evers *et al.* (2004) geschat op 17,5 miljoen. Als voorbeeld wordt nu aangenomen dat een gemiddelde kinderboerderijbezoeker 12 maal per jaar een kinderboerderij bezoekt. In concreto betekent dit dat $17,5 \text{ miljoen} / 12 = 1,46 \text{ miljoen}$ Nederlanders (12 maal per jaar) een kinderboerderij bezoeken en 14,54 miljoen Nederlanders niet. Voor de blootstelling in een jaar (365 dagen) geldt:

$$365 \times 0,135 \text{ (totaal)} = 365 \times 0,048 \text{ (kinderboerderij)} + 365 \times 0,087 \text{ (overig)}$$

De jaarlijkse blootstelling door kinderboerderijbezoek kan ook geschreven worden als de fractie van de Nederlanders die kinderboerderijen bezoekt vermenigvuldigd met het aantal bezoeken/jaar (12) en het aantal ingeslikte campylobacters/bezoek (16,0):

$$0,048 * 365 = 17,52 = \frac{1,46 \times 10^6}{16 \times 10^6} * 12 * 16$$

De blootstelling per persoon per jaar voor andere routes dan de kinderboerderij is gelijk aan $365 * 0,087 = 31,8$ campylobacters. Kinderboerderijbezoekers hebben per jaar een additionele blootstelling van $12 * 16,0 = 192,0$ campylobacters. Dit geeft

$$PR_{\text{linDR, jaar}} = \frac{192,0 + 31,8}{31,8} = 7,0$$

Voor de PR van infectiekansen met Beta Poisson wordt gekeken naar de (gemiddelde) infectiekans per dag. Voor personen die geen kinderboerderij bezoeken is die gelijk aan 0,00165. Voor personen die kinderboerderijen bezoeken is de infectiekans op dagen dat een kinderboerderij bezocht wordt gelijk aan 0,152 en op andere dagen 0,00165 (zie boven). De gemiddelde infectiekans op een dag is dan $(12 \times 0,152 + 353 \times 0,00165) / 365 = 0,00660$. Deze kansen gedeeld door 3 geven de kansen op ziekte. Dus:

$$PR_{BPDR, jaar} = \frac{0,00220}{0,000551} = 3,99$$

OR voor kinderboerderijbezoekers over een heel jaar gezien

Analoog aan de OR-berekening voor één kinderboerderijbezoek geldt:

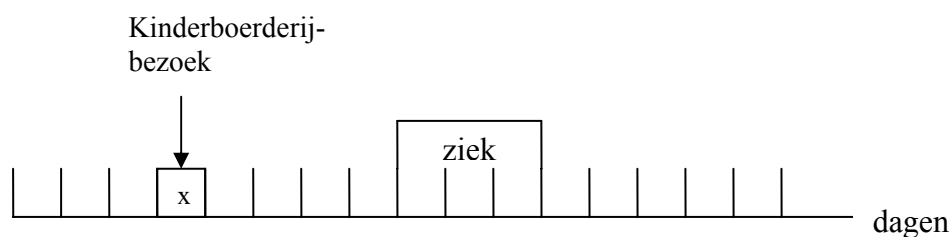
$$OR_{BPDR, jaar} = \frac{0,00220 \times (1 - 0,000551)}{(1 - 0,00220) \times 0,000551} = 4,00$$

Voor de berekening van de OR met het lineaire dosis-respons model moet eerst de gemiddelde blootstelling per dag worden berekend door de blootstellingen per jaar door 365 te delen. Dit resulteert in 0,61 met kinderboerderijbezoek en 0,087 zonder kinderboerderijbezoek. Deze waarden invullen in de formule $P_{ziek} = \alpha\mu/3\beta$ geeft een kans op ziekte bij kinderboerderij blootstelling van 0,00390 en een kans op ziekte zonder kinderboerderij blootstelling van 0,000554. De OR uitgaande van lineaire dosis-respons wordt dan:

$$OR_{linDR, jaar} = \frac{0,00390 \times (1 - 0,000554)}{(1 - 0,00390) \times 0,000554} = 7,07$$

PR en OR uitgaande van blootstelling in de week voorafgaande aan ziekte

Bij epidemiologisch onderzoek zijn incubatietijd, de duur van de ziekte en de periode waar de enquête naar vraagt, relevante grootheden (Figuur 5.5). De incubatieduur van *Campylobacter* is maximaal één week en de enquête van de CaSa studie (een *Campylobacter* en *Salmonella* case-control studie, zie bijvoorbeeld Doorduyn *et al.* (a,b) vraagt tot één week terug vanaf het begin van de klachten (mondelijke mededeling Doorduyn).



Figuur 5.5. Voorbeeld van tijdsverloop bij blootstelling en ziekte.

Voor deze berekening wordt de Beta Poisson dosis-respons benadering toegepast. Verder wordt de kans op ziekte niet berekend door het optellen van de kansen op ziekte over 7 dagen maar door berekening van '1 - de kans op niet ziek'. Voor de uitkomst maakt dit overigens weinig uit. Vanuit de resultaten met één kinderboerderijbezoek is bekend dat de kansen op

ziekte zonder en met kinderboerderijbezoek gelijk zijn aan 0,000551 en 0,0507. Voor de PR geldt dan:

$$PR_{BPDR,week} = \frac{1 - (1 - 0,000551)^6 (1 - 0,0507)}{1 - (1 - 0,000551)^7} = \frac{0,0538}{0,00385} = 14,0$$

De OR wordt:

$$OR_{BPDR,week} = \frac{0,0538 \times (1 - 0,00385)}{(1 - 0,0538) \times 0,00385} = 14,7$$

Zoals steeds verschilt de OR weinig van de PR. Vaak wordt bij zeldzame ziektes de OR gezien als een benadering van de RR, en gezien de formules in paragraaf 5.2 lijkt dit ook terecht. Het is echter niet duidelijk wat in dit verband gedefinieerd moet worden als een zeldzame ziekte. Campylobacteriose is geen zeldzame ziekte, maar als de kans op ziekte apart beschouwd wordt in relatie tot elk van de risicofactoren dan kan het mogelijk wel als zodanig beschouwd worden. Er is nog nader onderzoek nodig om te bezien voor welk type studie (cross-sectional, case-control, cohort) de bovenstaande OR-berekening geldig is en eventueel welke aanpassingen per type studie nodig zijn.

Variatie in blootstelling tussen kinderboerderijbezoekers

In Evers *et al.* (2004) wordt gerekend met gemiddelde blootstellingen voor de hele Nederlandse bevolking per persoon per dag. In het bovenstaande is dit beter uitgewerkt door onderscheid te maken tussen de blootstelling van personen die wel of niet een kinderboerderij bezoeken. In een volgende versie dient de blootstelling nog verder uitgesplitst te worden, aangezien slechts een deel van de kinderboerderijbezoekers daadwerkelijk in contact komt met feces. In het model is dit reeds ingebracht middels de parameter ‘kans op contact met feces indien contact’. Door ook hier rekening mee te houden wordt de ingeslikte dosis per blootstellingsgebeurtenis hoger. Uiteindelijk wordt de gemiddelde kans op infectie bij kinderboerderijbezoek kleiner, door de niet-lineariteit van de (Beta Poisson) dosis-respons relatie.

Naast het verschil tussen wel en niet blootgestelden bij kinderboerderij-bezoek is het ook realistisch om te veronderstellen dat er variatie is in de ingeslikte dosis bij blootstelling. Ook dit levert een verlaging van het voorspelde aantal geïnfecteerden in vergelijking met het gebruik van dezelfde gemiddelde dosis bij alle blootgestelden.

5.4 Berekening van PAR vanuit de blootstellingsschatting

De attributable fraction AF is de fractie van de blootgestelde cases die echt met de betreffende blootstelling zijn geassocieerd. Deze kan als volgt berekend worden:

$$AF = \frac{RR - 1}{RR}$$

Als de PAR, de fractie van het totaal aantal cases in de populatie die met de blootstelling geassocieerd is, geschat moet worden, dan moet het aantal blootgestelde cases (A; zie Tabel 5.2) gedeeld door het totaal aantal cases (T = A + C) vermenigvuldigd worden met deze AF. Dus:

$$PAR = AF \frac{A}{T}$$

Dit is de formule die in Noordhuizen *et al.* (1997) wordt gebruikt. Overigens wordt hier niet gesproken over PAR maar over PAF, maar deze termen zijn synoniem (mondelijke mededeling Boshuizen).

Een algemene eigenschap van de PAR is dat de som van de PARs groter is dan 100 %. Dit wordt veroorzaakt door de logit-transformatie (zie paragraaf 5.2) en door elkaar overlappende risicofactoren (mondelijke mededeling Van Pelt). PARs zouden opgeteld kunnen worden als er uitsluitende categorieën gemaakt zouden kunnen worden. Dit is in de praktijk echter niet doenlijk omdat er dan heel veel combinatietermen ontstaan. Bijvoorbeeld, in het geval van kanker door roken en radon is een deel van de mensen aan beide blootgesteld. Als de procentuele daling van het aantal kankergevallen door het wegvallen van roken en van radon wordt berekend, dan wordt de categorie die aan beide is blootgesteld dubbel geteld en het effect wordt dus overschat. In het theoretische geval dat alle risicofactoren bekend zijn, komt de geschatte daling van het aantal kankergevallen dus op meer dan 100 % uit (mondelijke mededeling Boshuizen).

De PAR wordt in de *Campylobacter/Salmonella* case-control studie (zie Nauta *et al.*, 2005) gedefinieerd als het aantal cases attributable aan de risicofactor gedeeld door het totaal aantal cases. Het aantal gevallen toe te schrijven aan de risicofactor werd berekend als het totaal aantal gevallen minus het geschatte aantal gevallen als de risicofactor afwezig zou zijn. Dit laatste werd gedaan door de gevallen te wegen naar hun blootstellingsstatus. Blootgestelde gevallen werden gewogen naar 1/(multivariate OR van blootstelling), niet blootgestelde gevallen als 1. Hierdoor wordt wat attributief risico van covariabelen meegenomen, waardoor de som van de PARs per risicofactor groter is dan de totale PAR. De formule is als volgt:

$$PAR = \frac{T - C - \frac{A}{OR}}{T}$$

Deze formule is gelijk aan de formule uit Noordhuizen *et al.* (1997), waarbij de RR wordt benaderd met de OR:

$$PAR = AF \frac{A}{T} = \frac{RR-1}{RR} \frac{A}{T} = \frac{\left(1 - \frac{1}{RR}\right)A}{T} = \frac{A - \frac{A}{RR}}{T} = \frac{T - C - \frac{A}{RR}}{T} = \frac{T - C - \frac{A}{OR}}{T}$$

Tabel 5.4 is een getallenvoorbeeld uit Noordhuizen *et al.* (1997) dat gebruikt zal worden voor een verdere toelichting. In Tabel 5.5 wordt dit iets verder uitgewerkt, uitgaande van de 31 transmissieroutes uit Evers *et al.* (2004).

Tabel 5.4. Getallenvoorbeeld uit Noordhuizen *et al.* (1997).

		Ziekte		Totaal
		+	-	
Blootstelling	+	15	45	60
	-	8	72	80
Totaal		23	117	140

Tabel 5.5. Nadere uitwerking van Tabel 5.4. De getallen tussen haakjes zijn het aantal transmissieroutes, als uit Evers *et al.* (2004).

		Ziekte		Totaal
		+	-	
Blootstelling	+ (31)	9(1)	45	60
		6(30)		
	- (30)	8	72	80
Totaal		23	117	140

In Tabel 5.5 is te zien dat de terminologie ‘wel of niet blootgesteld’ uiterst verwarrende termen zijn: iedereen wordt namelijk blootgesteld, alleen in dit geval de ‘niet-blootgestelde’ groep via 30 routes en de ‘wel-blootgestelde’ groep aan één route meer, namelijk degene die bestudeerd wordt. Misschien is het een optie (mondelijke mededeling Boshuizen) om te spreken over groepen die wel of niet met een risicofactor geassocieerd zijn en binnen de groep die geassocieerd is met een risicofactor is dan een deel daadwerkelijk ziek geworden door blootstelling veroorzaakt door deze risicofactor. Met behulp van Tabel 5.5 kunnen een aantal effectmaten toegelicht worden. Het getal 6 uit Tabel 5.5 kan simpel afgeleid worden: bij blootstelling aan 30 routes worden 8 van de 80 personen ziek, dus bij blootstelling aan 31 routes worden 6 van de 60 personen van deze 30 routes ziek en de overige 9 door de extra blootstellingsroute.

De attributable risk (AR) is de incidentie van ziekte in blootgestelde dieren geassocieerd met blootstelling, in de hier gebruikte terminologie de kans op ziek gegeven blootgesteld aan de extra route. Deze kans wordt berekend door $(15/60) - (8/80) = 0,15$, maar is dus ook gelijk aan $9/60$.

De attributable fraction (AF), het percentage blootgestelde gevallen geassocieerd met blootstelling, in de hier gebruikte terminologie het percentage gevallen ten gevolge van blootstelling aan de extra route binnen de gevallen die blootgesteld waren aan alle routes, kan berekend worden door $(RR-1)/RR = (2,5-1) / 2,5 = 0,60$. Simpelweg is die ook gelijk aan $9/15 = 0,60$.

Zoals boven aangegeven is de PAF gelijk aan $AF \cdot A/T$, in dit geval dus $0,60 \cdot 15/23 = 0,391$. In de hier gebruikte terminologie is de PAF dus het percentage van het totaal aantal gevallen dat toe te schrijven is aan de extra blootstellingsroute.

Voor het realiseren van de aansluiting met de blootstellingsaanpak is het handig om de PAR te schrijven als:

$$PAR = \frac{AF * A / N}{T / N}$$

N is hierbij het totaal waargenomen aantal.

Berekening van de PAR

Een quick and dirty methode is om de schatting van de blootstelling via de onderzochte pathogeen/route combinatie te vergelijken met de totale blootstelling uit Evers *et al.* (2004). Bij de aanname van lineaire dosis-respons geeft dit direct de kansen op ziekte. Met de getallen uit Evers *et al.* (2004) wordt dit (blootstelling kinderboerderij)/(totale blootstelling) x 100 % = $(0,048/0,135) \times 100 \% = 36 \%$. Bij de aanname van een niet-lineaire dosis-respons relatie, moeten de blootstellingen ingevuld worden in de dosis-respons relatie, bijvoorbeeld de Beta Poisson dosis-respons relatie. Dit geeft (kans op infectie door kinderboerderij)/(totale kans op infectie) = $9,14 \times 10^{-4} / 2,55 \times 10^{-3} =$ eveneens 36 %, te begrijpen vanwege het feit dat de blootstellingen kleiner dan 1 zijn.

Een betere aanpak is om onderscheid te maken tussen een deel van de populatie die gemiddeld blootgesteld is aan 30 routes (pop_{30}) en een deel van de populatie die blootgesteld is aan 31 routes (pop_{31}) (dat wil zeggen gemiddelde blootstelling aan 30 routes + alle blootstelling aan de kinderboerderij-route).

Voor de berekening van T/N moeten de kansen op ziekte voor deze deelpopulaties gewogen (naar fractie van de populatie blootgesteld aan 30 of 31 routes) gesommeerd worden tot een totale kans op ziekte. Ik ga daarbij uit van de OR/PR berekeningen voor een opzet als bij de *Campylobacter* case-control studie (Doorduyn *et al.* a,b): de blootstelling vindt plaats in de week voor het begin van de ziekte. Hierbij is aangenomen dat bij de categorie blootstelling in deze week één bezoek aan een kinderboerderij werd gebracht. De fractie van de totale populatie die wordt blootgesteld moet hiervoor nog berekend worden. Er zijn jaarlijks 17,5 miljoen bezoeken aan een kinderboerderij; dit zijn uitgaande van 1 bezoek in een week met blootstelling, 17,5 miljoen kinderboerderijmensweken. In een jaar zijn er in totaal 52 weken x 16 miljoen mensen = $8,72 \times 10^8$ mensweken. De fractie kinderboerderijmensweken is dus 0,021 (zie Tabel 5.6).

De kans op ziek voor pop₃₁ is 0,0538 en de kans op ziek voor pop₃₀ is 0,00385 (zie paragraaf 5.3). T/N (de totale kans op ziek), is dan gelijk aan $A/N + C/N = 0,0538 \times 0,021 + 0,00385 \times 0,979 = 0,00113 + 0,003769 = 0,004899$.

A/N is dus gelijk aan 0,00113. Om te komen tot die gevallen die door de blootstelling aan kinderboerderij zijn veroorzaakt, moet van dit getal de bijdrage door de overige 30 routes worden afgetrokken. Dit is de fractie blootstelling x de kans op ziek door 30 routes: $0,021 \times 0,00385 = 8,09E-5$. De kans op ziek door kinderboerderij is dan gelijk aan $0,00113 - 8,09E-5 = 0,001049$. Merk op dat hier de aanname dus is dat de kans op ziek in eerst instantie bepaald wordt door de overige routes en dat de kans op ziek door kinderboerderij daar bovenop komt (in de dosis respons relatie).

De PAR is nu gelijk aan $0,001049/0,004899 = 0,214$.

In plaats van de kans op ziek door kinderboerderij op deze wijze te berekenen, kan ook gebruik gemaakt worden van kans op ziek door kinderboerderij = $AF \cdot A/N$ oftewel $((RR-1)/RR) \cdot A/N$. Deze formule kan omgeschreven worden tot de formule waarmee in het bovenstaande de kans op ziekte door kinderboerderij is berekend.

In de RIVM Campylobacter/Salmonella case control studie is de OR gebruikt als benadering voor de RR (mondelijke mededeling Boshuizen). Eerder (paragraaf 5.3) werd afgeleid dat $PR = 14,0$ en $OR = 14,7$. De kans op ziek door kinderboerderij berekend met de OR is gelijk aan:

$((OR-1)/OR) \cdot A/N = (13,7/14,7) \cdot 0,00113 = 0,001053$, een klein verschil met de eerder berekende waarde. De PAR is dan gelijk aan $0,001053/0,004899 = 0,215$.

Tabel 5.6. Kruistabel op basis van de bovenstaande berekeningen met de kinderboerderij-resultaten uit Evers *et al.* (2004). Kibo = kinderboerderij.

		Ziekte		Totaal
		+	-	
Blootstelling	+	0,00113 = 0,001049(kibo) + 8,09E-5 (rest)	0,020	0,021
	-	0,003769	0,975	0,979
Totaal		0,004899	0,995	1

5.5 Discussiepunten

Effect aanpassen dosis-respons relatie

Uit eenvoudige berekeningen Evers *et al.* (2004) bleek dat de geschatte blootstelling in combinatie met de dosis-respons relatie een grote overschatting van het geschatte aantal geïnfecteerden en zieken vanuit de epidemiologie geeft. Door de dosis respons relatie aan te passen kan de aansluiting blootstelling - aantal cases passend gemaakt worden. De aanpassing van de dosis-respons relatie wordt in eerste instantie gedaan door aanpassing van

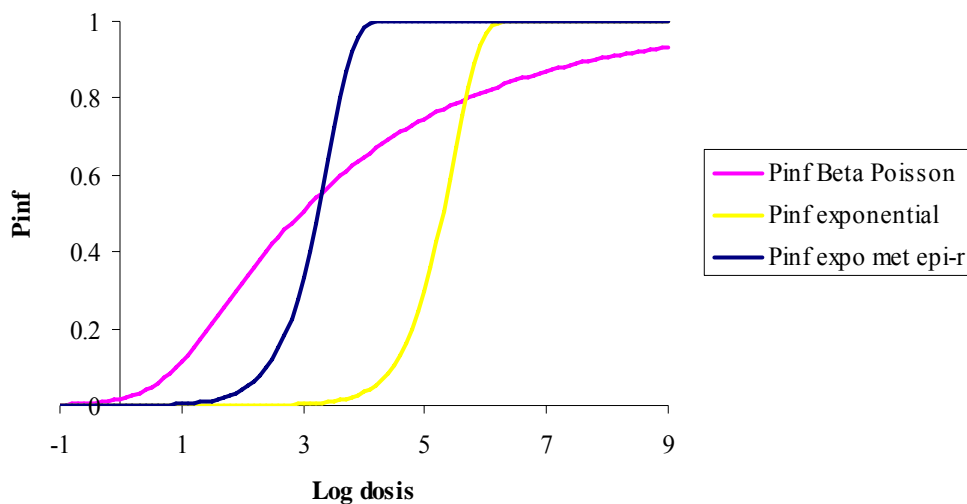
parameterwaarden en niet van het model. Voor deze eerste oriëntatie is men dan aangewezen op het exponentiële model, omdat dit model één parameter heeft en er ook maar één totaalschatting beschikbaar is van het aantal cases in de populatie. Het exponentiële model is:

$$P_{\text{inf}} = 1 - e^{-r\mu}$$

Voor *Campylobacter* is r geschat op $3,52 \times 10^{-6}$ (Teunis *et al.*, 1996). In Figuur 5.6 is weergegeven hoe de exponentiële dosisrespons eruit ziet in vergelijking met de Beta Poisson dosis respons. Duidelijk is dat de kans op infectie bij lage doses bij de exponentiële dosis respons relatie veel lager is dan bij de Beta Poisson dosis respons relatie. Bij het exponentiële model is bij een dosis van 0,135 P_{inf} gelijk aan $4,75 \times 10^{-7}$. Het aantal infectiegevallen per jaar in Nederland is dan $4,75 \times 10^{-7} \times 365 \times 16 \times 10^6 = 2780$ en het aantal ziektegevallen $2780/3 = 925$. Beta Poisson gaf een P_{inf} van $2,55 \times 10^{-3}$, dit geeft $2,55 \times 10^{-3} \times 365 \times 16 \times 10^6 = 14,9 \times 10^6$ infectiegevallen en $4,96 \times 10^6$ ziektegevallen. De exponentiële relatie kan aangepast worden aan het epidemiologisch geschatte aantal infectiegevallen door gebruik te maken van de blootstelling van 0,135 pppd en het geschatte aantal campylobacteriose gevallen per jaar van 107.000 (zie Evers *et al.*, 2004). Dan geldt:

$$P_{\text{inf}} \times 365 \times 16 \times 10^6 = 107.000 \times 3,$$

zodat P_{inf} gelijk is aan $5,50 \times 10^{-5}$ pppd. Dit geeft een waarde voor r van $4,07 \times 10^{-4}$. In Figuur 5.6 is ook de dosis-respons relatie met deze waarde voor r weergegeven.



*Figuur 5.6. Vergelijking Beta Poisson en exponentiële dosis respons relaties voor Campylobacter. 'BetaPoisson' en 'exponential' met parameterwaarden volgens Teunis *et al.* (1996). 'expo met epi-r' is het exponentiële model met $r = 4,07 \times 10^{-4}$, een waarde afgeleid van de epidemiologische schatting van het jaarlijks aantal campylobacteriose gevallen in Nederland.*

Interessant is nu te zien of het kiezen van andere parameterwaarden implicaties heeft voor epidemiologische maten en hiervoor kiezen we de $OR_{\text{expoDR,jaar}}$. In Tabel 5.7 staan de

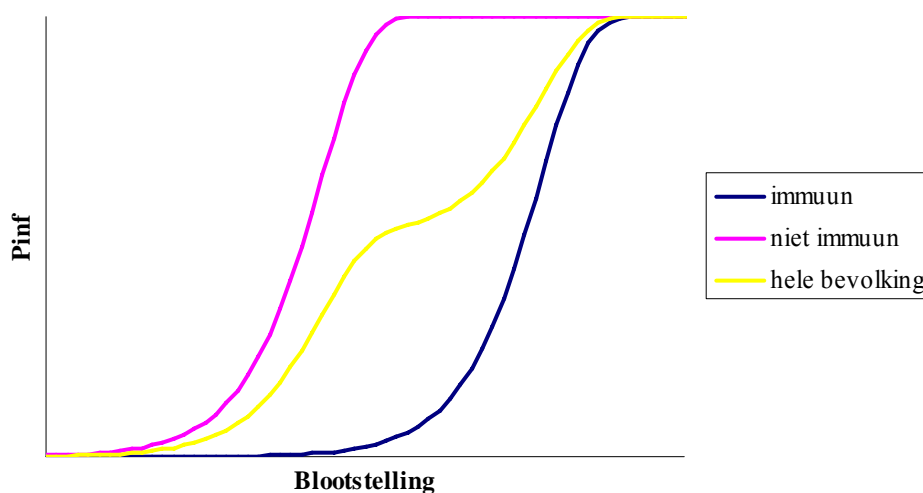
berekende P_{inf} -waarden met het exponentiële model. De gemiddelde infectiekansen zijn berekend als eerder bij $PR_{BPDR,jaar}$ (paragraaf 5.3), dus bijvoorbeeld $(12 \times 5,66 \times 10^{-5} + 353 \times 3,06 \times 10^{-7}) / 365 = 2,16 \times 10^{-6}$. Zoals steeds zijn de infectiekansen gedeeld door 3 om tot de kans op ziekte te komen. Dit geeft onderstaande waarden voor de OR:

$$OR_{ExpoDR, jaar} = \frac{7,19 \times 10^{-7} \times (1 - 1,02 \times 10^{-7})}{(1 - 7,19 \times 10^{-7}) \times 1,02 \times 10^{-7}} = 7,05 \text{ met } r = 3,52 \times 10^{-6}.$$

$$OR_{ExpoDR, jaar} = \frac{8,30 \times 10^{-5} \times (1 - 1,18 \times 10^{-5})}{(1 - 8,30 \times 10^{-5}) \times 1,18 \times 10^{-5}} = 7,03 \text{ met } r = 4,07 \times 10^{-4}.$$

Het effect op de OR is dus te verwaarlozen. De waarde verschilt wel van de $OR_{BPDR,jaar}$ maar is weer vrijwel gelijk aan de lineaire benadering daarvan ($OR_{linDR,jaar}$) (zie paragraaf 5.3).

Er spelen ook nog andere aspecten met betrekking tot de dosis-respons relatie. Zo is er twijfel aan de aanname dat de kans op ziekte gegeven infectie een contante is. Het is bijvoorbeeld ook mogelijk dat men bij lage dosis wel geïnfecteerd raakt, maar niet ziek wordt. Dit zou goed overeenkomen met de waarnemingen (mondellinge mededeling van Pelt). Ook de immuunstatus van blootgestelden is een issue. De immuunstatus van de vrijwilligers in de studie van Black *et al.* (1988) is onduidelijk. Deze immuunstatus beïnvloedt de dosis-respons relatie, of met andere woorden, immuniteit geeft een zwakkere OR (mondellinge mededeling Boshuizen). Figuur 5.7 illustreert de mogelijke rol van immuniteit. Hierbij is de dosis-respons relatie voor immune en niet-immune personen weergegeven en gemiddeld voor de populatie als geheel, bestaande uit 50 % immunen en niet-immunen. Dosis-respons modellen zijn modellen op individueel niveau. Mogelijk kan bij de vertaling naar populatieniveau gebruik gemaakt worden van analoge epidemiologische modellen, zoals het logistische model.



Figuur 5.7. Voorbeeld van de mogelijke rol van immuniteit bij de dosis respons relatie. Voor toelichting zie de tekst.

Tabel 5.7. P_{inf} -waarden bij exponentiële dosis respons modellen met verschillende r en blootstelling voor *Campylobacter*.

	Blootstelling	P_{inf} bij $r = 3,52 \times 10^{-6}$	P_{inf} bij $r = 4,07 \times 10^{-4}$
Eén dag met kinderboerderij	16,087	$5,66 \times 10^{-5}$	$6,53 \times 10^{-3}$
Eén dag zonder kinderboerderij	0,087	$3,06 \times 10^{-7}$	$3,54 \times 10^{-5}$
Jaargemiddelde voor kinderboerderijbezoeker		$2,16 \times 10^{-6}$	$2,49 \times 10^{-4}$
Jaargemiddelde voor niet- kinderboerderijbezoeker		$3,06 \times 10^{-7}$	$3,54 \times 10^{-5}$

PR en OR als maten voor associatie bij case control studies

In onderstaande tabellen zijn twee voorbeelden gegeven van case control studies bij dezelfde populatie. In het ene geval omvat de studie zeven cases (Tabel 5.8), in het andere geval 140 cases (Tabel 5.9).

Tabel 5.8. Gefingeerde case control studie met 7 cases.

		Ziekte		Totaal
		+	-	
Blootstelling	+	5	5	10
	-	2	7	9
Totaal		7	12	19

Tabel 5.9. Gefingeerde case control studie met 140 cases. Zelfde populatie als bij Tabel 5.8.

		Ziekte		Totaal
		+	-	
Blootstelling	+	100	5	105
	-	40	7	47
Totaal		140	12	152

Het vergroten van het aantal zieken vergroot de kans op ziek gegeven blootgesteld, op ziek gegeven niet blootgesteld en op ziek overall. De verhouding van de kans op ziek gegeven blootgesteld en de kans op ziek gegeven niet blootgesteld (de PR dus) verandert ook: $0,5/0,22 = 2,25$ en $0,95/0,85 = 1,12$. De PR is dus geen bruikbare maat bij case control studies, zoals ook al eerder werd aangegeven in Tabel 5.1.

De OR_{dis} (zie paragraaf 5.2) verandert echter niet: $1/0,28 = 3,5$ en $20/5,71 = 3,5$. De OR_{exp} verandert ook niet: $2,5/0,71 = 3,5$ en $2,5/0,71 = 3,5$. De OR is dus wel bruikbaar, zoals al werd aangegeven in Tabel 5.1. De OR kan ook met kansen op ziek berekend worden, als beschreven in paragraaf 5.3. Dit geeft een mooie aansluiting op de blootstellingsmodellering, die deze kansen als output kan opleveren:

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C} = \frac{\frac{A}{A+B} \times \frac{D}{C+D}}{\frac{B}{A+B} \times \frac{C}{C+D}} = \frac{P_{ziek,+} \times P_{nietziek,-}}{P_{nietziek,+} \times P_{ziek,-}}$$

Als voorbeeld worden hieronder de getallen uit Tabel 5.8 en 5.9 ingevuld in deze formule:

$$\frac{5}{10} \times \frac{7}{9} = 3,5 \quad \text{en} \quad \frac{100}{105} \times \frac{7}{47} = 3,5$$

$$\frac{5}{10} \times \frac{2}{9} = 3,5 \quad \text{en} \quad \frac{5}{105} \times \frac{40}{47} = 3,5$$

Ook dit geeft aan dat de berekening van de OR valide is.

Blootstelling bij verschillende typen epidemiologische studies

In het onderstaande worden kort wat verschillen aangegeven tussen epidemiologische studies wat betreft hun relatie met blootstellingsschattingen.

Case-control studies

Bij case control studies is de bekeken periode de periode waarnaar gevraagd is bij de studie. Bij de RIVM Campylobacter/Salmonella-studie is dat één week. De berekening van de OR vanuit de blootstellingsschatting moet de aanpak van de epidemiologische studie als het ware ‘imiteren’, ook al druist dat in tegen een correcte berekening. Dit impliceert dan wel dat er iets niet klopt in de aanpak van de epidemiologische studie. Het kan bijvoorbeeld zo zijn, dat blootstelling één dag voor ziekte in de categorie ‘ziek en blootgesteld’ terecht komt, terwijl de ziekte vanwege de incubatieduur hoogstwaarschijnlijk niet door deze blootstelling (bijvoorbeeld kinderboerderijbezoek) veroorzaakt wordt. Toch moet deze dag dan wel bij de blootstelling meegenomen worden, aangezien dat in de epidemiologisch studie ook gedaan is.

Cross-sectional studie

Hier zijn er twee mogelijkheden: er wordt over een bepaalde periode teruggevraagd, of er wordt alleen naar de blootstelling op de dag van de enquête gevraagd. Als er een bepaalde periode wordt teruggevraagd, dan kan de aanpak zijn als bij case-control studies. Als er naar de huidige blootstelling wordt gevraagd en er wordt door de geënquêteerde bevestigend geantwoord, dan hoort deze persoon blijkbaar bij de categorie kinderboerderijbezoekers. Dan

lijkt de OR over een heel jaar de beste maat. Er moet nog wel op de één of andere manier gecorrigeerd worden voor het feit dat kinderboerderijbezoekers de kinderboerderij maar bijvoorbeeld één keer per maand bezoeken. A en B (zie Tabel 5.2) zouden bijvoorbeeld met 30 vermenigvuldigd kunnen worden en het resultaat zou dan van C en D afgetrokken moeten worden.

Cohort studie

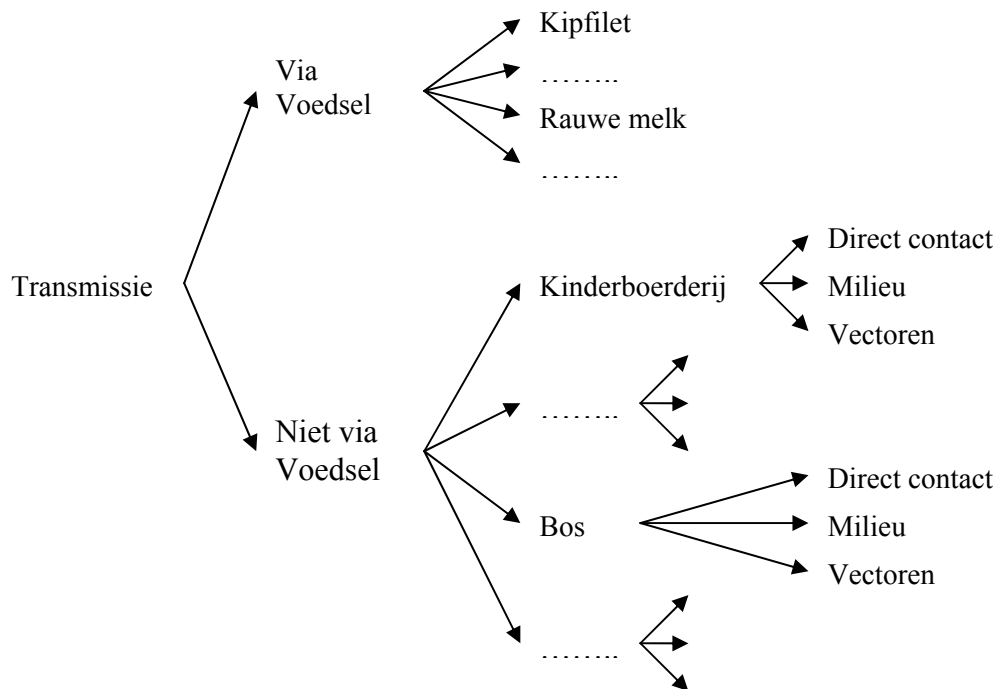
Deze studie opzet lijkt simpel. Er is een blootgestelde en een niet-blootgestelde categorie en gevolgd wordt of er ziekte ontstaat. Als de blootstelling in de epidemiologische studie precies wordt bijgehouden, kan met behulp van de blootstellingsaanpak de CIR (cumulatieve incidentie ratio) ($= P_{\text{ziek,+}} / P_{\text{ziek,-}}$) en de OR precies worden uitgerekend. Indien de blootstelling niet precies wordt bijgehouden, dan kan die geschat worden met behulp van de duur van de cohort studie en een geschatte kinderboerderijbezoek-frequentie.

6. Discussie

Binnen dit project werd onderzoek verricht naar de pathogenen *Campylobacter*, STEC O157 en *Salmonella* enerzijds en de routes kinderboerderij en huisdieren anderzijds. De transmissieroute ‘boerderijen’, de laatste direct contact route uit Evers *et al.* (2004), wordt behandeld in Döpfer (2006). In een eventueel vervolgonderzoek zijn de belangrijkste kandidaat-pathogenen om nader te onderzoeken de parasieten *Giardia* en *Cryptosporidium*. De aanpak hierbij zou vergelijkbaar zijn met het huidige onderzoek, met name het bepalen van prevalentie en concentratie in de feces, en het verzamelen van epidemiologische informatie uit de literatuur.

Zoals met name blijkt uit de epidemiologische literatuurstudie (hoofdstuk 2) is het maken van een goede afbakening bij direct contact moeilijk. Zo is het in de praktijk bij epidemiologische analyses moeilijk, bijvoorbeeld bij kinderboerderijbezoek, om onderscheid te maken tussen direct contact in engere zin (aanraken van dieren) en andere transmissieroutes (via aanraken van het hek op een kinderboerderij). Bij het beschouwen van het volksgezondheidsrisico van kinderboerderijen is het zelfs minder zinvol om te focussen op direct contact in engere zin. Het zou goed zijn als er een ondubbelzinnige terminologie verzonnen zou kunnen worden voor transmissie zoals die bijvoorbeeld op een kinderboerderij plaatsvindt, waaronder zowel direct contact als overdracht via het milieu (bijvoorbeeld een hek) valt.

Een voorstel hiervoor is om de transmissie te verdelen in transmissie via voedsel (inclusief drinkwater) en niet via voedsel (zie Figuur 2.1 en 6.1). De laatste categorie zou ook transmissie via het milieu genoemd kunnen worden (in brede zin, dus zowel het abiotisch als het biotisch milieu), hoewel dan transmissie door direct contact in engere zin (aanraken) dan weer buiten de boot valt. In het Engels wordt dit dan *foodborne* en *non-foodborne transmission*. Hierbij zij nog aangetekend dat de term ‘*foodborne pathogen*’ verwarrend kan werken: die suggereert dat de betreffende pathogeen uitsluitend via voedsel wordt overgedragen. Bij bestudering van niet-voedsel transmissie wordt in eerste instantie een onderverdeling in typen locaties gemaakt: slachthuis, kinderboerderij, huishouden met kat of hond, boerderij binnen en weiland, natuur (bos, heide, duinen, etcetera), oppervlaktewater om in te zwemmen, etcetera. Binnen elk van deze locaties kan bij nadere bestudering onderscheid gemaakt worden tussen transmissie door direct contact in engere zin (aanraken), contact via het milieu (maar dan niet via andere dieren (vectoren), dus via hekken, grond, planten, etcetera; in Figuur 2.1 ‘*indirect contact*’ genoemd), en transmissie via vectoren (bijvoorbeeld teken).



Figuur 6.1. Voorstel voor naamgeving en onderverdeling van transmissieroutes.

Een ander aspect van afbakening is dat er gekozen is voor kinderboerderijen als case study, echter het niet meenemen van bijvoorbeeld zorg- en kampeerboerderijen lijkt achteraf minder logisch, hoewel beperking van de omvang van de studie een belangrijk argument hiervoor is. De prevalenties in deze drie instellingen zijn overigens vergelijkbaar (mondelijke mededeling Heuvelink). Zorgboerderijen zijn mogelijk een transmissieroute van belang, er zijn in Nederland honderden zorgboerderijen en dit aantal groeit nog steeds. Het gaat bovendien om ouderen en gehandicapten, die zich niet zo bewust zijn van een goede hygiëne, en het contact met dieren is intensiever en betreft bijvoorbeeld ook het rapen van eieren (mondelijke mededeling Kijlstra, WUR). De afbakening in de epidemiologische literatuur is een subjectieve zaak: er is in de buitenlandse literatuur sprake van petting zoos, open farms, farm visitor centres, farm day camps, etcetera, etcetera.

Het onderwerp van verworven immuniteit staat momenteel in de belangstelling, mede naar aanleiding van het verschil tussen het geschatte aantal ziektegevallen per jaar ten gevolge van *Campylobacter* volgens blootstellingschatting en volgens epidemiologische analyse, namelijk respectievelijk 3×10^6 en 10^5 (Evers *et al.*, 2004). Indien verworven immuniteit daadwerkelijk een belangrijke rol speelt, dan heeft dit grote gevolgen voor een deel van de blootstellingsberekeningen. Bezoek aan een kinderboerderij is min of meer incidenteel, dus daar zal de rol van immuniteit niet zo groot zijn, maar voor huishoudens met een hond of kat, en voor arbeiders in de landbouwhuisdieren sector geldt dit niet. Bij laatstgenoemde categoriën zullen bezoekers juist de belangrijkste blootgestelde groep worden, niet degenen die al dagelijks blootgesteld worden; het idee is dan dat laatstgenoemden daar niet of

nauwelijks ziek van worden. Dit heeft een groot effect op de berekeningen: slechts de blootstelling van bezoekers is van belang voor de volksgezondheid. Ook voor een transmissieroute als consumptie van rauwe melk zou iets dergelijks kunnen gelden, als de meeste gebruikers regelmatige gebruikers zijn. Verworven immuniteit is overigens ook een belangrijk fenomeen om rekening mee te houden bij epidemiologische studies. Epidemiologische studies kunnen een aanzienlijke onderschatting geven van het belang van risicofactoren als er sprake is van contacte blootstelling over vele jaren; een risicofactor kan zelfs beschermend gaan werken. Voorbeelden van te onderschatten risicofactoren zijn onpasteuriseerde melk en huisdieren, terwijl dit veel minder een rol speelt bij incidentele blootstellingen als bij bezoek aan een boerderij (Swift and Hunter, 2004). Het is van belang dat infectieziekte epidemiologen hier rekening mee houden in de analyse door de voorgeschiedenis van blootstelling te zien als een vorm van confounding (Rothman and Mahon, 2004).

Het inschatten van het volksgezondheidsrisico van verschillende transmissieroutes is moeilijk. Daarom is het belangrijk om hiervoor gebruik te maken van de mogelijkheden van zowel epidemiologische analyse als blootstellingsschatting. Een belangrijk pluspunt van de epidemiologie is dat uitgegaan wordt van daadwerkelijk opgetreden ziektegevallen. Echter, in de meeste gevallen vormt de epidemiologische studieomvang een belangrijke beperking in het aantal te onderscheiden transmissieroutes, waardoor routes geaggregeerd moeten worden tot breder gedefinieerde transmissieroutes om significant naar voor te kunnen komen in het eindresultaat van de epidemiologische analyse. Hierdoor blijft een deel van de routes die wel een rol spelen onzichtbaar. Een pluspunt van de blootstellingsschatting is dat er vanuit het theoretisch oogpunt van modellering geen beperking is op het aantal te onderscheiden transmissieroutes. De onzekerheid van modelparameters vanwege het ontbreken van gegevens vormt daar de beperkende factor.

In hoofdstuk 5 zijn eerste stappen gezet naar een koppeling van beide werkgebieden. Dit is van belang omdat uiteindelijk eensluitende conclusies getrokken moeten kunnen worden op basis van resultaten uit beide werkvelden. Hiervoor is nodig dat de output van beide werkvelden kwantitatief kan worden vergeleken. Dan wordt namelijk duidelijk of de conclusies vergelijkbaar zijn of niet. Indien dit dan niet het geval is, is aanvullend onderzoek nodig om te bezien waar dit door veroorzaakt wordt. Dit onderzoek zal ongetwijfeld inzichtverhogend werken. De koppeling in hoofdstuk 5 heeft de vorm van een omrekening van de blootstelling in de vorm van aantallen ingenomen pathogenen per persoon per dag naar de odds ratio (OR) of de population attributable risk (PAR) van de epidemiologische analyse.

Bij de koppeling van beide werkgebieden kan ook gedacht worden aan een combinatie van de bovengenoemde pluspunten. Vanuit de epidemiologie worden dan breder gedefinieerde transmissieroutes neergezet waarvoor geschatte aantallen ziektegevallen bekend zijn. Binnen deze transmissieroutes wordt vervolgens nader gedifferentieerd met behulp van de blootstellingsschattingaanpak. Op deze wijze wordt de parameteronzekerheid van deze

aanpak minder van belang, omdat binnen zo'n breed gedefinieerde transmissieroute een groot deel van de parameterwaarden weinig of niet van elkaar zullen verschillen. Een dergelijke wijze van combineren van beide werkvelden kan een goede stap in de richting van een verbeterde en meer gedifferentieerde inschatting van het volksgezondheidsbelang van transmissieroutes geven.

Literatuur

- Adak, G.K., Cowden, J.M., Nicholas, S. and Evans, H.S. (1995). The Public Health Laboratory Service national case-control study of primary indigenous sporadic cases of campylobacter infection. *Epidemiol Infect* 115, 15-22.
- Avery, S.M., Moore, A. and Hutchison, M.L. (2004). Fate of *Escherichia coli* originating from livestock faeces deposited directly on pasture. *Letters in Applied Microbiology* 38, 355-359.
- Beach, J.C., Murano, E.A. and Acuff, G.R. (2002). Prevalence of Salmonella and Campylobacter in beef cattle from transport to slaughter. *Journal of food protection* 65, 1687-1693.
- Berends, B.R. Kinderboerderijen in Nederland en de relevante veterinaire volksgezondheidsrisico's. Rapport H0101, VVDO, Universiteit Utrecht.
- Beutin, L., Geier, D., Steinrück, H., Zimmermann, S. and Scheutz, F. (1993). Prevalence and some properties of verotoxin (Shiga-like) producing *Escherichia coli* in seven different species of healthy domestic animals. *J. Clin. Microbiol.* 31, 2483-2488.
- Black, R., Levine, M.M., Clements, M.L., Hughes, T.P. and Blaser, M.J. (1988). Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. *Journal of Infectious Diseases* 157, 472-479.
- Blaser, M., Cravens, J., Powers, B.W. and Wang, W.L. (1978). Campylobacter enteritis associated with canine infection. *Lancet* 2, 979-81.
- Bouwknegt, M., Dam-Deisz, W.D.C., Schouten, J.M., Wannet, W.J.B., Van Pelt, W., Visser, G. and Van De Giessen, A.W. (2003). Surveillance of zoonotic bacteria in farm animals in the Netherlands. Results from January 1998 until December 2000. Bilthoven: RIVM; report nr. 285859013.
- Braden, K.W., Blanton, J.R., Allen, V.G. and Pond, K.R.A.M.M.F. (2004). *Ascophyllum nodosum* supplementation: a preharvest intervention for reducing *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella* spp. in feedlot steers. *Journal of food protection* 67, 1824-1828.
- Carrique-Mas, J., Andersson, Y., Hjertqvist, M., Svensson, A., Torner, A. and Giesecke, J. (2005). Risk factors for domestic sporadic campylobacteriosis among young children in Sweden. *Scand J Infect Dis* 37, 101-10.
- Cassin, M.H., Lammerding, A.M., Todd, E.C.D., Ross, W. and McColl, R.S. (1998). Quantitative risk assessment for *Escherichia coli* O157:H7 in ground beef hamburgers. *International Journal of Food Microbiology* 41, 21-44.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2001a). Outbreaks of *Escherichia coli* O157:H7 infections among children associated with farm visits - Pennsylvania and Washington, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 50, 293-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2001b). Outbreaks of multidrug-resistant *Salmonella* typhimurium associated with veterinary facilities - Idaho, Minnesota, and Washington, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 50, 701-4.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2005). Outbreaks of *Escherichia coli* O157:H7 associated with petting zoos - North Carolina, Florida, and Arizona, 2004 and 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 54, 1277-80.
- Centraal Bureau voor Statistiek (CBS) (2005). Bevolkingsaantal. Statline.
- Chapman, P.A., Cornell, J. and Green, C. (2000). Infection with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 during a visit to an inner city open farm. Epidemiol Infect 125, 531-6.
- Chattopadhyay, U.K., Rashid, M., Sur, S.K. and Pal, D. (2001). The occurrence of campylobacterioses in domestic animals and their handlers in and around Calcutta. Journal of Medical Microbiology 50, 933-934.
- Cherry, B., Burns, A., Johnson, G.S., Pfeiffer, H., Dumas, N., Barrett, D., McDonough, P.L. and Eidson, M. (2004). *Salmonella* Typhimurium outbreak associated with veterinary clinic. Emerg Infect Dis 10, 2249-51.
- Chick, S.E., Koopman, J.S., Soorapanth, S. and Brown, M.E. (2001). Infection transmission system models for microbial risk assessment. Science-of-the-total-environment 274 (1-3):197-207.
- Cray, W.C. and Moon, H.W. (1995). Experimental infection of Calves and adult cattle with *Escherichia coli* O157:H7. Applied and Environmental Microbiology 61, 1586-1590.
- Crump, J.A., Sulka, A.C., Langer, A.J., Schaben, C., Crielly, A.S., Gage, R., Baysinger, M., Moll, M., Withers, G., Toney, D.M., Hunter, S.B., Hoekstra, R.M., Wong, S.K., Griffin, P.M. and Van Gilder, T.J. (2002). An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections among visitors to a dairy farm. N Engl J Med 347, 555-60.
- Damborg, P., Olsen, K.E., Moller Nielsen, E. and Guardabassi, L. (2004). Occurrence of *Campylobacter jejuni* in pets living with human patients infected with *C. jejuni*. J Clin Microbiol 42, 1363-4.
- David, S.T., MacDougall, L., Louie, K., McIntyre, L., Paccagnella, A.M., Schleicher, S. and Hamade, A. (2004). Petting zoo-associated *Escherichia coli* O157:h7 - secondary transmission, asymptomatic infection, and prolonged shedding in the classroom. Can Commun Dis Rep 30, 173-80.
- Davies, R.H., Dalziel, R., Gibbens, J.C., Wilesmith, J.W., Ryan, J.M.B., Evans, S.J., Byrne, C., Paiba, G.A., Pascoe, S.J.S. and Teale, C.J. (2004). National survey for *Salmonella* in pigs, cattle, and sheep at slaughter in Great Britain (1999-2000). J. Appl. Microbiol. 96 (4), 750-760.
- De Dierenbescherming (2005). <http://www.dierenbescherming.nl>
- De Nederlandse Voedingsindustrie Gezelschapsdieren (2005)
http://www.huisdiereninfo.nl/content/hondennieuws.php?n_ID=201
- Deming, M.S., Tauxe, R.V., Blake, P.A., Dixon, S.E., Fowler, B.S., Jones, T.S., Lockamy, E.A., Patton, C.M. and Sikes, R.O. (1987). *Campylobacter enteritis* at a university: transmission from eating chicken and from cats. Am J Epidemiol 126, 526-34.
- Devane, M.L., Nicol, C., Ball, A., Klena, J.D., Scholes, P., Hudson, J.A., Baker, M.G., Gilpin, B.J., Garrett, N. and Savill, M.G. (2005). The occurrence of *Campylobacter* subtypes in environmental reservoirs and potential transmission routes. Journal of Applied Microbiology 98, 980-990.

- Doorduyn, Y., Brandhof, W.E. van den, Duynhoven, Y.T.H.P. van, Wagenaar, J.A., and Pelt, W. van. (a). Risk factors for endemic *Campylobacter jejuni* infections in the Netherlands: a case-control study. [unpublished].
- Doorduyn, Y., Brandhof, W.E. van den, Duynhoven, Y.T.H.P. van, Wannet, W.J., and Pelt, W. van. (c). Risk factors for *Salmonella* Enteritidis and Typhimurium (both DT104 and non-DT104) infections in the Netherlands: predominant roles for raw eggs in Enteritidis and sand boxes in Typhimurium infections. *Epidemiol Infect* [in press].
- Doorduyn, Y., Breukink, B.J., Brandhof, W.E. van den, Duynhoven, Y.T.H.P. van, Wagenaar, J.A., and Pelt, W. van. (b). Risk factors for endemic *Campylobacter coli* infections in the Netherlands: a case-control study. [unpublished]
- Döpfer, D. (2006). De overdracht van zoönose verwekkers door direct contact tussen mens en dier op de boerderij. Concept Rapport ASG-WUR.
- Eberhart-Phillips, J., Walker, N., Garrett, N., Bell, D., Sinclair, D., Rainger, W. and Bates, M. (1997). *Campylobacteriosis* in New Zealand: results of a case-control study. *J Epidemiol Community Health* 51, 686-91.
- Eisenberg, J.N.S., Brookhart, M.A., Rice, G., Brown, M. and Colford Jr., J.M. (2002). Disease transmission models for public health decision making: analysis of epidemic and endemic conditions caused by waterborne pathogens. *Environmental Health Perspectives* 110, 783-790.
- Ethelberg, S., Olesen, B., Neimann, J., Schiellerup, P., Helms, M., Jensen, C., Bottiger, B., Olsen, K.E., Scheutz, F., Gerner-Smidt, P. and Molbak, K. (2006). Risk factors for diarrhea among children in an industrialized country. *Epidemiology* 17, 24-30.
- Evans, S.J., Caygill, C.P.J., Hawtin, P.R. and Newell, D.G. (1994). A study of thermophilic *Campylobacter* infection in dogs and risk of transmission to humans. Surrey, UK, Central Veterinary laboratory.
- Evers, E.G., Van Der Fels-Klerx, H.J., Nauta, M.J., Schijven, J.F. and Havelaar, A.H. (2004). Het relatieve belang van *Campylobacter* transmissieroutes op basis van blootstellingsschatting. Bilthoven: RIVM; rapportnr. 250911003.
- Fedoraka-Cray, P.J., Ladely, S.R., Bailey, J.S. and Stern, N.J. (2001). Colonization of broiler chicks by *Salmonella typhimurium* definitive phage type 104. *J Food Prot* 64, 1698-704.
- Fegan, N., VanderLinde, P., Higgs, G. and Desmarchelier, P. (2004). The prevalence and concentration of *Escherichia coli* O157 in faeces of cattle from different production systems at slaughter. *Journal of Applied Microbiology* 97, 362-370.
- Fegan, N., Vanderlinde, P., Higgs, G. and Desmarchelier, P. (2005). A study of the prevalence and enumeration of *Salmonella enterica* in cattle and on carcasses during processing. *Journal of Food Protection* 68, 1147-1153.
- Friedman, C.R., Hoekstra, R.M., Samuel, M., Marcus, R., Bender, J., Shiferaw, B., Reddy, S., Ahuja, S.D., Helfrick, D.L., Hardnett, F., Carter, M., Anderson, B. and Tauxe, R.V. (2004). Risk factors for sporadic *Campylobacter* infection in the United States: A case-control study in FoodNet sites. *Clin Infect Dis* 38 Suppl 3, S285-96.

- FSIS, FDA and CDC (2003). Quantitative assessment of relative risk to public health from foodborne *Listeria monocytogenes* among selected categories of ready-to-eat foods.
<http://www.foodsafety.gov/~dms/lmr2-toc.html>.
- Gale, P. (1998). Quantitative BSE risk assessment: relating exposures to risk. A short review. *Letters in Applied Microbiology* 27, 239-242.
- Garcia, A. and Fox, J.G. (2003). The rabbit as a new reservoir host of enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Emerging Infectious diseases* 9, 1592-1596.
- Gillespie, I.A., O'Brien, S.J., Adak, G.K., Tam, C.C., Frost, J.A., Bolton, F.J. and Tompkins, D.S. (2003). Point source outbreaks of *Campylobacter jejuni* infection - are they more common than we think and what might cause them? *Epidemiol Infect* 130, 367-75.
- Haas, C.N. (2002). Conditional dose-response relationships for microorganisms: development and application. *Risk Analysis* 22, 455-463.
- Hackett, T. and Lappin, M.R. (2003). Prevalence of enteric pathogens in dogs of north-central Colorado. *J Am Anim Hosp Assoc* 39, 52-6.
- Hald, B. and Madsen, M. (1997). Healthy puppies and kittens as carriers of *Campylobacter* spp. with special reference to *Campylobacter upsaliensis*. *Journal of clinical microbiology* 35, 3351-3352.
- Hald, B., Pedersen, K., Waino, Jorgensen, J.C. and Madsen, M. (2004). Longitudinal study of the excretion patterns of thermophilic *Campylobacter* spp. in young pet dogs in Denmark. *Journal of Clinical Microbiology* 42, 2003-2012.
- Hald, T., Vose, D., Wegener, H.C. and Koupeev, T. (2004). A bayesian approach to quantify the contribution of animal-food sources to human salmonellosis. *Risk analysis* 24, 255-269.
- Havelaar, A.H.; De Wit, M.A.S., and Van Koningsveld, R. (2000). Health burden in the Netherlands (1990-1995) due to infections with thermophilic *Campylobacter* species. Bilthoven: RIVM; Report no. 284550 004.
- Henzler, D.J.A.O.H.M. (1992). The role of mice in the epizootiology of *Salmonella enteritidis* infection on chicken layer farms. *Avian Dis.* 36, 625-631.
- Heuvelink, A.E., Arends, J.P., Keulen, M.A.J. van, and Duynhoven, Y.T.H.P. van. (2002). *Escherichia coli* O157-infectie na contact met melkvee. *Infectieziekten Bulletin* 13, 49-52.
- Heuvelink, A.E., Heerwaarden, C. van, Oosterom, R. van, Edink, K., and Duynhoven, Y.T.H.P. van. (2000a). Bezoek aan kinderboerderij de oorzaak van het hemolytisch-uremisch syndroom. *Infectieziekten Bulletin* 11, 275-7.
- Heuvelink, A.E., Heerwaarden, C. van, Oosterom, R. van, Edink, K., and Duynhoven, Y.T.H.P. van. (2000b). *Escherichia coli* O157 op een kinderboerderij. *Tijdschr Diergeneeskd* 125, 761-2.
- Heuvelink, A.E., Heerwaarden, C. van, Tilburg, J.J.H.C., Zwartkruis-Nahuis, J.T., Jager, C.M. de, and Duynhoven, Y.T.H.P. van. (2003). Shiga toxine-producerende *Escherichia coli* infecties: Brononderzoek 2002. Zutphen: VWA/Keuringsdienst van Waren Oost.

- Heuvelink, A.E., Heerwaarden, C. van, Zwartkruis-Nahuis, J.T., Oosterom, R. van, Edink, K., Duynhoven, Y.T.H.P. van, and Boer, E. de. (2002). *Escherichia coli* O157 infection associated with a petting zoo. *Epidemiol Infect* 129, 295-302.
- Heuvelink, A.E., Valkenburgh, S.M., Heerwaarden, C.V., Tilburg, J.J.H.C., Zwartkruis-Nahuis, J.T.M. and Boer, E.d. (2003). Kinderboerderijen hygiëne en zoönoseverwekkers. rapport VWA/ Keuringdienst van Waren Oost 1-12.
- Hill, S.L., Cheney, J.M., Taton-Allen, F., Reif, J.S., Bruns, C. and Lappin, M.R. (2000). Prevalence of zoonotic agents in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216, 687-692.
- Hopkins, R.S., Olmsted, R. and Istre, G.R. (1984). Endemic *Campylobacter jejuni* infection in Colorado: identified risk factors. *Am J Public Health* 74, 249-50.
- Horneman, M.L., Takumi, K., Dam-Deisz, W.D.C. and Giessen, A.W. (2005). Briefrapport surveillance van zoönotische bacteriën in landbouwhuisdieren in Nederland. Niet gepubliceerd.
- Hutchison, M.L., Walters, L.D., Avery, S.M., Munro, F. and Moore, A. (2005b). Analyses of livestock production, waste storage, and pathogen levels and prevalences in farm manures. *Applied and Environmental Microbiology* 71, 1231-1236.
- Hutchison, M.L., Walters, L.D., Moore, T., Thomas, J.I. and Avery, S.M. (2005a). Fate of pathogens present in livestock wastes spread onto fescue plots. *Applied and Environmental Microbiology* 71, 691-696.
- Immerseel, F.V., Pasmans, F., Buck, J.D., Rychlik, I., Hradecka, H., Collard, J.M., Wildemauwe, C., Heyndrickx, M., Ducatelle, R. and Haesebrouck, F. (2004). Cats as a risk for transmission of antimicrobial drug resistant *Salmonella*. *Emerging infectious diseases* 10, 2169-2174.
- Jacobs-Reitsma, W. (2000). *Campylobacter* in the food supply. In: (Nachamkin, I. and Blaser, M.J) *Campylobacter*. 2nd ed. Washington, D.C.: ASM Press 467-481.
- Kain, M.L., Kochevar, S.L., Sofos, J.N., Belk, K.E., Rossiter, C., O. Reagan, J.O. and Smith, G.C. (2001). Relationships of live animal scores for ambulatory status, body condition, hide cleanliness, and fecal matter consistency to microbiological contamination of dairy cow carcasses. *Dairy, food and Environment Sanitation* 21, 990-996.
- Kapperud, G., Skjerve, E., Bean, N.H., Ostroff, S.M. and Lassen, J. (1992). Risk factors for sporadic *Campylobacter* infections: results of a case-control study in southeastern Norway. *J Clin Microbiol* 30, 3117-21.
- Kist, M.J. and Freitag, S. (2000). Serovar specific risk factors and clinical features of *Salmonella enterica* ssp. *enterica* serovar Enteritidis: a study in South-West Germany. *Epidemiol Infect* 124, 383-92.
- La Ragione, R.M., Aymed, N.M.Y., Best, A., Clifford, D., Weyer, U., Cooley, W.A., Johnson, L., Pearson, G.R. and Woodward, M.J. (2005). Colonization of 8-week-old conventionally reared goats by *Escherichia coli* O157:H7 after oral inoculation. *Journal of Medical Microbiology* 54, 485-492.
- Labarca, J.A., Sturgeon, J., Borenstein, L., Salem, N., Harvey, S.M., Lehnkering, E., Reporter, R. and Mascola, L. (2002). *Campylobacter upsaliensis*: Another pathogen for consideration in the United States. *Clin Infect Dis* 34, E59-60.
- LeJeune, J.T. and Davis, M.A. (2004). Outbreaks of zoonotic enteric disease associated with animal exhibits. *J Am Vet Med Assoc* 224, 1440-5.

- Lévesque, B., Broposseau, P., Bernier, F., Dewailly, É. and Joly, J. (2000). Study of the bacterial content of ring-billed gull droppings in relation to recreational water quality. *Wat. Research* 34, 1089-1096.
- Low, J.C., McKendrick, I.J., McKechnie, C., Fenlon, D., Naylor, S.W., Currie, C., Smith, D.G.E., Allison, L. and Gally, D.L. (2005). Rectal carriage of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 in slaughtered cattle. *Applied and environmental microbiology* 71, 93-97.
- MacDougall, L., Fyfe, M., McIntyre, L., Paccagnella, A., Cordner, K., Kerr, A. and Aramini, J. (2004). Frozen chicken nuggets and strips - a newly identified risk factor for *Salmonella* Heidelberg infection in British Columbia, Canada. *J Food Prot* 67, 1111-5.
- Marquis, G.S., Gladys Ventura, B.S., Gilman, R.H., Esperanza Porras, B.S., Elba Miranda, M.S. and Marta Pentafiel, B.S. (1990). Fecal contamination of shanty town toddlers in households with non-corralled poultry, Lima, Peru. *American Journal of Public Health* 80, 146-149.
- Mechie, S.C., Chapman, P.A. and Siddons, C.A. (1997). A fifteen month study of *Escherichia coli* O157:H7 in a dairy herd. *Epidemiol Infect* 118, 17-25.
- Milne, L.M., Plom, A., Strudley, I., Pritchard, G.C., Crooks, R., Hall, M., Duckworth, G., Seng, C., Susman, M.D., Kearney, J., Wiggins, R.J., Moulds, M., Cheasty, T. and Willshaw, G.A. (1999). *Escherichia coli* O157 incident associated with a farm open to members of the public. *Commun Dis Public Health* 2, 22-6.
- Nauta, M.J.; Jacobs-Reitsma, W.F.; Evers, E.G.; Van Pelt, W., and Havelaar, A.H. (2005). Risk assessment of *Campylobacter* in the Netherlands via broiler meat and other routes. Bilthoven: RIVM; report no. 250911006.
- Nauta, M.J.; Evers, E.G.; Takumi, K., and Havelaar, A.H. (2001). Risk assessment of Shiga-toxin producing *Escherichia coli* O157 in steak tartare in the Netherlands. Bilthoven: RIVM; report no. 257851003.
- Neal, K.R. and Slack, R.C. (1995). The autumn peak in campylobacter gastro-enteritis. Are the risk factors the same for travel- and UK-acquired campylobacter infections? *J Public Health Med* 17, 98-102.
- Neal, K.R. and Slack, R.C. (1997). Diabetes mellitus, anti-secretory drugs and other risk factors for campylobacter gastro-enteritis in adults: a case-control study. *Epidemiol Infect* 119, 307-11.
- Neimann, J., Engberg, J., Molbak, K. and Wegener, H.C. (2003). A case-control study of risk factors for sporadic campylobacter infections in Denmark. *Epidemiol Infect* 130, 353-66.
- Noordhuizen, J.P.T.M.; Frankena, K.; Van Der Hoofd, C.M., and Graat, E.A.M. (1997). Application of Quantitative Methods in Veterinary Epidemiology. Wageningen: Wageningen Pers.
- Olsson Engvall, E., Brändström, B., Andersson, L., Baverud, V., Trowald-Wigh, G. and Englund, L. (2003). Isolation and identification of thermophilic *Campylobacter* species in fecal samples from Swedish dogs. *Scandinavian Journal of infectious diseases* 35, 713-718.
- Omisakin, F., MacRae, M., Ogden, I.D. and Strachan, N.J. (2003). Concentration and prevalence of *Escherichia coli* O157 in cattle feces at slaughter. *Appl Environ Microbiol* 69, 2444-7.
- Oosterom, J., Dekker, R., Wilde, G.J.A.D., Kempen de Troye, F.v. and Engels, G.B. (1985). Prevalence of *Campylobacter jejuni* and *Salmonella* during pig slaughtering. *The Veterinary Quarterly* 7, 31-34.

- Parry, S.M., Salmon, R.L., Willshaw, G.A., Cheasty, T., Lund, L.J., Wearden, P., Quoraishi, A.H. and Fitzgerald, T. (1995). Haemorrhagic colitis in child after visit to farm visitor centre. *Lancet* 346, 572.
- Payne, C.J., Petrovic, M., Roberts, R.J., Paul, A., Linnane, E., Walker, M., Kirby, D., Burgess, A., Smith, R.M., Cheasty, T., Willshaw, G. and Salmon, R.L. (2003). Vero cytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 gastroenteritis in farm visitors, North Wales. *Emerg Infect Dis* 9, 526-30.
- Pritchard, G.C., Williamson, S., Carson, T., Bailey, J.R., Warner, L., Willshaw, G. and Cheasty, T. (2001). Wild rabbits- a novel vector for verocytotoxigenic *Escherichia coli* O157. *Veterinary Record* 149: 567.
- Pritchard, G.C., Willshaw, G.A., Bailey, J.R., Carson, T. and Cheasty, T. (2000). Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 on a farm open to the public: outbreak investigation and longitudinal bacteriological study. *Vet Rec* 147, 259-64.
- Puyalto, C., Colmin, C. and Laval, A. (1997). *Salmonella typhimurium* contamination from farm to meat in adult cattle. Descriptive study. *Veterinary Research* 28, 449-460.
- Reid, C.A., Small, A., Avery, S.M. and Buncic, S. (2002). Presence of food-borne pathogens on cattle hides. *Food control* 13 (6-7), 411-415.
- Ross, A.G.P., Sleight, A.C., Yuesheng, L., Williams, G.M., Waine, G.J., Forsyth, S.J., Yi, L., Hartel, G.F. and McManus, D.P. (1998). Measuring exposure to *S. japonicum* in China. II. Activity diaries, pathways to infection and immunological correlates. *Acta Tropica* 71, 229-236.
- Rothman, K.J. and Mahon, B.E. (2004). Confounding and effect-measure modification in the evaluation of immunogenic agents. *European Journal of Epidemiology* 19, 205-207.
- Rusin, P., Maxwell, S. and Gerba, C. (2002). Comparative surface-to-hand and fingertip-to-mouth transfer efficiency of gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, and phage. *Journal of Applied Microbiology* 93, 585-592.
- Saeed, A.M., Harris, N.V. and DiGiacomo, R.F. (1993). The role of exposure to animals in the etiology of *Campylobacter jejuni/coli* enteritis. *Am J Epidemiol* 137, 108-14.
- Salfield, N.J. and Pugh, E.J. (1987). *Campylobacter* enteritis in young children living in households with puppies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294, 21-2.
- Sandberg, M., Bergsjø, B., Hofshagen, M., Skjerve, E. and Kruse, H. (2002). Risk factors for *Campylobacter* infection in Norwegian cats and dogs. *Preventive Veterinary Medicine* 55, 241-253.
- Sato, Y., Mori, T., Koyama, T. and Nagase, H. (2000). *Salmonella* virchow infection in an infant transmitted by household dogs. *J Vet Med Sci* 62, 767-9.
- Savill, M., Hudson, A., Devane, M., Garrett, N., Gilpin, B. and Ball, A. (2003). Elucidation of potential transmission routes of *Campylobacter* in New Zealand. *Water Science and Technology* 47, 33-38.
- Seepersadsingh, N., Adesiyun, A.A. and Seebaransingh, R. (2004). Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. in non-diarrhoeic dogs in Trinidad. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 51, 337-42.
- Shen, Z., Feng, Y., Dewhirst, F.E. and Fox, J.G. (2001). Coinfection of enteric *Helicobacter* spp. and *Campylobacter* spp. in cats. *Journal of Clinical Microbiology* 39, 2166-2172.

- Shere, J.A., Kaspar, C.W., Bartlett, K.J., Linden, S.E., Norell, B., Francey, S. and Schaefer, D.M. (2002). Shedding of *Escherichia coli* O157:H7 in dairy cattle housed in a confined environment following waterborne inoculation. *Appl. Envir. Microbiol.* 68, 1947-1954.
- Shukla, R., Slack, R., George, A., Cheasty, T., Rowe, B. and Scutter, J. (1995). *Escherichia coli* O157 infection associated with a farm visitor centre. *Commun Dis Rep CDR Rev* 5, R86-90.
- Small, A., Reid, C.A., Avery, S.M., Karabasil, N., Crowley, C. and Buncic, S. (2002). Potential spread of *Escherichia coli* O157, *Salmonella* and *Campylobacter* in the lairage environment at abattoirs. *Journal of Food Protection* 65, 931-936.
- Stanley, K., Cunningham, R. and Jones, K. (1998). Isolation of *Campylobacter jejuni* from groundwater. *J Appl Microbiol* 85, 187-91.
- Stanley, K.N., Wallace, J.S., Currie, J.E., Diggle, P.J. and Jones, K. (1998a). Seasonal variation of thermophilic campylobacters in lambs at slaughter. *Journal of Applied Microbiology* 84, 1111-1116.
- Steinhauserova, I., Fojtikova, K. and Klimes, J. (2000). The incidence and PCR detection of *Campylobacter upsaliensis* in dogs and cats. *Letters in applied Microbiology* 31, 209-212.
- Stern, N.J., Clavero, M.R., Bailey, J.S., Cox, N.A. and Robach, M.C. (1995). *Campylobacter* spp. in broilers on the farm and after transport. *Poultry Science* 74, 937-941.
- Strachan, N.J.C., Dunn, G.M. and Ogden, I.D. (2002). Quantitative risk assessment of human infection from *Escherichia coli* O157 associated with recreational use of animal pasture. *Int-J-Food-Microbiol* 75, 39-51.
- Strachan, N.J.C.; Dunn, G.M., and Ogden, I.D. (2003). *E. coli* O157: Burger Bug or Environmental Pathogen? 5th International Symposium on 'Shiga Toxin (Verocytotoxin) - Producing *Escherichia coli* Infections'; Edinburgh, Scotland, June 8th -11th. page 105.
- Swift, L. and Hunter, P.R. (2004). What do negative associations between potential risk factors and illness in analytical epidemiological studies of infectious disease really mean? *Eur J Epidemiol* 19, 219-23.
- Synge, B.A., Hopkins, G.F., Reilly, W.J. and Sharp, J.C. (1993). Possible link between cattle and *E coli* O157 infection in a human. *Vet Rec* 133, 507.
- Tanaka, Y., Katsube and Imaizumi, K. (1976). Distribution of *Salmonellae* in the digestive tract and lymph node carrier-dogs. *Japanese Journal of Veterinary Science* 38, 215-224.
- Tenkate, T.D. and Stafford, R.J. (2001). Risk factors for campylobacter infection in infants and young children: a matched case-control study. *Epidemiol Infect* 127, 399-404.
- Teunis, P.F.M., Van Der Heijden, O.G., Van Der Giessen, J.W.B. and Havelaar, A.H. (1996). The dose-response relation in human volunteers for gastro-intestinal pathogens. report nr. 284550002, Bilthoven: RIVM.
- The Middlesex-London Health Unit (1999). An *E. coli* O157:H7 outbreak associated with an animal exhibit: Middlesex-London Health Unit investigation and recommendations. Available at: <http://www.healthunit.com/index.asp?mode=article&lang=english &articleID =10173&rank=316>.
- Trevena, W.B., Hooper, R.S., Wray, C., Willshaw, G.A., Cheasty, T. and Domingue, G. (1996). Vero cytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 associated with companion animals. *Vet Rec* 138, 400.

- Valkenburg, S.M. (2001). Code voor hygiëne op kinderboerderijen in Nederland. Min. VWS: Keuringsdienst van Waren / Directie GZB; Min. LNV: Directie VVA.
- Van Duynhoven, Y.T.H.P., De Jager, C.M., Heuvelink, A.E., Van Der Zwaluw, W.K., Maas, H.M., Van Pelt, W., and Wannet W.J. (2002). Enhanced laboratory-based surveillance of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O157 in the Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21, 513-22.
- Van Duynhoven, Y.T.H.P., De Jager, C.M., Heuvelink, A.E., Van Der Zwaluw, W.K., Maas, H.M., Van Pelt, W., and Wannet, W.J. (2004). Intensieve surveillance van Shiga toxine-producerende *Escherichia coli* O157 in Nederland. *Infectieziekten Bulletin* 15, 251-7.
- Van Duynhoven, Y.T.H.P., De Jager, C.M., Heuvelink, A.E., Van Der Zwaluw, W.K., Maas, H.M., Van Pelt, W., and Wannet, W.J. (2005). Hoe stond het met de Shiga toxine-producerende *Escherichia coli* O157 in Nederland in 2004? *Infectieziekten Bulletin* 16, 336-42.
- Van Lier, A. (2003). *E. coli* O57-besmetting door kinderfeestje op boerderij . *Infectieziekten Bulletin* 14, 124-5.
- Van Pelt, W., Van De Giessen, A.W., Van Leeuwen, W.J., Wannet, W., Henken, A.M., Evers, E.G., De Wit, M.A.S. and Van Duynhoven, Y.T.H.P. (1999). Oorsprong, omvang en kosten van humane salmonellose. Deel 1. Oorsprong van humane salmonellose met betrekking tot varken, rund, kip, ei en overige bronnen. *Infectieziekten Bulletin* 10, 240-243.
- Van Pelt, W., and Van Duynhoven, Y.T.H.P. (2005). Trends in Gastro-enteritis in Nederland; notitie met betrekking tot 2004. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, IGZ-notitie.
- Van Wijnen JH, Clausing P and Brunekreef B (1990). Estimated soil ingestion by children. *Environmental research* 51, 147-162.
- Voedsel en Waren Autoriteit (2004). Reports and trends of zoonotic agents. the Netherlands. 2003.
- Wall, P.G., Morgan, D., Lamden, K., Ryan, M., Griffin, M., Threlfall, E.J., Ward, L.R. and Rowe, B. (1994). A case control study of infection with an epidemic strain of multiresistant *Salmonella* typhimurium DT104 in England and Wales. *Commun Dis Rep CDR Rev* 4, R130-5.
- Weijtens, M.J.B.M., Bijker, P.G.H., Plas, v.d. J., Urlings, H.A.P. and Biesheuvel, M.H. (1993). Prevalence of *Campylobacter* in pigs during fattening; an epidemiological study. *Veterinary Quaterly* 15, 138-143.
- Williams, A.P., Avery, L.M., Killham, K. and Jones, D.L. (2005). Persistence of *Escherichia coli* O157 on farm surfaces under different environmental conditions. *J Appl Microbiol* 98, 1075-83.
- Wolfs, T.F., Duim, B., Geelen, S.P., Rigter, A., Thomson-Carter, F., Fleer, A. and Wagenaar, J.A. (2001). Neonatal sepsis by *Campylobacter jejuni*: genetically proven transmission from a household puppy. *Clin Infect Dis* 32, E97-9.
- Wright, J.G., Tengelsen, L.A., Smith, K.E., Bender, J.B., Frank, R.K., Grendon, J.H., Rice, D.H., Thiessen, A.M., Gilbertson, C.J., Sivapalasingam, S., Barrett, T.J., Besser, T.E., Hancock, D.D. and Angulo, F.J. (2005). Multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium in four animal facilities. *Emerg Infect Dis* 11, 1235-41.
- Zhao, T., Doyle, M.P., Shere, J. and Garber, L. (1995). Prevalence of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in a survey of dairy herds. *Appl. Environ. Microbiol.* 61, 1290-1293.

Bijlage 1: Gebruikte zoekopdrachten voor het literatuuroverzicht van epidemiologische studies

Onderstaand overzicht geeft de gebruikte zoekopdrachten in Medline (via Winspurs) en Pubmed en in Nederlandse vakliteratuur (Nederlandse tijdschriften voor Geneeskunde, Diergeneeskunde en Medische Microbiologie en het Infectieziekten Bulletin) weer. Tevens zijn verscheidene combinaties van onderstaande zoekopdrachten uitgevoerd (met name zoekopdrachten voor STEC O157, Campylobacter en Salmonella gecombineerd met zoekopdrachten voor kinderboerderij, honden / katten en algemeen).

Kinderboerderij:

Kinderboerderij*
 Dierenweide*
 Children's farm
 Children* farm*
 Petting farm*
 Pet* farm*
 Petting zoo*
 Pet* zoo*
 Open farm*
 Public* farm*
 Animal* exhibit*
 Animal* pasture*
 Visitor* farm*
 Farm* visit*
 Zoo
 Explode 'Animals-Zoo'/all subheadings

Honden / Katten:

Hond*
 Kat*
 Dog*
 Puppy
 Puppies
 Cats
 Kitten*
 Explode 'Animals-Domestic'/all subheadings
 Companion animal*Explode 'Dogs'/all subheadings
 Pet*
 Pets

STEC O157:

Explode 'Escherichia coli Infections'/all subheadings
 E. coli O157
 VTEC O157
 STEC O157

Campylobacter:

Explode 'Campylobacter-Infections'//all subheadings
 Campylobacter*

Salmonella:

Explode 'Salmonella-infections'//all subheadings
 Salmonell*

Algemeen:

Patiënt-controle
 Case-control
 Case control
 Explode 'Risk factors'/all subheadings
 Surveillance
 Survey
 Cohort
 LA=English

Bijlage 2. Resultaten literatuurstudie blootstellingsschatting kinderboerderij in tabelvorm

	Aantal bezoekers kinderboerderijen	Nederlandse populatie	Bezoekfrequentie	Bezoekduur
Kinderboerderijen in Nederland	<p>SKBN (2005) 15-20 x 10⁶ bezoekers</p> <p>Berends et al. (2001) 9,08x10⁶- 1,108x10⁷ Bezoekers, leeftijd:</p> <ul style="list-style-type: none"> * 0-5jr: 21% (sd12) * 5-10jr 25% (sd8) * 10-20 jr 15% (sd8) *20-40jr 18% (sd 9) * 40-60jr 12% (sd 5) * >60 jr 9% (sd5) <p>Zoelen (SKBN, pers.comm.) 50% kind</p>	<p>CBS (2005) * totale bevolking 16,258x10⁶</p> <p>Naar leeftijd:</p> <ul style="list-style-type: none"> * 0-20 jr 3,988x10⁶ * 20-45jr 5,842x10⁶ * 45-65jr 4,177x10⁶ * 65-80jr 1,693*10⁶ * >80jr 5,58*10⁵ 	<p>Berends et al. (2001) (8-12jr ; n=279)</p> <ul style="list-style-type: none"> 14% 1 x per jaar 38% 1x per maand 23% 1x per week 12% 2-3x per week 6% 4-6x per week 5% 7x per week 2% >7x per week <p>Zoelen (SKBN, pers. comm.) Kinderen komen 2-3 x per week</p>	<p>Berends et al. (2001) (8-12 jr; n=279)</p> <ul style="list-style-type: none"> 3% 0,25-0,5uur 34% 0,5-1 uur 32% 1-2 uur 23% 2-4 uur 8% > 4uur

	Prevalentie <i>Campylobacter</i>	Concentratie <i>Campylobacter</i>	Feces op de vacht	<i>Campylobacter</i> spp. op de vacht	Feces-hand contact en ingestie feces
Nederland	<p>Bouwknegt et al. (2003) Op koppelniveau Koe: 6,5%(3,4-9,6) Kalf : 58,3% (47,9-68,8) Varken : 45,5% (39,6-51.5) Mestkuiken: 17,5% (12,5-22,5)</p> <p>Heuvelink et al.(2003): Totaal kinderboerderij 74/131 (56,5%) Rund 17/151 (11,3%) Varken 19/58 (32,8%) Schaap/geit/lama 155/1502 (10,3%) Paard/pony/ezel 6/346 (1,7%) Gevogelte 21/99 (21,2%) Knaagdier 3/43 (7%) Hert 3/117 (2,6%)</p>	<p>Enthoven (niet gepubliceerd) 190 mestkuiken monsters: 5,35 log kve/g (sd 2,35); 176 monsters: 5,58log (sd 1,82); 38 koppels: 5,54 log (sd 1,64); 29 koppels: 6,00 log (sd 1,52)</p> <p>Weijtens et al. (1993) varkens droogvoer: 11 weken 4,0log/g; 22 wkn 3,2 log/g; rectaal <2,8log/g; ileaal 3,5log/g Varkens natvoer: 11 weken 3,9log/g; 22 wkn 3,2log/g; rectal 2,9log/g; ileal 3,9log/g</p> <p>Oosterom et al. (1985) feces na slachten varken 3,56log/g (SD:1,44)</p> <p>Havelaar (2002). In het levende dier wordt <i>Campylobacter</i> in de hoogste aantallen aangetroffen in de dunne darm, dikke darm, cloaca en vooral de blindedarm (Achen <i>et al.</i> 1998). Deze aantallen bedragen doorgaans 10⁵-10⁹ kve/g darminhoud (Berrang <i>et al.</i> 2000)</p>	-	-	-

	Prevalentie Campylobacter	Concentratie Campylobacter	Feces op de vacht	Campylobacter spp. op de vacht	Feces-hand contact en ingestie feces
Wereldwijd	Chattopadhyay et al. , (2001). <i>Campylobacter</i> spp. in diarree (10/45) en gezonde (4/75) koeien, in diarree (10/30) en gezonde (1/70) schapen, in gezonde varkens (26/70), in diarree (3/18) en gezonde (1/12) honden en kippen en eenden (63/160)	Stanley et al. (1998) melkvee $6,1 \times 10^2$ kalveren $3,3 \times 10^4$ mpn Hutchison et al. (2005) rund $3,2 \times 10^2$ kve/g; varken $3,1 \times 10^2$ kve/g; pluimvee $2,6 \times 10^2$ kve/g; schaap $3,9 \times 10^2$ kve/g Hutchison et al. (2005b) <i>Campylobacter</i> in slurry (beginconcentratie van 1×10^6 kve/g) op grasland. Na 64 dagen concentratie beneden de detectielimiet. 1 log reductie duurt variërend voor het type slurry 1,85-3,05 dagen Stern et al. (1995) <i>Campylobacter</i> concentraties in slachtkuikens $10^{4,1}$ tot $10^{7,3}$ kve/g ceca Stanley et al. (1998a) Concentratie <i>Campylobacter</i> in lamsfeces bij slachten was log 4,00 (sd 0,16)	-	Small et al. (2002) geen <i>Campylobacter</i> in monsters van de vacht van 90 geslachte lammeren, versus 5,6% positieve stalmonsters Beach et al. (2002) 13/100 (13%) positieve vacht monsters van runderen Reid et al. (2002) geen <i>Campylobacter</i> positieve vacht monsters van runderen Kain et al. (2001) 13,8% positieve runderhuid monsters in slachthuis	Marquis et al. , 1990 Gemiddeld feces-naar-hand 2,9 (sd 3,0) per 12 uur; Gemiddeld hand-naar-mond: 3,9 (sd 4,6) per 12 uur

	Prevalentie <i>E. coli</i> O157	Concentratie <i>E. coli</i> O157	Feces op de vacht	<i>E. coli</i> O157 op de vacht	Feces-hand contact en ingestie feces
Nederland	<p>Bouwknegt et al. (2003) Koe: 8,6%(5,0-12,2) Kalf : 13,3% (6,1-20,5) Varken : 0% (0-1,6) Leghen: 0,9% (0,3-4,1) Mestkuiken: 4,0% (2,0-8,8). Giessen (niet gepubliceerd): * kalveren (2004): 23/171 (13,5%) * koe (2004) 13/153 (8,5%) Heuvelink et al. (2003) bemonsterde 127 kinderboerderijen (kibo's) en nam in totaal 2293 mestmonsters(pos/tot): Tot kibo 13/127 (10,2%) Rund 6/146 (4,1%) Varken 1/56 (1,8%) Schaaap/geit/lama 47/1459 (3,2%) Paard/pony/ezel 3/334 (0,9%) Gevogelte 1/99 (1,0%) Knaagdier 0/42 (0%) Hert 0/112 (0%)</p>	-	-	-	-

	Prevalentie <i>E. coli</i> O157	Concentratie <i>E. coli</i> O157	Feces op de vacht	<i>E. coli</i> O157 op de vacht	Feces-hand contact en ingestie feces
Wereldwijd	<p>Pritchard et al. (2001) (UK) <i>E. coli</i> O157 in feces wilde konijnen (geen kwantitatieve data)</p> <p>Low et al. (2005) 30/35 feces monsters afkomstig van tissue positieve dieren zijn positief voor <i>E. coli</i> O157</p> <p>Garcia and Fox (2003) 25% hollander konijnen en 9% van de nieuw zeelander konijnen positief voor Stx producerende <i>E. coli</i> O153:H7</p>	<p>Zhao (1995) kalveren $<10^2$ tot 10^5 kve/g</p> <p>Cray and Moon (1995) melkvee 1×10^5 kve/g ($1,5 \times 10^2$-$1,3 \times 10^7$); kalveren $6,3 \times 10^6$ kve/g (5×10^6-1×10^7) (Geinoculeerd met 10^{10})</p> <p>Omisakin et al. (2003) runderen $<10^2$-10^6</p> <p>Hutchison et al. (2005) rund $1,2 \times 10^3$ kve/g; varken $3,9 \times 10^3$ kve/g; pluimvee ND; schaap $7,8 \times 10^2$ kve/g</p> <p>Low et al. (2005) runderen $3,9 \times 10^1$-$7,8 \times 10^5$ kve/g en 1×10^1-$4,5 \times 10^4$ kve/g</p> <p>Fegan et al. (2004) runderen 26 runderen <10 MPN/g, 10 runderen 10-10^3 MPN/g, 3 runderen 10^3-10^5 MPN/g</p> <p>Avery et al. (2004) Koeien, schapen en varkens op grasland, na 7 dagen <i>E. coli</i> levels resp. 7,7, 7,59 en $7,48 \log_{10}$ kve/g. Na 14 dagen levels resp. 5.34, 4.31 en $4,96 \log_{10}$ kve/g</p> <p>Hutchison et al. (2005b) <i>E. coli</i> O157 in slurry (beginconcentratie van 1×10^6 kve/g) op grasland. Na 64 dagen concentratie beneden de detectielimiet. 1 log reductie duurt afhankelijk van het slurry type 1,31-1,70 dagen</p> <p>La Ragione et al. (2005) orale inoculatie geiten (<8 weken) 10^{10} kve. Na 24 uur 5×10^4 kve/g feces (range 2×10^4-$9,2 \times 10^6$)</p>	-	<p>Small et al. (2002) 5,5% vachten van geslachte lammeren (n=90) <i>E. coli</i> O157 positief, vs 2,2% positieve stalmonsters</p> <p>Dunn et al. (2004) 1 positieve huid swab van koe met hoge aantallen <i>E. coli</i> O157 in feces</p> <p>Braden et al. (2004) 33, 31,47 en 47% van de vachtmonsters van runderen positief</p> <p>Reid et al. (2002) vachtmonsters runderen, romp: 3,3% (0-6,6%); flank: 4,4% (3,3-6,6%); borst: 22,2% (16,6-30,0)</p> <p>Keen et al. (2002) STEC O157 in 73,4% rug-, 62,6% nek-, 54% van flank-, 51,1% buik- en 41% spronggewichtmonsters</p> <p>Loneragan et al. (2005) 12,1% van de vachtmonsters van runderen positief voor <i>E. coli</i> O157 vs 9,9% feces monsters</p>	<p>Marquis et al. (1990) gemiddelfeces-naar-hand: 2,9 (sd 3,0) pr 12 uur; gemiddelde hand-naar-mond: 3,9 (sd 4,6) per 12 uur</p>

	Prevalentie <i>Salmonella</i> spp.	Concentratie <i>Salmonella</i> spp.	Feces op de vacht	<i>Salmonella</i> spp. op de vacht	Feces-hand contact en ingestie feces
Nederland	<p>Bouwknegt et al. (2003) Koe: 2,4%(1,2-5,3) Kalf : 5,0% (0,4-9,6) Varken: 12,7% (8,7-16,7) Leghen: 21,1% (16,0-26,2) Mestkuiken: 19,9% (14,6-25,2) Giessen (niet gepubliceerd): * varken (2004): 65/221 (29,4%) Heuvelink et al. (2003) bemonsterde 131kinderboerderijen (kibo's) in totaal 2341 mestmonsters(pos/tot): Tot kibo 19/131 (14,5%) Rund 0/151 (0%) Varken 0/58 (0%) Schaap/geit/lama 20/1488 (1,3%) Paard/pony/ezel 5/344 (1,5%) Gevogelte 9/97 (9,3%) Knaagdier 0/41 (0%) Hert 3/115 (2,6%)</p>	<p>Oosterom et al. (1985) gemiddelde feces na slachten varken 1,05log/g (SD:1,05)</p>	-	-	-

	Prevalentie <i>Salmonella</i> spp.	Concentratie <i>Salmonella</i> spp.	Feces op de vacht	<i>Salmonella</i> spp. op de vacht	Feces-hand contact en ingestie feces
Wereldwijd	<p>Davies et al. (2004) Rund 2/891 <i>Salmonella</i> positieve fecale runder monsters. Varken 578/2509 <i>Salmonella</i> positieve fecale varkens monsters</p>	<p>Hutchison et al. (2005) rund $2,1 \times 10^3$ kve/g; varken $6,0 \times 10^2$ kve/g; pluimvee $2,2 \times 10^2$ kve/g; schaap $7,1 \times 10^2$ kve/g</p> <p>Hutchison (2005b) <i>Salmonella</i> in slurry (beginconcentratie van 1×10^6 kve/g) op grasland. Na 64 dagen concentratie op beneden de detectielimiet. 1 log reductie duurt afhankelijk van het slurry type 1,34-1,86 dagen</p> <p>Levesque et al. (2000) <i>Salmonella</i> in meeuwen feces $1,6 \times 10^6$, $3,2 \times 10^6$ en $9,1 \times 10^5$ kve/g (3 kolonies)</p> <p>Fedorka-Cray et al. (2001) geometrisch gemiddelde concentratie <i>Salmonella</i> in slachtkuiken feces 2,37log kve/g</p> <p>Henzler & Opitz (1992) <i>Salmonella</i> in muizen feces: $2,3 \times 10^5$ en $2,5 \times 10^3$ kve/g in keutels en $2,6 \times 10^7$ en $2,8 \times 10^5$ kve/g in feces</p>	-	<p>Puyalto (1997) <i>S. typhimurium</i> op rundervacht en in feces: 94/320 (29%) haar - monsters positief; 25/80 (31%) oormonsters positief, 20/240 (8%) fecesmonsters positief</p> <p>Small et al. (2002) 7,8% vachten van geslachte lammeren (n=90) <i>Salmonella</i> positief versus 1,1% positieve monsters stal</p> <p>Braden et al. (2004) 45 en 46% van de vacht swabs van runderen positief</p> <p>Reid et al. (2002). vacht swabs runderen, romp: 2,2% (0-6,6%); flank: 8,8% (0-16,6%); borst: 10,0% (3,3-13,3%)</p> <p>Loneragan et al. (2005) prevalentie <i>Salmonella</i> op vacht was 88,4% vs 44,9% in feces</p>	<p>Marquis et al., 1990 Gemiddeld feces-naar-hand: 2,9 (sd 3,0) per 12 uur gemiddeld feces-to-mouth: 3,9 (sd 4,6) per 12 uur</p>

Bijlage 3. Resultaten literatuurstudie blootstellingsschatting hond en kat in tabelvorm

	Aantal honden en katten in Nederland	Aantal honden en katten per huishouden in Nederland
Huisdieren in Nederland	<p>Nieuwsflits FOD (België): $1,5 \times 10^6$ honden $2,3 \times 10^6$ miljoen katten 9,4 honden per 100 inwoners 14,4 katten per 100 inwoners Verhouding kat/hond 1,53</p> <p>Marketrespons i.o.v. NVG: $1,76 \times 10^6$ honden $3,3 \times 10^6$ katten</p> <p>Dierenbescherming: $1,5 \times 10^6$ honden $2,7 \times 10^6$ katten</p>	<p>Dierenbescherming: 90% van huishoudens met hond heeft 1 hond 67% van huishoudens met kat heeft 1 kat</p>

	Prevalentie <i>Campylobacter</i>	Concentratie <i>Campylobacter</i>	Feces op de vacht	<i>Campylobacter</i> spp. op de vacht	Feces-hand contact en ingestie feces
Nederland	<p>VWA (2003): Prevalenties in diagnostisch monsters voor <i>Campylobacter</i>: Hond: 57/145 (39%) Kat: 9/264 (3,4%)</p>	-	-	-	

	Prevalentie <i>Campylobacter</i>	Concentratie <i>Campylobacter</i>	Feces op de vacht	<i>Campylobacter</i> spp. op de vacht	Feces-hand contact en ingestie feces
Wereldwijd	<p>Hald (2004) 26 jonge honden, 366 swabs, 278/366 (76.2%) <i>Campylobacter</i> spp.; Op 3 maanden leeftijd 60% besmet; Op 1 jaar leeftijd bijna 100% besmet</p> <p>Sandberg (2002) 124/529 (23%) gezonde honden <i>Campylobacter</i> positief vs. 18/66 (27%) diarree honden 54/301(18%) gezonde katten <i>Campylobacter</i> positief vs. 5/31 (16%) diarree katten</p> <p>Shen (2001) 47/227 monsters van katten positief voor <i>Campylobacter</i> spp.</p> <p>Hill et al. (2000) <i>Campylobacter jejuni</i> in 1% van de 206 fecale monsters van katten</p> <p>Evans (1994) 23/71 (32,4%) honden feces monsters <i>Campylobacter</i> positief; puppies (<6 maanden) 51,2%; oudere honden 6,7%</p> <p>Hald & Madsen (1997) rectale swabs puppies en kittens 21/72 (29%) <i>Campylobacter</i> in puppies; 2/42 (5%) <i>Campylobacter</i> in kittens</p> <p>Engvall et al. (2003) 51/91 (56%) gezonde huishonden <i>Campylobacter</i>, 32/42 (76%) jonge (5-12 mnd), 19/49 (39%) oude (>13 mnd)</p> <p>Chattopadhyay et al. (2001) feces monsters van 1/12 gezonde honden en 3/18 van honden met diarree bevat <i>Campylobacter</i></p>	-	-	-	<p>Marquis et al., 1990 Gemiddelde feces-naar- hand contact: 2.9 (sd 3.0) per 12 uur Gemiddelde hand-naar- mond : 3.9 (sd 4.6) per 12 uur</p>

	Prevalentie <i>E. coli</i> O157	Concentratie <i>E. coli</i> O157	Feces op de vacht	<i>E. coli</i> O157 op de vacht	Feces-hand contact en ingestie feces
Nederland	-	-	-	-	-

	Prevalentie <i>E. coli</i> O157	Concentratie <i>E. coli</i> O157	Feces op de vacht	<i>E. coli</i> O157 op de vacht	Feces-hand contact en ingestie feces
Wereldwijd	Beutin (1993) VTEC, niet O157 in 3/63 (4,8%) fecale monsters van honden VTEC, niet O157 in 9/65 (13,8%) fecale monsters van katten	-	-	-	-

	Prevalentie <i>Salmonella</i> spp.	Concentratie <i>Salmonella</i> spp.	Feces op de vacht	<i>Salmonella</i> spp. op de vacht	Feces-hand contact en ingestie feces
Nederland	VWA (2003): Prevalenties in diagnostisch monsters voor <i>Salmonella</i> : Hond: 10/473 (2,1%) Kat: 7/264 (2,7%)	-	-	-	-
Wereldwijd	Hill et al. (2000) <i>Salmonella typhimurium</i> in 1% van de 199 fecale monsters van katten. Steinhausserova et al. (2000) Honden en katten met diarree: Hond: 51 (23%) <i>Salmonella</i> Kat: 3 (18%) <i>Salmonella</i> Controle dieren (honden+katten): 19 (15%) <i>Salmonella</i> Immerseel et al. (2004) rectale swabs van 278 gezonde huiskatten, 58 van overleden katten en 35 van groepshuisvestingskatten (<4 mnd). 1 <i>Salmonella</i> positieve huiskat, 5 (8,6%) positieve dode, 18 (51,4%) positieve groepshuisvestingskittens Seeperadsingh (2004) <i>Salmonella</i> in 50 (3,6%) van de 1391 feces monsters van honden zonder diarree Hackett en Lappin (2003) <i>Salmonella</i> in 2/71 (2,8%) feces monsters van honden met diarree en in 1/59 (1,7%) zonder diarree	Tanaka et al. (1976) <i>Salmonella</i> in fecale monsters van honden : 10^2 - 10^5 organismen per 100 g feces. 2 honden scheidde 10^2 organismen per 100g feces uit, 3 andere 10^4 - 10^5 organismen per 100 g feces	-	-	-