



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Infectierisico's van de veehouderij voor omwonenden

RIVM rapport 609400004/2012

C.B.M. Maassen et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Infectierisico's van de veehouderij voor omwonenden

RIVM Rapport 609400004/2012

Colofon

© RIVM 2012

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

C.B.M. Maassen (RIVM)
E. van Duijkeren (RIVM)
Y.T.H.P. van Duynhoven (RIVM)
A. Dusseldorp (RIVM)
P. Geenen (RIVM)
A.A. de Koeijer (CVI)
M.P.G. Koopmans (RIVM)
F. Loos (Universiteit Twente)
W.F. Jacobs-Reitsma (RIVM)
R. de Jonge (RIVM)
A.W. van de Giessen (RIVM)

Contact:

Kitty Maassen, senior-onderzoeker RIVM/CIb/LZO/Dier en Vector
Kitty.Maassen@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van VWS, in het kader van V/609400/12 'ondersteuning GGD'en'.

Rapport in het kort

Infectierisico's van de veehouderij voor omwonenden

Momenteel kunnen er geen wetenschappelijk onderbouwde uitspraken worden gedaan over het infectierisico van omwonenden van veehouderijen, met uitzondering van Q-koorts. Het is aangetoond dat omwonenden van melkgeitenbedrijven met Q-koorts, een verhoogd risico hebben om deze infectieziekte te krijgen. Voor de overige zoönosen (infectieziekten die van dier op mens worden overgedragen) zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het risico in relatie tot de afstand tot veehouderijen, het bedrijfstype en de bedrijfsgrootte. Wel is bekend dat veehouders, medewerkers op veehouderijen en dierenartsen een verhoogd risico hebben om bepaalde zoönosen op te lopen. Direct contact met dieren is daarbij vaak een risicofactor.

Zes zoönotische infectieziekten onderzocht

Dat concludeert het RIVM op basis van een literatuuronderzoek dat is uitgevoerd op verzoek van de GGD'en. Zij hebben het RIVM gevraagd wat de achtergrond was van een afstandsadvies van 1 à 2 km uit 2008. Dit advies blijkt betrekking te hebben op de afstand tussen bedrijven onderling en is erop gericht dierziekten te beheersen, in het bijzonder 'vogelgriep' (aviaire influenza). Of ook een verhoogd risico voor omwonenden kan worden vastgesteld, heeft het RIVM in het onderliggende rapport bekeken aan de hand van zes voorbeelden van zoönosen (vogelgriep, Q-koorts, psittacose, campylobacteriose, veegerelateerde MRSA en ESBL-producerende bacteriën).

Om inzicht te verkrijgen in de infectierisico's voor omwonenden van veehouderijen is het belangrijk om nader onderzoek te verrichten. Van belang daarbij zijn mogelijke relaties tussen de aanwezigheid van micro-organismen in de omgeving van veehouderijen en de mate waarin zoönotische infecties bij omwonenden voorkomen.

Trefwoorden: intensieve veehouderij, LOG's, afstandsadvies, zoönosen, resistentie, omwonenden

Abstract

Risk of infections from livestock farming for people living nearby

At present it cannot be determined with any certainty whether or not people living nearby intensive livestock farms are at increased risk of contracting zoonotic infectious diseases that are transmitted from animal to human. This is because there are insufficient data available on the risks with regard to the distance to the farm, the type of farming being done and the size of the farming enterprise. The only disease for which there are strong indications that people living nearby are at increased risk of contracting it is Q fever. It is also known that livestock farmers and farm employees are at increased risk of contracting some zoonotic diseases. Often, it is direct contact with animals that constitutes the risk factor.

Six zoonotic infectious diseases studied

The above has been concluded by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) based on a literature study that was carried out by order of the Dutch Municipal Public Health Services (GGD). They asked RIVM to clarify the background of the distance recommendation of one to two kilometres that dates from 2008. This recommendation apparently refers to the distance between enterprises and is aimed at controlling animal diseases, in particular bird flu (avian influenza). In the current report, the RIVM has looked at whether a risk can be determined for neighbouring residents of livestock farms by analysing data on six zoonotic diseases. These diseases are, bird flu, Q fever, psittacosis, campylobacteriosis, livestock-associated MRSA, and, ESBL-producing bacteria.

In order to gain insight into the infection risks for neighbouring residents of livestock farms, it is important to carry out further research. For example, studies could be done into possible links between the presence of micro-organisms in the environment of the livestock farms and the degree to which zoonotic infections occur in neighbouring residents.

Key words: intensive livestock farming, distance recommendation, zoonotic diseases, neighbouring residents

Inhoud

Samenvatting—9

1 Inleiding—11

- 1.1 Doel en vraagstelling—11
- 1.2 Aanpak en afbakening—12
- 1.3 Begeleidingscommissie—12
- 1.4 Intensieve veehouderij in reconstructiegebieden—12
- 1.5 Intensieve veehouderij en volksgezondheid—13

2 Het afstandsadvies uit 2008—15

- 2.1 Afstandsadvies 2008—15
 - 2.1.1 Overdracht influenza tussen pluimveebedrijven—15
 - 2.1.2 Influenza-insleep bij varkens—16
 - 2.1.3 Beschermingsgebied bij uitbraak van een dierziekte—16
 - 2.1.4 Conclusie ten aanzien van onderbouwing afstandsadvies uit 2008—17

3 Zoönosen—19

- 3.1 Vogelgriep: Aviaire influenza (AI)—19
 - 3.1.1 Ziekteverwekker en ziekte bij dieren—20
 - 3.1.2 Transmissie tussen dieren en veehouderijbedrijven—20
 - 3.1.3 Aanwezigheid in milieu—21
 - 3.1.4 Ziekte bij mensen en transmissie naar mensen—22
 - 3.1.5 Gezondheidseffecten bij werknemers/veehouders en gezinsleden—23
 - 3.1.6 Gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen—23
- 3.2 Q-koorts—24
 - 3.2.1 Ziekteverwekker en ziekte bij dieren—24
 - 3.2.2 Transmissie tussen dieren en tussen veehouderijbedrijven—24
 - 3.2.3 Aanwezigheid in milieu—25
 - 3.2.4 Ziekte bij mensen en transmissie naar mensen—26
 - 3.2.5 Gezondheidseffecten bij werknemers/veehouders—26
 - 3.2.6 Gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen—27
- 3.3 Psittacose (papegaaizenziekte)—28
 - 3.3.1 Ziekteverwekker—28
 - 3.3.2 Voorkomen en ziekte bij dieren—28
 - 3.3.3 Transmissie tussen dieren en tussen veehouderijbedrijven—29
 - 3.3.4 Ziekte bij mensen—30
 - 3.3.5 Gezondheidseffecten bij werknemers/veehouders en gezinsleden—30
 - 3.3.6 Gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen—30
- 3.4 Campylobacteriose—31
 - 3.4.1 Ziekteverwekker—31
 - 3.4.2 Ziekte bij dieren en transmissie tussen dieren—31
 - 3.4.3 Aanwezigheid in milieu—32
 - 3.4.4 Ziekte bij mensen en transmissie naar mensen—33
 - 3.4.5 Gezondheidseffecten bij werknemers/veehouders en gezinsleden—34
 - 3.4.6 Gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen—35
- 3.5 Veegerelateerde MRSA—35
 - 3.5.1 Ziekteverwekker—36
 - 3.5.2 Ziekte bij dieren en transmissie tussen dieren—36
 - 3.5.3 Aanwezigheid in milieu—37
 - 3.5.4 Ziekte bij mensen en transmissie naar mensen—38

- 3.5.5 Blootstelling bij werknemers/veehouders en gezinsleden—38
- 3.5.6 Blootstelling bij omwonenden van veehouderijen—39
- 3.6 ESBL-producerende bacteriën—39
 - 3.6.1 Ziekteverwekker—40
 - 3.6.2 Ziekte bij dieren en transmissie tussen dieren—40
 - 3.6.3 Aanwezigheid in milieu—41
 - 3.6.4 Ziekte bij mensen en transmissie naar mensen—41
 - 3.6.5 Gezondheidseffecten bij werknemers/veehouders en gezinsleden—41
 - 3.6.6 Gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen—42

4 Antwoorden op de vragen—43

Geraadpleegde deskundigen—49

Referenties—50

Samenvatting

De intensieve veehouderij in Nederland ondergaat een schaalvergroting. Dit heeft de laatste jaren geleid tot een maatschappelijk debat over verschillende aspecten van de (intensieve) veehouderij, waaronder de gezondheid van omwonenden van veehouderijbedrijven en de zogenaamde 'megastallen'. De GGD'en worden hierbij geregeld om advies gevraagd. Regelmatig ontstaat daarbij discussie over de afstand die bewaard zou moeten worden tussen veehouderijen en gevoelige bebouwing zoals woningen. Tevens wordt vaak gesproken over een afstand van 1-2 km tussen bedrijven onderling. De onderbouwing van dit zogenoemde 'afstandsadvies' (genoemd in een RIVM rapport uit 2008)¹ roept in de praktijk vragen op.

Vraagstelling

Om bovengenoemde redenen hebben de GGD'en aan het Centrum Gezondheid en Milieu van het RIVM de volgende vragen voorgelegd:

- Wat is de achtergrond van het afstandsadvies van 1-2 km tussen bedrijven en welke risico's zijn relevant als aan dit advies niet wordt voldaan?
- Wat is er voor de verschillende zoönosen bekend over risico's voor omwonenden en welke invloed hebben grootte, type bedrijf en bedrijfsvoering hierop?
- Welke informatie is er in de toekomst nodig om duidelijkheid te geven over de vragen die nu niet kunnen worden beantwoord?

Onderbouwing afstandsadvies

De wetenschappelijke basis van het oorspronkelijke afstandsadvies van 1 à 2 km heeft betrekking op de afstand tussen bedrijven onderling in het kader van de beheersing van dierziekten. Het is vooral gebaseerd op onderzoek naar de overdracht van specifieke typen influenza tussen pluimveebedrijven en kan niet worden veralgemeniseerd naar alle zoönosen, diersoorten en bedrijfstypen en kan evenmin worden vertaald naar een advies over afstand tussen veehouderijbedrijven en woningen.

Risico's in relatie tot afstand van veehouderijbedrijven

Alleen voor Q-koorts zijn onderzoeksgegevens beschikbaar en die duiden op een verhoogd risico van infectie en ziekte bij omwonenden in relatie tot de afstand van woonhuis tot melkgeitenbedrijven. Daarentegen lijkt wonen in de nabijheid van MRSA-besmette bedrijven geen verhoogd risico te geven. Hoewel er MRSA-DNA aangetoond wordt in de lucht rondom veehouderijen zijn de prevalenties van MRSA-dragerschap onder omwonenden erg laag en wordt het risico voor omwonenden derhalve heel laag geacht. Voor de andere zoönosen geldt dat er geen onderbouwde uitspraken kunnen worden gedaan over het gezondheidsrisico in relatie tot de afstand tot een veehouderij, omdat er onvoldoende onderzoek naar is verricht.

De invloed van bedrijfsgrootte en bedrijfstype

Voor een aantal zoönoseverwekkers, zoals *Coxiella burnetii*, *Campylobacter* en veegerelateerde MRSA, zijn er aanwijzingen dat bedrijfsgrootte een risicofactor is voor een bedrijf om besmet te raken. Of er ook een relatie bestaat tussen de grootte van een veehouderijbedrijf en het risico van het oplopen van een infectie bij omwonenden is grotendeels onbekend. Alleen voor Q-koorts lijkt er een relatie te bestaan tussen ziektegevallen bij omwonenden en de aanwezigheid van grote geitenbedrijven in de omgeving. Er is nauwelijks onderzoek verricht

naar de risico's van specifieke houderijsystemen en diersoortspecifieke bedrijfstypen in relatie tot infectierisico's voor omwonenden.

Toekomstig onderzoek

Het is duidelijk dat nog veel informatie nodig is om iets te kunnen zeggen over infectierisico's voor omwonenden van veehouderijen. Onderzoek dat de gewenste informatie moet opleveren, zal in elk geval metingen van zoönoseverwekkers in de omgeving van veehouderijen en van gezondheidseffecten en/of dragerschap bij omwonenden moeten omvatten.

Dergelijk onderzoek zal zeker enkele jaren in beslag nemen.

Bij toenemende afstand vindt verdunning van agentia in het milieu plaats waardoor de blootstelling aan deze agentia lager wordt. Het bewaren van een bepaalde afstand heeft daardoor een gunstig effect ten aanzien van de blootstelling aan geur, fijnstof, endotoxinen en wellicht enkele zoönotische agentia. De relatie tussen blootstelling en gezondheidseffecten is echter nog grotendeels onbekend. Ook als de gewenste kennis verworven is, zal dit echter waarschijnlijk niet leiden tot het vaststellen van een *algemeen* toepasbare afstandsnorm voor infectierisico's. Dit omdat vele, verschillende factoren (diersoort, houderijsysteem, technische maatregelen, lokale omgevingsfactoren, meteorologische omstandigheden, diversiteit zoönoseverwekkers, bedrijfsmanagement etc.) van invloed zijn op het daadwerkelijke risico voor omwonenden. Wel kan de verkregen kennis bijdragen aan de wetenschappelijke basis die nodig is voor het opstellen van een beoordelingskader en het vaststellen van normen voor microbiële emissie gerelateerd aan de afstand tot gevoelige bestemmingen en acceptabele gezondheidsrisico's voor omwonenden.

1 Inleiding

De Nederlandse veehouderij intensificeert; er vindt schaalvergroting plaats en het aantal 'megastallen' neemt toe. In de provincies Overijssel, Gelderland, Utrecht, Brabant en Limburg zijn landbouwontwikkelingsgebieden (LOG's) aangewezen waarin uitbreiding, her- of nieuw-vestiging van (intensieve) veehouderij mogelijk is. Dit leidt tot veel vragen van burgers en gemeenten over de mogelijke gezondheidsrisico's die verbonden zijn met de intensieve veehouderij en de afstanden die men minimaal zou moeten aanhouden tussen veehouderijen onderling en tussen veehouderijen en gevoelige bestemmingen zoals woningen.

In een RIVM-rapport over infectieziekten in relatie tot de veehouderij wordt onder meer een minimale afstand van 1 à 2 km tussen veehouderijbedrijven aangeraden.¹ Dit afstandsadvies uit 2008 is gebaseerd op overdracht van aviëre influenza (AI, ook wel vogelgriep genoemd) tussen bedrijven en dus feitelijk van dier tot dier (zie hoofdstuk 2). Bij gemeenten en GGD'en zijn er veel vragen over dit afstandsadvies. De GGD'en hebben het RIVM gevraagd meer inzicht te geven in de onderbouwing van dit afstandsadvies en daarbij een aantal vragen te beantwoorden over de gezondheidsrisico's voor omwonenden door de blootstelling aan zoönoseverwekkers (micro-organismen die overgedragen kunnen worden van dier naar mens en ziekte kunnen veroorzaken).

1.1 Doel en vraagstelling

Het doel van dit literatuuronderzoek is om handvatten te bieden aan de GGD'en voor de advisering van provinciale en lokale overheden met betrekking tot het hanteren van afstanden tussen intensieve veehouderijbedrijven onderling en tussen intensieve veehouderijbedrijven en gevoelige bestemmingen zoals woningen. Hiertoe zijn zeven vragen opgesteld door de werkgroep 'intensieve veehouderij en gezondheid' van de GGD'en. De vraagstelling bestaat uit drie delen: de onderbouwing van het oorspronkelijke afstandsadvies (vraag 1-3), samenvatting van literatuur met betrekking tot de risico's voor omwonenden (vraag 4-6) en ten slotte een vraag met betrekking tot toekomstig onderzoek (vraag 7).

De door de GGD'en gestelde vragen zijn:

Onderbouwing van het afstandsadvies uit 2008:

1. Wat is de onderbouwing van het afstandsadvies van 1-2 km tussen intensieve veehouderij bedrijven?
2. Geldt het afstandsadvies voor alle dieren, of vooral voor de afstand tussen pluimvee en varkens?
3. Met welke risico's moet men rekening houden bij kleinere afstanden?

Risico's voor omwonenden:

4. Is er per diersoort een indicatie te geven tot op welke afstand er een verhoogd risico is voor omwonenden?
5. In hoeverre is dit te relateren aan de grootte en type van het bedrijf?
6. Brengt het buiten houden van (vooral pluim)vee extra risico's voor omwonenden met zich mee?

Toekomst:

7. Indien op (een deel van) bovenstaande vragen geen antwoord kan worden gegeven, welke informatie is in de toekomst nodig om deze vragen wel te kunnen beantwoorden?

Antwoorden op deze vragen worden gegeven in hoofdstuk 4.

1.2 Aanpak en afbakening

De antwoorden zijn tot stand gekomen op basis van literatuuronderzoek en het raadplegen van experts.

Om het project hanteerbaar te houden is ervoor gekozen het onderzoek af te bakenen tot een aantal relevante voorbeelden van zoönosen. Deze afbakening van zoönosen is tot stand gekomen op basis van de top achttien van de geprioriteerde lijst van opduikende zoönotische micro-organismen² en het literatuuronderzoek 'Infectieziekte-erisico's voor de mens door commerciële veehouderij'.³ Bij de selectie is rekening gehouden met de verschillende dierreservoirs (varkens, pluimvee, vleeskalveren, geiten), wijzen van overdracht (o.a. via de lucht) en met de actualiteit.

De volgende zoönosen zijn geselecteerd:

- aviaire influenza (AI);
- Q-koorts;
- psittacose;
- campylobacteriose;
- veegerelateerde MRSA (v-MRSA) – dragerschap en infecties;
- ESBL-producerende bacteriën – dragerschap en infecties.

1.3 Begeleidingscommissie

De werkgroep 'Intensieve veehouderij en gezondheid van GGD Nederland heeft gefungeerd als begeleidingscommissie van dit project. In deze werkgroep is expertise aanwezig op het gebied van zowel de medische milieukunde als infectieziekten. De selectie van voorbeeldzoönosen is met de werkgroep besproken. Tevens is de opzet van dit rapport en het conceptrapport aan de werkgroep voorgelegd ter commentaar (voor de samenstelling van de begeleidingscommissie, zie onder 'geraadpleegde deskundigen').

1.4 Intensieve veehouderij in reconstructiegebieden

Op 1 april 2002 is de Reconstructiewet concentratiegebieden in werking getreden, kortweg 'Reconstructiewet' genoemd. Directe aanleiding van de reconstructie was de varkenspestcrisis van 1997. Uiteindelijk heeft de wet echter een beduidend bredere doelstelling gekregen: een grondige kwaliteitsverbetering van het platteland.⁴ Er werden vijf provincies aangewezen waarop de reconstructiewet van toepassing werd: Noord-Brabant, Gelderland, Limburg, Overijssel en Utrecht. Elke provincie heeft een aantal reconstructiegebieden waarvoor een plan is opgesteld in samenspraak met diverse partijen, zoals gemeenten, waterschappen, LTO, terreinbeheerders en de recreatiesector.

Binnen een reconstructiegebied worden drie zones onderscheiden:

1. Landbouwontwikkelingsgebieden (LOG's). In een LOG krijgt de intensieve veehouderij ruimte voor uitbreiding, hervestiging of nieuwvestiging.
2. Extensiveringsgebieden. In deze gebieden hebben wonen en natuur voorrang en is geen ruimte voor nieuwe bedrijven of uitbreiding van bestaande bedrijven.
3. Verwevingsgebieden waar verschillende functies (landbouw, wonen en natuur) naast elkaar bestaan.

De Reconstructiewet biedt aanknopingspunten om een agrarisch beleid uit te voeren waarbij rekening wordt gehouden met verschillende invalshoeken, zoals ruimtelijke ordening, dierziektebestrijding, milieu, water, natuur en landschap. Het agrarische beleid is niet in alle provincies hetzelfde geregeld. De provincie Noord-Brabant heeft bijvoorbeeld onlangs de reconstructieplannen ingetrokken, omdat in de Structuurvisie Ruimtelijke Ordening van deze provincie veel aanvullende beleidsregels zijn opgenomen. Daarmee blijven de oorspronkelijke ambities behouden.⁵

1.5 Intensieve veehouderij en volksgezondheid

In gebieden met intensieve veehouderij zijn onder omwonenden zorgen gerezen over mogelijke gezondheidseffecten, bijvoorbeeld luchtwegaandoeningen, als gevolg van blootstelling aan met name ammoniak (NH₃), fijn stof, micro-organismen of endotoxinen. Deze zorgen hebben zich vooral toegespitst op de bouw van megastallen. Megastallen (of megabedrijven) zijn bedrijven die groter zijn dan gangbaar. Er bestaan verschillende definities voor 'megastal'. Alterra hanteert een grootte van minstens 250 melkkoeien, 7500 vleesvarkens, 1200 fokvarkens, 120.000 leghennen, 220.000 vleeskuikens of 2500 vleeskalveren.⁶ Al deze dieren scheiden urine en mest uit waardoor er gassen, maar mogelijk ook allergenen, stof en micro-organismen, in hogere concentraties in en rondom deze intensieve veehouderijbedrijven kunnen voorkomen.

In de afgelopen jaren zijn enkele rapporten uitgebracht over de relatie tussen de intensieve veehouderij en de volksgezondheid in Nederland. In het RIVM-briefrapport 'Intensieve veehouderij en gezondheid' wordt een overzicht gegeven van de kennis over gezondheidseffecten van de intensieve veehouderij bij werknemers en omwonenden.⁷ Hierin wordt ook geurhinder meegenomen. In het briefrapport 'Volksgezondheidsaspecten van veehouderij-megabedrijven in Nederland worden de bedreigingen en kansen van de ontwikkeling naar mega-veehouderijen in relatie tot zoönosen op een rij gezet.¹

Het rapport 'Mogelijke effecten van intensieve veehouderij op de gezondheid van omwonenden betreft een eerste onderzoek naar gezondheidsrisico's op basis van metingen in de omgeving van intensieve veehouderijen en verzamelde gegevens over de gezondheid van omwonenden.⁸

In het huidige rapport ligt de nadruk op de gezondheidsrisico's voor omwonenden van veehouderijbedrijven als gevolg van de emissie van zoönotische micro-organismen door intensieve veehouderijbedrijven in relatie tot de afstand tussen de woning en de veehouderijbedrijven.

2 Het afstandsadvies uit 2008

Hoofdstuk 2 samengevat

- Het afstandsadvies van 1-2 km, zoals genoemd in het RIVM-rapport uit 2008, is voornamelijk gebaseerd op het risico van overdracht van aviaire influenza tussen pluimveebedrijven.
- Dit advies is dus van toepassing op de beheersing van een specifieke dierziekte en kan niet worden veralgemeniseerd tot een advies met betrekking tot andere zoönosen, diersoorten en/of bedrijfstypen. Bovendien is het niet gericht op risico's voor omwonenden.
- Het advies uit 2008 om geen grote aantallen pluimvee en varkens op één bedrijf te huisvesten is gebaseerd op de (kleine) kans op het ontstaan van een nieuw influenzavirus door vermenging van varkens- en aviaire influenzavirussen. Dat vergroot de kans dat een aviaire influenzavirus overdraagbaar wordt van mens op mens, wat een gevaar is voor de volksgezondheid.

2.1 Afstandsadvies 2008

In het RIVM-rapport 'Volksgezondheidsaspecten van veehouderij-megabedrijven in Nederland – zoönosen en antibioticumresistentie' werden de volgende aanbevelingen met betrekking tot influenza opgenomen: 'Het op één bedrijf huisvesten van zowel grotere aantallen varkens als pluimvee wordt sterk ontraden en een minimale afstand van 1 à 2 km tussen bedrijven wordt aangeraden'.¹ Het samen huisvesten van varkens en kippen op één bedrijf wordt ontraden vanwege de (kleine) kans op het ontstaan van een nieuw influenzavirus door vermenging van varkens- en aviaire influenza. Het afstandsadvies van 1 à 2 km tussen bedrijven is gebaseerd op een wetenschappelijke studie waarin de ruimtelijke verspreiding is geanalyseerd van hoogpathogene aviaire influenza (HPAI) gedurende de HPAI-uitbraak in Nederland in 2003 (zie paragraaf 2.1.1.).⁹ Aan de hand van deze analyse kon de kans op overdracht tussen pluimveebedrijven in relatie tot de afstand worden beschreven. Daarnaast is een wetenschappelijke studie naar insleep van influenza bij vleesvarkens uitgevoerd in België (zie paragraaf 2.1.2.).¹⁰

Het afstandsadvies is overgenomen door de GGD'en Brabant/Zeeland in het informatieblad 'Intensieve veehouderij en gezondheid 2009' voor gemeenteambtenaren.¹¹ Geadviseerd wordt om bij de gebiedsinrichting van LOG's rekening te houden met de verspreiding van dierziekten en zoönosen tussen bedrijven. Hiertoe wordt in het informatieblad aanbevolen om een afstand van minimaal 1-3 km tussen veehouderijbedrijven aan te houden. Deze grens van drie km is gebaseerd op de normen gehanteerd in het kader van de risicobeheersing van besmettelijke, aangifteplichtige dierziekten (zie paragraaf 2.1.3).

2.1.1 Overdracht influenza tussen pluimveebedrijven

In de studie naar de transmissie (overdracht) van hoogpathogene aviaire influenza (HPAI) tussen pluimveebedrijven is gebruik gemaakt van een zogenaamde 'transmissie-kernel'. Dit is een wiskundig model dat is toegepast op de waargenomen verspreidingspatronen van de uitbraak in pluimveebedrijven. Het model beschrijft de kans op overdracht van HPAI van een geïnfecteerd naar een niet-geïnfecteerd pluimveebedrijf als een functie van de afstand tussen de

bedrijven.⁹ De resultaten laten zien dat de kans op overdracht van HPAI van een geïnfecteerd bedrijf naar een niet-geïnfecteerd pluimveebedrijf snel afneemt naarmate de bedrijven verder uit elkaar liggen. De geschatte kans op overdracht binnen een straal van 2 km is 1-2 procent, terwijl de geschatte kans op overdracht voor bedrijven die op meer dan 10 km van elkaar liggen kleiner is dan 0,05 procent. Door het model werden twee hoogrisicogebieden geïdentificeerd: een groot gebied in het centrale deel van Nederland (Gelderse Vallei) en een kleiner gebied in het zuiden (Noord-Brabant/Limburg). De lokale dichtheid van pluimveebedrijven in deze gebieden is zo hoog (gemiddeld 3,8 bedrijven per vierkante km) dat het niet mogelijk is om epidemische verspreiding van HPAI in deze gebieden snel te stoppen zonder op grote schaal pluimveebedrijven preventief te ruimen. Gebaseerd op dezelfde gegevens zal een epidemie van HPAI-H7N7 in gebieden met minder dan 2,9 pluimveebedrijven per km² echter wel tamelijk snel lokaal uitdoven zonder preventieve ruimingen, d.w.z. onder toepassing van het door de EU voorgeschreven standaardpakket maatregelen.

De dichtheid van 2,9 pluimveebedrijven per km² kan overigens niet eenduidig omgerekend worden naar een minimale afstand tussen bedrijven. Dit is wiskundig niet mogelijk, omdat de bedrijfsdichtheid rondom een bedrijf niet alleen afhangt van de afstand tot het *dichtstbijzijnde* nabuurbedrijf, maar ook van alle afstanden naar verderop gelegen bedrijven. Wel kan berekend worden dat, bij een minimale afstand van 1 km tussen bedrijven, de dichtste plaatsing van bedrijven die (puur geometrisch) mogelijk zou zijn, een bedrijfsdichtheid van 1,2 bedrijven per km² oplevert, dus ruim onder de 'kritische dichtheid' van 2,9 bedrijven per km² voor HPAI-H7N7.

De dichtheid van 2,9 bedrijven per km² is een getal dat betrekking heeft op verspreidingsrisico op (regionaal) populatieniveau van bedrijven. Om het besmettingsrisico voor *individuele* bedrijven als gevolg van één geïnfecteerd nabuurbedrijf te kwantificeren, moet gekeken worden naar de hier boven al genoemde 'transmissie-kernel'. Op basis van de kans op besmetting op verschillende afstanden, en een gekozen norm voor welk risico acceptabel wordt geacht, kan daaruit een minimale afstand worden bepaald. Zie paragraaf 3.1 voor meer informatie.

2.1.2 *Influenza-insleep bij varkens*

In de studie naar influenza-insleep bij vleesvarkens is een risicofactoranalyse uitgevoerd met betrekking tot 150 gesloten zeugenbedrijven in België op basis van de seropositiviteit voor vier belangrijke respiratoire pathogenen bij varkens, waaronder influenza H1N1 en H3N2. Uit dit onderzoek blijkt dat de kans dat een bedrijf positief is voor deze typen influenza respectievelijk 2 en 1,5 keer zo groot is bij toename met één varkensbedrijf per vierkante km.¹⁰

2.1.3 *Beschermingsgebied bij uitbraak van een dierziekte*

Bij een uitbraak van een besmettelijke, aangifteplichtige dierziekte wordt er rond een besmet bedrijf een beschermingsgebied met een straal van tenminste 3 km en een toezichtgebied met een straal van tenminste 10 km afgebakend (zie bijvoorbeeld EU Richtlijn 92/40/EEG voor de bestrijding van aviaire influenza). In het beschermingsgebied van 3 km worden alle dieren klinisch onderzocht, mogen dieren niet verplaatst worden zonder toestemming en gelden strikte regels voor verplaatsingen van personen, producten en voertuigen.

2.1.4 *Conclusie ten aanzien van onderbouwing afstandsadvies uit 2008*

De wetenschappelijke onderbouwing van het oorspronkelijke afstandsadvies van 1 à 2 km heeft dus voornamelijk betrekking op de overdracht van specifieke typen influenza tussen pluimveebedrijven⁹ en tussen varkensbedrijven¹⁰ en kan daarom niet zonder meer worden veralgemeniseerd naar alle zoönosen, diersoorten (barrière tussen soorten speelt voor aviaire influenza zeker een rol) en bedrijfstypen, en kan evenmin worden vertaald naar een advies over afstand tussen veehouderijbedrijven en woningen. In beginsel heeft het betreffende afstandscriterium geen betrekking op risico's van gezondheidseffecten voor de mens.

3 Zoönosen

Introductie van nieuwe dieren is voor de veehouderijbedrijven één van de belangrijkste risicofactoren voor insleep van micro-organismen.¹ Bij sommige micro-organismen speelt daarnaast de lokale verspreiding van bedrijf naar bedrijf, in de literatuur aangeduid als 'neighbourhood spread' of 'local spread', een belangrijke rol. Voorbeelden hiervan in Nederland zijn de uitbraak van klassieke varkenspest in 1997-1998^{12,13} en de uitbraak van aviaire influenza in 2003.^{9,14} Deze lokale verspreiding komt waarschijnlijk voort uit (een combinatie van) insleep van micro-organismen via mensen, transport van materialen, verplaatsing van lucht/stof en bewegingen van andere dieren zoals wilde dieren en huisdieren. Na insleep op een bedrijf kan een micro-organisme zich op dat bedrijf verspreiden tussen dieren via vergelijkbare transmissieroutes. Nieuwe varianten van micro-organismen, zoals antibiotica-resistente micro-organismen en nieuwe griepvirussen, kunnen ook op het veehouderijbedrijf zelf ontstaan. Verspreiding van deze micro-organismen naar de omgeving (en naar andere bedrijven) kan vervolgens via dezelfde routes als hierboven genoemd plaatsvinden.

In het geval van uitbraken met zoönoseverwekkers is voor de volksgezondheid met name de blootstelling van mensen die op het bedrijf komen en met name degenen die in de stallen komen van belang. Het betreft dan vooral medewerkers en/of bewoners van het veehouderijbedrijf, maar daarnaast lopen dierenartsen, veevoederspecialisten en bijvoorbeeld ruimers een mogelijk verhoogd risico op infectie of ziekte. Indien mens-menstransmissie mogelijk is, kunnen via beroepsmatig blootgestelde personen ook mensen geïnfecteerd worden die niet in direct contact met de dieren staan. Risico's voor omwonenden zijn vaak minder duidelijk, echter ook nauwelijks onderzocht. In dit hoofdstuk worden zes voorbeelden van zoönosen besproken met als doel een indruk te krijgen van het mogelijke infectierisico voor omwonenden van veehouderijbedrijven, om zo een antwoord te kunnen geven op de vragen 4 t/m 6 uit de inleiding. Daarnaast wordt onderzocht in hoeverre de antwoorden op de vragen 1 t/m 3 door bestaande kennis worden ondersteund.

3.1 Vogelgriep: Aviaire influenza (AI)

Hoofdpunten aviaire influenza (AI)

- Overdracht van dieren naar mensen vindt vooral plaats bij direct contact met de dieren. Het risico van infectie is dus met name gedocumenteerd voor werknemers van pluimveebedrijven en bijvoorbeeld dierenartsen en ruimers.
- Het virus is nauwelijks van mens op mens overdraagbaar. Het virus is echter in staat zich aan te passen. Hoewel de kans klein is zou hierdoor een beter of goed van mens op mens overdraagbaar virus kunnen ontstaan.
- Een dergelijk van mens op mens overdraagbaar virus kan ook ontstaan door vermenging van humane en/of varkensvirussen met AI, waardoor het virus beter overdraagbaar kan worden. De kans hierop wordt klein geacht; de eventuele impact voor de volksgezondheid is dan afhankelijk van de specifieke variant.
- Er zijn in de literatuur geen aanwijzingen voor een risico voor omwonenden als gevolg van AI. Daar dit niet goed is onderzocht, kan een verhoogd risico niet worden uitgesloten.

3.1.1 *Ziekteverwekker en ziekte bij dieren*

Aviaire influenza (vogelgriep) is de ziekte veroorzaakt door een infectie met het Influenza A-virus (AIV) dat van vogels afkomstig is. Influenza A kan bij vele diersoorten voorkomen. De natuurlijke gastheren zijn Anseriformes (ganzen, zwanen, eenden) en Charadriiformes (meeuwen, steltlopers en sternes).¹⁵ In deze dieren wordt de grootste diversiteit van Influenza A-virussen gevonden. Deze virussen worden onderverdeeld op basis van eigenschappen van twee oppervlakte-eiwitten, het hemagglutinine (H) en het neuraminidase (N), met zestien H-subtypes en negen N-subtypes. Recent werd een nieuwe variant gevonden in vleermuizen in Guatemala. In de natuurlijke gastheer verloopt de infectie in het algemeen asymptomatisch. Pluimvee is gevoelig voor een groot aantal subtypes. Subtype-H5- en -H7-virussen zijn berucht, doordat ze bij vermeerdering in pluimvee kunnen muteren tot een virulentere vorm, namelijk de hoogpathogene aviaire influenza (HPAI). Het verschil tussen laag- en hoogpathogene aviaire influenza wordt bepaald door mutaties in het H-eiwit waardoor een noodzakelijke enzymatische activeringsstap in veel meer lichaamscellen van pluimvee kan plaatsvinden, met systemische infectie tot gevolg. Het onderscheid tussen LPAI en HPAI wordt, naast deze mutaties, bepaald op basis van experimentele infecties in pluimvee.

3.1.2 *Transmissie tussen dieren en veehouderijbedrijven*

Tijdens de laatste grote HPAI-epidemie in Nederland (2003) werd veel informatie verzameld. De epidemiologische gegevens en genomen monsters vormen een bron waaruit informatie over de onderliggende transmissie tussen dieren binnen bedrijven en tussen bedrijven onderling kan worden afgeleid. Ondanks het feit dat daarmee veel bruikbare kennis is vergaard over transmissie, is nog niet goed bekend in welke mate de afzonderlijke transmissieroutes bijdragen aan de totale transmissie tussen bedrijven. Voor de hand liggende transmissieroutes zijn diertransport tussen bedrijven en overige contacten tussen pluimveehouderijen. Ook transmissie via de lucht lijkt waarschijnlijk. Dit laatste wordt ondersteund door studies die aanwijzingen geven dat de transmissieroute via de wind in de uitbraak van 2003 een rol heeft gespeeld¹⁶ of kan hebben gespeeld.¹⁷ Ook professionals betrokken bij de bestrijding die na het bezoeken van besmette bedrijven niet besmette bedrijven hebben bezocht, kunnen hebben bijgedragen aan de verspreiding van het H7N7-virus.¹⁸

Tussen dieren is de transmissiesnelheid soms bijzonder hoog, maar doordat pluimveebedrijven in Nederland grote koppels hebben (in de orde van tienduizenden kippen per bedrijf), duurt het toch vaak nog lang voordat een substantieel deel van de populatie met het virus geïnfecteerd geraakt is. Bij de meeste LPAI-stammen duurt het meer dan een maand voor een uitbraak in een pluimveebedrijf de maximale infectiedruk bereikt waarbij bijna alle kippen geïnfecteerd zijn. De reproductieratio van een infectie (R_0) (het gemiddeld aantal nieuwe infecties dat ontstaat uit één geïnfecteerd individu) ligt tussen 1,0 en 5,6 voor virussen waarvoor dat experimenteel is onderzocht (met name H5- en H7-subtypes).¹⁹⁻²² Daarnaast wordt bij de routine serologische monitoring af en toe een koppel ontdekt waarin een deel van de dieren antistoffen hebben. Dit suggereert dat transmissie binnen een bedrijf soms gering is en een uitbraak snel uitdooft ($R_0 \approx 1$). In andere gevallen is de R_0 hoog en verspreidt de infectie zich snel. Uit dezelfde literatuur blijkt een LPAI-infectie in 1 tot 3,5 dagen een verdubbeling van het aantal geïnfecteerde dieren te geven. HPAI-stammen verspreiden zich nauwelijks sneller, maar worden vaak wel eerder opgemerkt en bestreden, omdat er veel ziekte en sterfte in de koppel optreedt.²³⁻²⁵ Binnen het

huidige Nederlandse AI-surveillancesysteem wordt een nieuwe LPAI-epidemie echter meestal gedetecteerd voordat er meer dan twee bedrijven besmet zijn.²⁶ Daardoor blijven LPAI-epidemieën vaak beperkt tot enkele bedrijven. Jaarlijks zien we enkele nieuwe introducties van LPAI in Nederland.²² Incidenteel komen er sneller spreidende stammen voor, die tot grotere epidemieën (meer besmette bedrijven) kunnen leiden.

In een recente studie waarin de Thaise uitbraken met HPAI H5N1 zijn geanalyseerd, wordt geconcludeerd dat met name commerciële pluimveehouderij bijdraagt aan verspreiding, in vergelijking met de zogenaamde 'backyard poultry'.²⁷ Ook in Nederland is geconcludeerd dat het hebben van hobby pluimvee nauwelijks bijdraagt aan verspreiding van aviaire influenza.

De verspreiding tussen bedrijven is goed gekwantificeerd voor de HPAI-epidemie in Nederland in 2003.⁹ Daarin is de ruimtelijke transmissie van AI tussen pluimveebedrijven gekwantificeerd, in de vorm van een kans op besmet raken van een bedrijf, gegeven de afstand tot een infectieus bedrijf. Hierbij zijn alle transmissieroutes samengenomen, waarbij alle besmette en vrij gebleven bedrijven zijn geanalyseerd met betrekking tot hun locatie en afstand tot infectieuze bedrijven en het geschatte moment van insleep van de infectie. Transmissie door diertransport (eerste fase van de epidemie), transmissie door overige (soms ook indirect) contacten tussen pluimveehouders/bedrijven en transmissie door de lucht zijn in deze studie daardoor niet te onderscheiden.

Veel diersoorten zoals pluimvee, eenden, honden, katten, muizen, paarden, vogels en varkens kunnen besmet raken met het aviaire influenza A-virus.¹⁵ Vooral het varken wordt verdacht als bron van nieuwe recombinerende influenza stammen (vermenging van verschillende virussen). Varkens hebben een dusdanige verdeling van humane en aviaire receptoren dat dubbelinfecties van humane en aviaire virussen mogelijk zijn, waardoor de mogelijkheid bestaat dat ze door uitwisseling van genetisch materiaal met elkaar een nieuw virus vormen.^{28,29} Daarnaast laat recent experimenteel onderzoek zien dat ook directe mutaties van een virus kunnen leiden tot een virus dat overdraagbaar is tussen zoogdieren.³⁰ Er is echter geen kwantitatieve informatie beschikbaar om het risico te kwantificeren dat een dubbelinfectie van een humaan en een aviaire virus in een varken leidt tot een nieuw humaan pathogeen virus dat zich effectief onder mensen kan verspreiden.

In de Nederlandse zeer gespecialiseerde intensieve veehouderij praktijk is de interactie tussen pluimveehouders en varkenshouders beperkt, hoewel niet uitgesloten. Daarnaast valt varkensvoer in Nederland onder strenge controle-eisen, juist om de kans op insleep van infecties bij varkens te reduceren. Andere transmissieroutes zijn moeilijker te beheersen, zoals bijvoorbeeld transmissie via de wind en secreten van geïnfecteerde wilde vogels. Dit type risico's speelt waarschijnlijk wel een rol in de doorgaans kleinere, gemengde bedrijven, die in Nederland vooral worden gevonden onder de hobbybedrijven en de biologische bedrijven. Hoewel het samenhouden van varkens en kippen als belangrijk risico wordt gezien, is dit risico nooit gekwantificeerd.

3.1.3 *Aanwezigheid in milieu*

Hoewel uitdroging en UV-licht doorgaans zorgen voor snelle inactivatie van het virus, kunnen AI-virussen in het milieu toch bijdragen aan transmissie van het virus. Mogelijk dat een hoge emissie van een virus vanuit een bedrijf (bijvoorbeeld via de wind) een ander bedrijf kan besmetten. Ook via uitwerpselen van wilde vogels kan het milieu besmet raken. Dat dit een risico is, lijkt te worden gestaafd door de bevindingen dat pluimveebedrijven met uitloop

een elf keer zo hoog risico lopen op een LPAI-besmetting als bedrijven zonder uitloop.³¹ Het is bekend, vooral uit gebieden waar veel AI-infecties voorkomen, dat ook water besmet kan zijn met het AI-virus, met name door uitwerpselen van wilde vogels.^{32,33}

3.1.4 *Ziekte bij mensen en transmissie naar mensen*

Klassieke humane Influenza A-infecties ('de griep') veroorzaken wereldwijd vele duizenden sterfgevallen per jaar. Het aantal personen dat direct door een aviaire influenza virus wordt geïnfecteerd en overlijdt, ligt veel lager. Mensen zijn naar alle waarschijnlijkheid minder gevoelig voor dit type virus. Bij een hoge blootstelling en/of lage weerstand kunnen mensen er echter wel mee besmet worden. De kans op infectie tijdens de H7N7-uitbraak werd geschat op 6-7 procent bij de meest direct (vaak beroepsmatig) blootgestelde personen.³⁴ Humane infecties zijn beschreven met virussen van verschillende subtypes, maar met name infecties met de hoogpathogene influenzavirussen van subtype H5N1 hebben de aandacht getrokken. De WHO rapporteerde tussen 2003 en begin februari 2012 584 humane gevallen van AI H5N1, waarvan 345 personen zijn overleden.³⁵ Recent onderzoek beargumenteert dat op basis van de WHO-cijfers de sterfte in relatie tot het aantal infecties wordt overschat door het niet registreren van asymptomatisch of mild verlopende infecties waarvoor aanwijzingen zijn uit serologisch onderzoek.³⁶ De meeste humane infecties worden gezien in Azië en inmiddels ook in Egypte. In Egypte zijn veranderingen in het virus geconstateerd als gevolg van preventieve vaccinatie van pluimvee.³⁷ In hoeverre dit een effect heeft op het aantal en de ernst van humane gevallen is onbekend. Naast H5N1 kunnen ook andere subtypes zoals H9N2- en H7N7-infecties bij mensen veroorzaken. Symptomen variëren van asymptomatische infecties, griepachtige verschijnselen en conjunctivitis tot pneumonie. Tot nu toe zijn alleen gevallen van overlijden bekend na infectie met een hoogpathogeen AI-virus. In tegenstelling tot de klassieke humane Influenza A-virussen komt transmissie van HPAI van mens op mens vooralsnog slechts incidenteel voor.³⁸⁻⁴⁰

Aangenomen wordt dat mensen voornamelijk besmet worden via contact van de slijmvliezen of inhalatie van grote geïnfecteerde druppels en door direct contact met excreta van geïnfecteerde dieren.⁴¹ Er zijn studies die in een experiment hebben bewezen dat het virus langere tijd kan overleven in kunstmatig gecreëerde aerosolen die ook mensen en dieren kunnen infecteren. Het is alleen de vraag of dit in de natuurlijke situatie ook zo optreedt. Tot op heden is er namelijk geen gepubliceerd bewijs dat een mens geïnfecteerd is geraakt met aviaire influenza via inhalatie van aerosolen.^{42,43}

Vooral de wilde vogels vormen een reservoir voor Influenza A. De directe transmissie vanuit wilde vogels naar mensen is mogelijk, maar is zeldzaam.⁴⁴ Er is tot op heden nog maar één cluster bekend waarbij directe transmissie vanuit wilde vogels mogelijk een rol speelde.⁴⁵ Het vermoeden is dat de negen personen geïnfecteerd zijn geraakt tijdens het (illegaal) plukken van veren bij wilde zwanen. Er is in een aantal gevallen wel sprake van indirecte transmissie van vogels naar de mens van influenza A, maar goede kwantitatieve gegevens ontbreken op dit gebied.⁴³

Transmissie is theoretisch gezien ook mogelijk via water, maar kwantitatieve data hiervoor ontbreken. Vogels kunnen water vervuilen met ontlasting, neusuitvloeiing en sputum. Van een aantal infecties wordt contact met besmet water (wassen of zwemmen) als mogelijke bron gezien.^{46,47} Onvoldoende gezuiverd drinkwater zou eveneens een besmettingsroute kunnen zijn.⁴⁸

Ook is indirecte transmissie via stof, veren of besmette oppervlaktes genoemd als risicofactor, maar deze transmissieroute lijkt verwaarloosbaar ten opzichte van de belangrijkste transmissieroute van direct contact.^{43,49}

Het volksgezondheidsrisico van aviaire influenza is moeilijk te kwantificeren door de vele verschillende typen Influenza A-virussen die relevant kunnen zijn. Een aviaire influenza-uitbraak wordt wel gezien als een probleem waarbij bestrijding moet plaatsvinden om infecties van de mens te voorkomen, met name waar het hoogpathogene influenzavirussen betreft. Dit gebeurt om te voorkomen dat door aanpassing van of vermenging tussen dierlijke en humane virussen een nieuw humaan griepvirus ontstaat.^{30,50,51}

3.1.5 *Gezondheidseffecten bij werknemers/veehouders en gezinsleden*

Omdat direct contact met besmette dieren, met name pluimvee, gezien wordt als de grootste risicofactor, lopen vooral mensen die vaak in en bij de stallen komen een substantieel risico om met het vogelgriepvirus besmet te worden. Vooral de pluimveehouders zelf, maar ook de werknemers die bij transport, slacht en ruimen betrokken zijn, zijn waarschijnlijk de belangrijkste risicodragers voor infectie.

Dat direct contact (inclusief hoge aerogene blootstelling die parallel optreedt door het directe contact) een belangrijke rol speelt in de overdracht van het virus en het daarmee samenhangende verhoogde risico voor werknemers en veehouders, blijkt uit diverse studies^{52,53} en ook uit een studie van mensen betrokken bij de HPAI H7N7-uitbraak in Nederland in 2003. Tijdens deze uitbraak is bij 86 personen die in contact waren geweest met besmet pluimvee en bij drie familieleden het virus aangetoond.^{40,54} Het betrof voornamelijk ruimers, veehouders en dierenartsen. De geïnfecteerde familieleden woonden allen bij een pluimveewerker met een bevestigde AI H7-besmetting. Aangenomen wordt dat deze infecties van mens op mens zijn overgedragen. Het overgrote deel van de patiënten ontwikkelde conjunctivitis en in een enkel geval 'influenza-like illness'. Eén dierenarts werd de infectie fataal. Hij had ernstige pneumonie in combinatie met 'respiratory distress syndrome' door infectie met een sterk gemuteerde variant van de uitbraakstam. Onderzoek heeft aangetoond dat een groot deel van de mutaties in pluimvee zijn ontstaan. Daarnaast waren er serologische aanwijzingen voor een veel uitgebreidere mate van blootstelling.⁵⁵

Belangrijke risicofactoren tijdens deze epidemie waren actieve ruiming en het screenen van koppels.⁵⁶ Beide activiteiten vereisen direct contact met dieren. Geen associatie werd gevonden met het aantal dieren per bedrijf, het pluimveetype, het huisvestingstype of de manier van ruimen.

3.1.6 *Gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen*

Er zijn geen wetenschappelijke artikelen die het risico van omwonenden van pluimvee- en/of varkensbedrijven beschrijven of kwantificeren. Een recente studie geeft aanwijzingen voor een rol van wind in de verspreiding van aviaire influenza, waarmee blootstelling van personen via die route mogelijk zou zijn.¹⁶ De beschreven risicofactoren geven op dit moment geen aanwijzingen dat omwonenden van veehouderijen een verhoogd risico lopen, maar tegelijkertijd kan een verhoogd risico niet worden uitgesloten, zeker in gebieden rond intensieve veehouderijbedrijven met een hoge populatiedichtheid.

3.2 Q-koorts

Hoofdpunten Q-koorts

- Q-koorts wordt veroorzaakt door de bacterie *Coxiella burnetii*. Deze bacterie wordt in Nederland vooral verspreid vanuit melkgeiten- of (melk)schapebedrijven, met name bij het aflammeren en bij gevallen van abortus.
- Mensen kunnen besmet raken door inademing van (sporen van) *Coxiella burnetii*.
- 60 procent van de besmette personen krijgt geen symptomen, anderen krijgen griepachtige verschijnselen. Bij circa 20 procent verloopt de infectie ernstiger en kan longontsteking (of hepatitis) ontstaan. Bij 1-5 procent van de patiënten ontwikkelt zich chronische Q-koorts.
- Als risicofactoren voor besmetting van bedrijven worden o.a. genoemd: bedrijfsgrootte, nabijheid (<8 km) van besmette melkgeiten- en melkschapebedrijven, hoge runderdichtheid en toepassen van kunstmatige inseminatie.
- Er is een verhoogde seroprevalentie gevonden bij personen die beroepsmatig met besmette dieren in contact komen, zoals bijvoorbeeld diergeneeskunde studenten, dierenartsen, veehouders en ruimers.
- Mensen die tot ongeveer 5 km van een besmet geiten- of schapebedrijf wonen hebben een verhoogd risico op infectie.
- Er is een positieve relatie gevonden tussen de aanwezigheid van megabedrijven met geiten (>1500 geiten) in hetzelfde of naburige postcodegebied en (mogelijk) Q-koorts bij omwonenden.

3.2.1 *Ziekteverwekker en ziekte bij dieren*

Q-koorts wordt veroorzaakt door de Gram-negatieve bacterie *Coxiella burnetii*. De bacterie kan zich uitsluitend vermenigvuldigen in lichaamscellen en komt buiten het lichaam in sporevorm voor. De belangrijkste dierreservoirs van deze bacterie zijn runderen, geiten en schape, maar de bacterie is ook aangetoond bij vele andere dieren, waaronder zoogdieren, vogels, reptielen en geleedpotigen.⁵⁷ De ziekte veroorzaakt abortussen, vroeggeboortes en verminderde vruchtbaarheid, maar de dieren vertonen over het algemeen geen ziekteverschijnselen.⁵⁷ Geïnfecteerde dieren kunnen *C. burnetii* uitscheiden in melk, urine, mest, maar vooral in materialen die vrijkomen bij abortus en geboorte, zoals vruchtwater en placenta.^{58,59}

3.2.2 *Transmissie tussen dieren en tussen veehouderijbedrijven*

Er is weinig onderzoek verricht naar de transmissie tussen dieren en veehouderijbedrijven.

Voor de overdracht tussen dieren spelen verspreiding via lucht en direct contact tussen dieren waarschijnlijk een belangrijke rol.⁶⁰ Bij overdracht binnen een stal lijken geboorte- en abortusmaterialen een belangrijke rol te spelen; deze materialen bevatten een hoge concentratie *C. burnetii*. Bij geiten is de overdracht van moeder naar de vrucht via de placenta aangetoond.⁵⁹ Gevaccineerde dieren worden minder frequent geïnfecteerd met *Coxiella burnetii* en als ze toch geïnfecteerd raken, scheiden ze lagere aantallen bacteriën uit.⁶¹⁻⁶⁴ Vaccinatie is het meest effectief bij nog niet besmette dieren voor de eerste dracht.⁶¹

Er wordt aangenomen dat het risico op overdracht toeneemt met toenemende dier- en/of bedrijfsdichtheid. In Denemarken is gekeken naar de regionale dichtheid van melkveebedrijven en seroprevalentie bij het melkvee (de aanwezigheid van antistoffen in het bloed).⁶⁵ De onderzoekers vonden geen relatie tussen dichtheid en seroprevalentie; hierbij moet opgemerkt worden dat

het aantal bedrijven in de studie vrij laag was. Een Nederlandse seroprevalentiestudie, uitgevoerd voordat de verplichte vaccinatie werd ingevoerd, gaf aan dat bedrijven binnen een straal van 8 km van een bedrijf waarvan de tankmelk besmet was, een verhoogd risico hadden ook positief te zijn voor *C. burnetii*.

Ook bleek in deze studie dat een hoge runderdichtheid een risicofactor was. In het algemeen wordt aangenomen dat bedrijfsgrootte een rol speelt bij het in stand houden van *C. burnetii*-infecties in dierpopulaties.⁶⁰ Dit wordt bevestigd in de eerder genoemde studie onder melkgeitenbedrijven in Nederland waar een verhoogde seroprevalentie werd gevonden onder geiten op bedrijven met meer dan 800 melkgeiten.⁶⁶ De seroprevalentie in schaapskuddes in Turkije was hoger wanneer de kudde groter was.⁶⁷ Kunstmatige inseminatie blijkt ook een mogelijke risicofactor te zijn voor transmissie van Q-koorts tussen melkgeitenbedrijven.⁶⁶ Inmiddels worden in Nederland bokken periodiek getest op *C. burnetii* en afgevoerd als zij besmet blijken te zijn. Tevens is de aanwezigheid van honden en katten in de stal genoemd als risicofactor.⁶⁶

Dieren die in het wild leven, kunnen mogelijk een reservoir vormen en *C. burnetii* overbrengen naar andere bedrijven.^{68,69} Bij dieren die buiten gehouden worden, is de kans op contact tussen de veestapel en dieren die in het wild leven groter.

Ook teken dragen mogelijk bij aan het in stand houden van de transmissieketen naar landbouwhuisdieren. In Nederland lijkt voorsnog de rol van teken in de transmissie van *C. burnetii* verwaarloosbaar.⁷⁰

3.2.3 Aanwezigheid in milieu

C. burnetii is een bacterie die zich alleen in cellen kan vermenigvuldigen. Buiten het menselijk en dierlijk lichaam neemt de bacterie een soort sporevorm aan. Deze sporevorm is heel goed bestand tegen droge omstandigheden en hierdoor is de bacterie in staat lang te overleven in de omgeving. De bacterie komt in de omgeving terecht doordat geïnfecteerde dieren bacteriën uitscheiden met de lichaamsvochten (traanvocht, urine, slijm, speeksel, melk, vruchtwater), vooral tijdens het kalven of lammeren.⁷¹

Op geitenbedrijven waar in 2008 of 2009 een door Q-koorts veroorzaakte abortusstorm had gewoed, werden in 2009-2010 monsters van lucht, mest en vaginaal swabs positief bevonden voor *C. burnetii*-DNA. Op deze bedrijven was het percentage positieve monsters en/of het aantal bacteriën groter dan op bedrijven waar alleen de tankmelk positief was (zonder abortusgolf). Op bedrijven die een geheel blanco voorgeschiedenis hadden voor Q-koorts werden de minste *C. burnetii*-DNA-positieve monsters aangetroffen. Op laatstgenoemde bedrijven werden lage hoeveelheden *Coxiella* aangetoond in stallucht en stofmonsters uit de stal, wat gezien kan worden als het natuurlijke achtergrondniveau van *Coxiella*.⁷²

In Nederland is in een andere recente studie DNA van de Q-koortsbacterie aangetroffen in fijnstofmonsters op twee van de zes meetpunten die geplaatst waren in gebieden met verschillende veeteeltbedrijfsdichtheden.⁸ Binnen een straal van 5 km van deze twee meetpunten bevonden zich geitenbedrijven en hebben zich in 2008 of 2009 humane clusters van Q-koorts voorgedaan. Ten tijde van de metingen in 2010 was de humane Q-koortsepidemie over zijn hoogtepunt heen. De gemeten niveaus moeten naar alle waarschijnlijkheid gezien worden als licht verhoogde achtergrondniveaus. In een vergelijkende studie in Nederland zijn in 2009, het jaar dat de Q-koortsepidemie bij mensen op zijn hoogtepunt was, en in 2010 (na bestrijdingsmaatregelen) aerosolen

geanalyseerd op de aanwezigheid van *Coxiella burnetii*-DNA. De hoeveelheid gevonden DNA is duidelijk afgenomen in 2010 ten opzichte van 2009.⁷³

3.2.4 *Ziekte bij mensen en transmissie naar mensen*

In ongeveer 60 procent van de gevallen verloopt een infectie met *Coxiella burnetii* bij mensen zonder symptomen. In circa 20 procent verloopt de infectie met milde griepverschijnselen zoals hoofdpijn en koorts. In de resterende 20 procent van de gevallen is het verloop ernstiger waarbij longontsteking of hepatitis kan optreden⁷⁴. Bij 1-5 procent van de infecties ontstaat een chronische infectie die vele jaren kan duren⁷⁴. Chronische infecties kunnen ook worden gediagnosticeerd bij patiënten waarbij geen acuut stadium van Q-koorts is waargenomen of herkend. In een Nederlands onderzoek werd een jaar na de initiële diagnose bij 52 procent van de Q-koorts patiënten ernstige vermoeidheid gerapporteerd t.o.v. 26 procent in de groep van controlepersonen⁷⁵. Dit significante verschil werd later bevestigd in een groter onderzoek, waar ook een significant lagere kwaliteit van leven werd gerapporteerd voor de groep van Q-koorts patiënten⁷⁶. Slechte scores t.a.v. vermoeidheid en kwaliteit van leven waren daarbij gerelateerd aan onderliggend lijden bij de patiënt en een ernstig beloop van de acute infectie. In Nederland werd een mortaliteit van 1 procent gevonden onder acute Q-koorts patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen⁷⁷. Het doormaken van Q-koorts tijdens de zwangerschap zou volgens de literatuur een verhoogd risico geven op een miskraam, vroeg- of doodgeboorte⁷⁸, maar waarschijnlijk alleen als de zwangere klachten heeft van Q-koorts. Voor zwangeren met asymptomatische infecties werden geen afwijkende geboorte-uitkomsten gevonden.⁷⁹

Er wordt aangenomen dat de meeste *C. burnetii*-infecties bij de mens ontstaan door het inademen van aerosolen.⁵⁷ Mensen worden blootgesteld aan deze aerosolen in de directe omgeving van geïnfecteerde dieren en via verspreiding door de lucht, bijvoorbeeld door stof uit stallen of door mest die is uitgereden op het land.⁸⁰ Ook transmissie via de verwerking van besmette wol⁸¹, via contact met ongedierte zoals bruine ratten^{82,83} en via het inademen van aerosolen die gevormd worden van de besmette ontlasting van teken is beschreven.⁸⁴ Transmissie van mens naar mens is zeldzaam.⁵⁷ Tenslotte is transmissie mogelijk via bloed- en weefseldonaties.^{60,85,86} Gedurende de recente uitbraken van Q-koorts werd in Nederland gedurende één jaar het bloed van donoren uit hoogbesmette gebieden onderzocht op *C. burnetii* om het belang in de verspreiding te bestuderen; in totaal werd *C. burnetii* DNA aangetroffen bij 3 van de 1004 onderzochte donaties.^{60,85,86}

Het risico op *C. burnetii*-overdracht naar de mens (en dier) via deze route is verhoogd bij droog weer met veel wind, aangezien *C. burnetii* goed overleeft onder droge omstandigheden en bij deze weersomstandigheden over een grote afstand kan worden verspreid.⁸⁷ Hierbij speelt ook de vegetatiedichtheid en de hoogte van het grondwaterpeil rondom veehouderijbedrijven een rol. Bij een hoge vegetatiedichtheid en een natte bodem is er minder stof aanwezig en kan *C. burnetii* zich minder ver verspreiden.⁸⁸

3.2.5 *Gezondheidseffecten bij werknemers/veehouders*

Tot de epidemie in Nederland zich openbaarde in 2007 werd Q-koorts gezien als een beroepsinfectieziekte. In een recente systematische review is te zien dat Q-koorts voor diverse beroepsgroepen een risico is, zoals voor slachthuismedewerkers, medewerkers op veehouderijen, diergeneeskunde studenten en dierenartsen.⁸⁹ Er zijn diverse studies waaruit blijkt dat de

seroprevalentie onder deze groepen verhoogd is.⁹⁰⁻⁹⁵ In een studie waarin serummonsters uit 1983 werden geanalyseerd werd al een hogere seroprevalentie gevonden in de gedefinieerde risicogroepen dan in de controlegroepen.⁹⁴ Dit impliceert dat *C. burnetii* destijds al endemisch aanwezig was in Nederland, alhoewel aangenomen wordt dat de *C. burnetii* stam die dominant circuleerde tijdens de epidemie pas enkele jaren geleden in Nederland is geïntroduceerd. Ook in een recente studie werden bij dierenartsen die met landbouwhuisdieren werken een hogere seroprevalentie gevonden⁹⁶, evenals bij studenten diergeneeskunde.⁹⁵ In een studie naar het risico op het verkrijgen van een antilichaamrespons onder ruimers bleek vooral het totaal aantal gewerkte uren op een besmet bedrijf en het werken in de stal belangrijke risicofactoren.⁹⁷ Daarnaast werd ook een indicatie gevonden voor een hoger risico op seroconversie voor ruimers die op grote (>1500 dieren) bedrijven hadden gewerkt is.⁹⁷

3.2.6 Gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen

Afstand

In studies naar de afstand tussen de woonplaatsen van mensen met een vermoedelijke humane *C. burnetii*-infectie en met *C. burnetii* besmette veehouderijbedrijven die de mogelijke bron vormden van deze besmettingen, zijn afstanden van 0-18 km gevonden.^{66,98-100} De gevonden afstanden zijn sterk afhankelijk van de wind. Er is een aantal studies waarin de relatie tussen het risico op infectie en afstand tot een besmet veehouderijbedrijf wordt gekwantificeerd. In de studie van Gilsdorf et al. is gevonden dat mensen die binnen 50 meter van een besmette schapenweide wonen 8,7 keer zoveel kans op een infectie met *C. burnetii* hadden vergeleken met omwonenden die verder dan 350-400 meter van de weide woonden (95 procent BI 4,5-17,1).¹⁰¹ De studie van Schimmer et al. toont aan dat mensen die binnen een straal van 2 km woonden van een melkgeitenbedrijf getroffen door een abortusstorm 31,1 keer zoveel kans hadden op een klinische Q-koorts ten opzichte van mensen die er meer dan 5 tot 10 km vandaan woonden (95 procent BI 16,4-59,1).¹⁰² Bij de studie naar de Q-koortsuitbraak in de provincie Utrecht in 2009 werd er een met afstand geleidelijk afnemende gradiënt gevonden. In een straal van 0-5 km van een met *C. burnetii* besmet bedrijf was het risico op een infectie 6,4 keer groter dan wanneer men zich in een straal van 5-10 km van het bedrijf bevond (95 procent BI 4,2-9,9).¹⁰³ In de studie van Porten et al. is gevonden dat verkopers die met hun stand binnen 6 meter stonden van een lammerende ooi die *C. burnetii* uitscheidde, 5,5 keer zoveel kans hadden op een *C. burnetii*-infectie dan verkopers die meer dan 6 meter hiervandaan stonden (95 procent BI 2,3-13,2).¹⁰⁴

Bedrijfs grootte

Er is slechts weinig bekend over de relatie tussen de bedrijfs grootte en de risico's op het oplopen van een Q-koortsinfectie bij omwonenden. In Nederland is in één studie een positieve relatie gevonden tussen gebieden met megabedrijven met geiten (>1500 geiten) en mensen met een mogelijke Q-koorts die in hetzelfde of naastgelegen postcodegebied wonen.^{8,105}

In een groter bedrijf kunnen meer dieren geïnfecteerd worden en zal de infectieuze lading die in een bedrijf geproduceerd wordt groter zijn. Dit kan vervolgens weer in de omgeving terecht komen en zodoende een groter risico voor omwonenden en dus voor de volksgezondheid opleveren.⁶⁰ Daarnaast wordt aangenomen dat wanneer de grootte van een bedrijf toeneemt, de kans op het introduceren van een pathogeen toeneemt door meer contacten binnen en buiten het bedrijf bijvoorbeeld door transport, introductie van nieuwe dieren,

meer beroepsmatige bezoekers en grotere hoeveelheden voer. Nuancering hiervan is echter op zijn plaats. Diverse andere factoren hebben namelijk invloed op de daadwerkelijke emissie van micro-organismen naar het milieu, zoals het huisvestingssysteem en de lokale omgevingskenmerken (bodemvochtigheid en vegetatiedichtheid)^{8,80} Bovenstaande redenering geldt uiteraard niet alleen voor *C. burnetii*, maar voor alle zoonoseverwekkers.

Bestrijdingsmaatregelen

Tijdens het aflammeren en tijdens vroeggeboortes/abortussen komen grote hoeveelheden *C. burnetii* vrij in de omgeving. Als dit aflammeren in een weide gebeurt, is de uitscheiding van *C. burnetii* in het milieu mogelijk vele malen groter dan wanneer dit in een stal plaats vindt. Duitsland heeft daarom de regel ingesteld dat het aflammeren in een afgesloten ruimte moet plaatsvinden. In Nederland geldt dit voor bedrijven met een publieksfunctie. Helaas is er geen kwantitatieve informatie beschikbaar die het buiten laten aflammeren als risicofactor ondersteunt.¹⁰⁶

Om de transmissiemogelijkheden naar zowel mens als dier zo klein mogelijk te houden wordt de vaccinatieplicht in Nederland gecontinueerd voor schapen, geiten en bedrijven met een publieksfunctie en krijgt een met *C. burnetii* besmet bedrijf in Nederland een verbod op het afvoeren van dieren (met enkele uitzonderingen) en mag het geen bezoekers toelaten tot de stal.¹⁰⁷ Tenslotte geldt er voor bedrijven die voor 1 juni 2010 besmet zijn verklaard een levenslang fokverbod voor achtergebleven melkgeiten en melkschapen.

3.3 Psittacose (papegaaizenziekte)

Hoofdpunten psittacose

- Psittacose komt voor bij vele vogelsoorten.
- Het jaarlijks aantal meldingen van psittacose bij mensen ligt tussen de 25 en 85, maar dit is waarschijnlijk een onderschatting.
- Als belangrijkste risicofactor wordt het thuis houden van vogels gezien.
- Er zijn geen gegevens over de risico's van omwonenden van pluimveebedrijven op het oplopen van psittacose.

3.3.1 Ziekteverwekker

Chlamydophila psittaci is een obligaat intracellulaire Gram-negatieve bacterie.¹⁰⁸ De bacterie is voor het eerst aangetoond in vogels behorend tot de *Psittacidae* (papegaaai-achtigen). Hieraan dankt de humane ziekte psittacose haar naam. Nadat bleek dat *C. psittaci* ook voorkomt bij andere vogelsoorten (onder andere kalkoenen en duiven), is de term ornithose geïntroduceerd.

3.3.2 Voorkomen en ziekte bij dieren

Ziekte bij dieren

De ziekte bij vogels (aviaire chlamydie) wordt gekenmerkt door ontsteking van ogen, longen, luchtzakken en in mindere mate het maagdarmsstelsel, en de ernst van de verschijnselen wisselt sterk van soort tot soort. Besmette vogels kunnen de bacterie in grote hoeveelheden (10^5 per gram uitscheidingsproduct) uitscheiden. Tevens kunnen vogels symptoomloos drager zijn, waarbij de infectie onder andere bij stress gereactiveerd kan worden.

Chlamydophyla psittaci serovars en genotypen

Bij diverse vogelsoorten komen verschillende serovars en genotypen van *C. psittaci* voor. De acht serovars worden geassocieerd met een bepaalde gastheer.

Bij humane patiënten wordt serovar/genotype A het meest gezien, maar ook andere typen (B, C) worden bij mensen beschreven. Type A komt met name voor bij kromsnavels, zoals papegaaien, kaketoets en parkieten. Type B komt voor bij duiven. Bij pluimvee gaat het vooral om de serovar/genotypen C, D en E, hoewel andere serovars/genotypen ook kunnen worden aangetoond. De serovars/genotypen C en D worden geassocieerd met eenden en ganzen, respectievelijk kalkoenen.¹⁰⁹ Kippen lijken resistenter te zijn, maar er zijn infecties beschreven.¹⁰⁹ Recent onderzoek in slachterijen in België naar het voorkomen van *C. psittaci* onder kippen en kalkoenen laat zien dat 85 procent van de geslachte koppels besmet was met *C. psittaci*.¹¹⁰ Op kalkoenenbedrijven zijn diverse serotypen aangetoond, waaronder serotype A. De serotypen B¹¹¹, C¹¹², E^{111,113}, F¹¹¹ en het genotype E/B¹¹³ worden ook in relatie gebracht met kalkoenen. In kippen is serovar/genotype D aangetoond. Op een gemengd pluimveebedrijf (kippen, eenden en ganzen) zijn de genotypen A en E/B aangetroffen.¹¹⁴ Eenden zijn ook drager van de genotypen A, B¹¹⁵ en E/B.¹¹⁶

Over de mate van voorkomen van *C. psittaci* in Nederland is weinig bekend. In de onlangs uitgekomen risicobeoordeling van de NVWA wordt geschat dat 20 procent van de fokbestanden van kromsnaveligen positief is.¹¹⁷ Bij het CVI vindt routinematig onderzoek plaats naar ingezonden materiaal door de NVWA. Gemiddeld 20 procent van de inzendingen, die vaak uit meerdere monsters bestaan, is positief. Over het totaal van de inzendingen is gemiddeld 5,2 procent van de monsters positief. Het gaat hierbij voornamelijk om monsters van papegaaai-achtigen (HJ Roest, pers. comm.). Over het voorkomen van *C. psittaci* op Nederlandse pluimvee-, kalkoen- of eendenbedrijven zijn geen gegevens bekend. Tot nog toe zijn geen humane klinische gevallen in verband gebracht met dit soort bedrijven. Daar dit niet gericht is onderzocht kan een verhoogd risico voor werknemers of omwonenden echter ook niet worden uitgesloten

3.3.3 *Transmissie tussen dieren en tussen veehouderijbedrijven*

De transmissie tussen dieren verloopt via aerosolen of excreta waarin zich besmette uitscheidingsproducten (traanvocht, speeksel of feces) bevinden. Deze aerosolen kunnen ingeademd of ingeslikt worden. Ook verticale transmissie (overdracht van de moeder naar de vrucht) is misschien een transmissieroute voor pluimvee.¹¹⁸

In hoeverre excreta van wilde vogels een rol spelen in de verspreiding tussen bedrijven is onbekend. Omdat er toch enige diersoortspecificiteit zit in de verschillende genotypen, lijkt overdracht via verschillende diersoorten niet op voorhand logisch en zal verder onderzocht moeten worden.

In Nederland is de monitoring van psittacose bij pluimvee zeer beperkt en daarbij wordt er geen *C. psittaci* aangetoond. *C. psittaci* lijkt bij pluimvee in Nederland geen problemen te veroorzaken. Er is, zeker in Nederland, geen kwalitatieve en kwantitatieve informatie beschikbaar over de relatie tussen afstand of bedrijfsgrootte en het risico op overdracht van *C. psittaci* tussen veehouderijbedrijven.

C. psittaci blijft lang besmettelijk in fecale droppings (uitwerpselen) van vogels, ook als de feces opgedroogd is. Hoe groot het risico van verspreiding is, hangt naast de overlevingskarakteristieken van *C. psittaci* echter ook af van de concentratie in de lucht, de weersomstandigheden en het infectieuze vermogen.

3.3.4 *Ziekte bij mensen*

Mensen worden meestal besmet door inhalatie van met *C. psittaci* besmette aerosolen. De infectie verloopt vaak (lang) symptomeloos of met milde griepachtige verschijnselen, maar kan ook leiden tot een ernstige longontsteking en ziekenhuisopname.

Bij de mens lijkt genotype A de ernstigste klachten te veroorzaken, in mindere mate gevolgd door F en E/B.^{117,119} Genotype A komt vooral voor bij kromsnavelen zoals papegaaien, maar is ook aangetoond bij onder andere kalkoenen waar ook diverse andere genotypes voorkomen.¹¹³ Onduidelijk is of genotype A virulenter is voor de mens dan andere genotypen, of dat de Nederlandse bevolking vaker wordt blootgesteld aan dit genotype.¹¹⁹

In Nederland ligt het jaarlijks aantal meldingen van psittacose tussen 25 en 85.¹²⁰ *C. psittaci* geeft vergelijkbare klachten als klachten die door andere luchtwegpathogenen kunnen worden veroorzaakt. Vaak wordt bij dit soort klachten geen diagnostiek uitgevoerd. Dit zal resulteren in een onderrapportage van het aantal humane gevallen.¹¹⁷ Gezien de veronderstelde onderrapportage van psittacose bij de mens, de literatuurgegevens met besmetting van pluimvee en kalkoenen met vergelijkbare genotypen als de mens, is meer inzicht in het voorkomen en de genotypen van *C. psittaci* bij de intensieve pluimveebedrijven in Nederland wenselijk.

3.3.5 *Gezondheidseffecten bij werknemers/veehouders en gezinsleden*

In Nederland worden vogels in de thuissituatie het vaakst als waarschijnlijke bron van infectie genoemd.¹²⁰ Andere genoemde bronnen zijn wilde vogels, dierenwinkels en vogelmarkten, -beurzen, en -shows.¹²¹⁻¹²⁴

Slachthuismedewerkers lopen ook risico. Dit geldt zowel voor werknemers uit eendenslachterijen^{125,126} als voor medewerkers uit kalkoenen- en kippenlachterijen.^{110,126-128} Slachthuismedewerkers die zorgen voor de evisceratie (verwijderen inwendige organen) lopen het grootste risico. Het lijkt dat het risico van besmetting van slachthuismedewerkers hoger is dan van pluimveehouders. In een broederij voor kalkoenen en kippen werden ook gemengde infecties gevonden bij de werknemers (genotypen A, C en D). Deze genotypen werden ook in de lucht van de broedkamers gevonden (A en C bij de kalkoenen en D bij de kippen).¹¹² Ook dierenartsen lopen risico op een infectie.^{129,130}

3.3.6 *Gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen*

C. psittaci wordt via aerosolen verspreid. In welke mate mensen geïnfecteerd kunnen raken door aanwezigheid van *C. psittaci* in het milieu is onbekend. In een recente studie in Nederland lijkt er wel een verband te zijn tussen gemelde humane gevallen met GGD-regio's waar veel pluimvee voorkomt.¹³¹ Het maaien van gras is in twee Australische studies benoemd als risicofactor waarbij als verklaring wordt gedacht aan de aanwezigheid van fecale droppings van vogels.^{123,132} Er is geen kwalitatieve en kwantitatieve informatie beschikbaar over de relatie tussen het risico van overdracht van *C. psittaci* naar de mens en de afstand tussen de locatie van blootstelling en de emissiebron.

Voor zover bekend is niet onderzocht of bedrijven met een groot aantal dieren per bedrijf een groter risico vormen voor omwonenden. Aangenomen wordt dat een groter bedrijf bij besmetting een hogere infectieuze lading produceert, maar dat wil niet per definitie zeggen dat de emissie ook hoger is. De mate van emissie is onder meer afhankelijk van het huisvestingssysteem, andere bedrijfskenmerken, inclusief bedrijfsmanagement en mogelijk ook lokale

omgevingskenmerken. Er is echter geen informatie beschikbaar over bedrijfs- en omgevingskenmerken in relatie tot de uitstoot van *C. psittaci*.

3.4 Campylobacteriose

Hoofdpunten campylobacteriose

- Mensen kunnen onder andere besmet raken via voedsel; bij ongeveer 20-30 procent van de patiënten kan de besmetting worden teruggevoerd op verwerking of consumptie van kippenvlees.
- Van het totaal aantal gevallen van campylobacteriose lijkt 50-80 procent te worden veroorzaakt door stammen die ook veel bij kippen voorkomen.
- Er zijn aanwijzingen dat er ook andere transmissieroutes dan voedsel zijn via welke de mens besmet kan worden. Via het milieu is een mogelijkheid, maar daarover is weinig bekend.
- *Campylobacter* wordt gevonden in het milieu, ook rond besmette veehouderijbedrijven. De hoge aantallen bacteriën in mest kunnen hier een rol in spelen. De bacteriën zijn ook terug te vinden in oppervlaktewater.
- De literatuur is verdeeld over het risico van wonen in een omgeving met een hoge dichtheid van kippenbedrijven. Er zijn aanwijzingen voor een verhoogd risico, maar tevens bestaan er aanwijzingen dat wonen in landelijk gebied in Nederland een kleiner risico geeft dan wonen in stedelijk gebied.

3.4.1 Ziekteverwekker

Campylobacteriose is de verzamelnaam voor ziektebeelden veroorzaakt door beweeglijke, kommavormige, Gram-negatieve bacteriën van het genus *Campylobacter*.

Nadat in de jaren 1970 selectieve kweekmedia werden ontwikkeld voor de isolatie van *Campylobacter* spp., werd duidelijk dat *Campylobacter* tot de meest frequente bacteriële verwekkers van diarree bij de mens behoort.

De incidentie van infecties door *Campylobacter* lag in 2009 in Nederland met 3739 in het laboratorium bevestigde gevallen net iets onder het gemiddelde van 45,6 gevallen per 100.000/jaar in de EU.^{133,134} De werkelijke incidentie wordt op circa 90.000 gevallen geschat in 2009.¹³⁵ Het aantal humane gevallen in Nederland is in 2010 toegenomen tot meer dan 50 gevallen per 100.000¹²⁰ en is in 2011 verder gestegen (v Pelt, pers. comm). Dit leidt tot een schatting van de werkelijke incidentie van ongeveer 100.000 ziektegevallen in 2010.

De meeste ziektegevallen bij de mens (>90 procent) worden veroorzaakt door *C. jejuni*, gevolgd door *C. coli*. Andere mogelijk voor de mens pathogene *Campylobacter*-soorten zijn *C. lari* en *C. upsaliensis*.^{136,137}

3.4.2 Ziekte bij dieren en transmissie tussen dieren

De meeste, zo niet alle, soorten warmbloedige dieren kunnen in hun darmstelsel drager zijn van soms grote aantallen *Campylobacter*, meestal zonder er zelf ziek van te worden. Zowel in Nederland als in het buitenland wordt melding gemaakt van aanwezigheid van *Campylobacter* (overwegend *C. jejuni*) bij gevogelte als vleeskuikens, leghennen, kalkoenen, eenden, meeuwen (met name *C. lari*) en andere wilde vogels, alsmede bij landbouwhuisdieren en varkens (met name *C. coli*), vleeskalveren, melkkoeien, schapen en geiten. Daarnaast wordt *Campylobacter* in meer of mindere mate aangetoond bij honden (met name *C. upsaliensis*), katten, muizen, ratten en ook vliegen.^{136,138}

Vooraf bij vleeskuikens is veel onderzoek gedaan naar de manieren waarop deze geïnfecteerd raken met *Campylobacter*, zowel door microbiologisch monsteronderzoek van allerlei mogelijke besmettingsbronnen op en rond

pluimveebedrijven als door univariate en/of multivariate analyse van vele verschillende risicofactoren.^{133,139-141}

Voordat vleeskuikens geïnfecteerd raken met *Campylobacter*, blijkt de bacterie (soms) gevonden te kunnen worden in de omgeving van de stal (waterplassen, grond, overige aanwezige (landbouw)huisdieren), en de besmetting van de omgeving neemt toe nadat *Campylobacter* ook in de stal wordt gevonden. Infecties van pluimvee treden meestal niet eerder op dan vanaf een leeftijd van twee à drie weken en vervolgens vindt binnen enkele dagen verspreiding over de hele stal plaats.

Strikte hygiënemaatregelen worden geacht insleep van buiten de stal zo veel mogelijk tegen te gaan, maar soms blijkt door incorrect gebruik van desinfectie van laarzen voor het binnengaan van een stal dit juist als een risicofactor te worden gevonden.¹⁴¹

Diverse onderzoeken rapporteren het houden van verschillende diersoorten op één bedrijf als risicofactor voor infecties van vleeskuikens met *Campylobacter*.

Ook het hebben van meerdere vleeskuikenstallen op één bedrijf geeft een verhoogd risico.^{133,140-142}

Opvallend is ook het uitgesproken seizoens-effect dat wordt gezien bij zowel mensen als vleeskuikens: de meeste besmettingen treden op in de zomer en de vroege herfst.^{136,143}

Uiteindelijk kan nog steeds niet met zekerheid worden vastgesteld hoe de transmissie van *Campylobacter* bij vleeskuikens precies verloopt. Mogelijk is dit ook niet eenduidig vast te stellen, met de grote verscheidenheid aan mogelijke transmissieroutes op verschillende momenten tijdens steeds weer een nieuwe vleeskuikenronde.

Voor varkens op vermeerderingsbedrijven in Nederland zijn de diverse transmissieroutes voor *Campylobacter* beschreven door Weijters.¹⁴⁴

Varkensbiggen raken vanaf hun eerste levensweek geleidelijk aan geïnfecteerd vanuit hun naaste leefomgeving, meest waarschijnlijk door hun moeders. Gegevens over bijvoorbeeld uitscheidingspatronen van *Campylobacter* bij (grazend) rundvee of schapen gedurende het jaar zijn alleen te vinden in buitenlandse literatuur.¹⁴⁵ Vooral de buiten verblijvende dieren kunnen hierbij dienen als besmettingsbron voor het milieu, waarbij vervolgens vooral aan watergerelateerde reservoirs wordt gedacht.

3.4.3 Aanwezigheid in milieu

Bron van de besmetting in het milieu is uiteindelijk weer de mest van de met *Campylobacter* gekoloniseerde warmbloedige dieren (en in zekere mate ook de uitscheiding door besmette mensen). De aantallen *Campylobacter* in verse mest variëren van 10^3 - 10^5 kve/g in mest van varkens of rundvee, maar kunnen oplopen tot 10^8 kve/g in blindedarmmest van vleeskuikens.¹³⁶ Als composteren op een goede manier gebeurt (voldoende hoge temperatuur, goed omzetten van materiaal), zullen de aantallen *Campylobacter* tot onder de detectiegrens worden gereduceerd. In een Engelse studie kon *Campylobacter* in februari tot vijf dagen na uitrijden van drijfmest met initieel besmettingsniveau van $2,11 \log_{10}/g$ nog worden aangetoond ($1,37 \log_{10}/g$). Verdere overleving kon helaas niet worden gevolgd, omdat de drijfmest daarna door hevige regenval was weggespoeld. Na uitrijden van drijfmest in juni kon alleen op de dag van uitrijden *Campylobacter* worden aangetoond ($0,09 \log_{10}/g$). In de toplaag van de bemeste grond kon geen *Campylobacter* worden aangetoond.¹³⁶

Campylobacter komt wijd verspreid voor in oppervlaktewater, ook in Nederland.¹⁴⁶ Aanwezigheid in oppervlaktewater wijst op een fecale besmetting, direct van in het wild levende dieren of vogels, via mestafspoeling van landbouwgronden of via afvalwaterlozingen. *Campylobacter* komt ook algemeen voor in zowel huishoudelijk afvalwater als in slachthuisafvalwater.¹³⁶

Voor het aantonen van *Campylobacter* in luchtmonsters worden verschillende methoden toegepast. De gevoeligheid van *Campylobacter* voor uitdroging bemoeilijkt het aantonen van de bacterie in luchtmonsters. Niettemin wordt *Campylobacter* in luchtmonsters aangetroffen; dit betreft dan vooral lucht in stallen met *Campylobacter*-positieve dieren (vleeskuikens) of lucht in gedeelten van pluimveeslachterijen waar kans op aërosolen het grootst is (ophangafdeling). Bull et al. vonden *Campylobacter* in 15 van 248 luchtmonsters uit stallen met besmet pluimvee, terwijl in 4 van de 18 luchtmonsters tot op 30 meter afstand buiten de besmette stallen *Campylobacter* werd aangetoond.¹⁴⁷

Omdat *Campylobacter* een minimum groeitemperatuur heeft van 30°C en niet groeit bij normale zuurstofspanning, zal er geen vermeerdering plaatsvinden in het milieu, maar komt het vooral neer op overleving. *Campylobacter* is erg gevoelig voor uitdroging en voor zuurstof, en overleving is beter bij lagere dan bij hogere temperaturen. Dit maakt vooral water-gerelateerde bronnen geschikt voor de bacterie om in te overleven.^{136,148} Hiermee is echter niet gezegd dat er geen andere manieren van overleven zouden kunnen plaatsvinden, die tot nu toe nog grotendeels onbekend en niet onderzocht zijn gebleven.

3.4.4 *Ziekte bij mensen en transmissie naar mensen*

Niet iedereen wordt ziek na een besmetting met *Campylobacter*. Als er klachten ontstaan, begint dat meestal met onder meer diarree, buikpijn, moeheid en koorts, gemiddeld drie dagen na inname van besmet voedsel of water. De ernst van de klachten varieert van dunne ontlasting tot hevige waterige of bloederige diarree tot meer dan tien keer per dag. De klachten duren meestal een tot zeven dagen en gaan vanzelf over; de koorts verdwijnt meestal binnen 72 uur. De meeste ziektegevallen staan op zichzelf; grote uitbraken zijn zeldzaam geworden in Nederland, maar werden in voorkomende gevallen meestal in verband gebracht met besmetting via water of rauwe melk. Mogelijke complicaties, die overigens weinig voorkomen, zijn onder meer artritis (gewrichtsontsteking) en het syndroom van Guillain-Barré, een zeldzame aandoening die gepaard gaat met een infectie waarbij vermoedelijk het immuunsysteem de eigen zenuwen van het lichaam aanvalt, met spierzwakte en verlamming als gevolg.^{136,137} Ook kunnen prikkelbaredarmsyndroom en mogelijk inflammatoire darmziekten voorkomen als complicaties van een *Campylobacter*-infectie.^{135,149}

Recent heeft het EFSA-panel on Biological Hazards (BIOHAZ) een wetenschappelijke opinie uitgebracht waarin uitgebreid wordt ingegaan op de kwantificering van het risico van vleeskuikenvlees op humane campylobacteriose in de EU.¹³³ Bekende en veronderstelde factoren die van invloed zijn op de epidemiologie van campylobacteriose worden beschreven, waaronder leeftijd van de patiënt, seizoen, reizen en de handel in voedingsmiddelen, variatie in *Campylobacter*-isolaten, immuniteit van de gastheer en demografische factoren. Resultaten van verschillende methoden om te bepalen welke bronnen in welke mate bijdragen aan de humane ziekte, worden naast elkaar gezet en besproken. Op basis van case-control studies kon 20 tot 30 procent van de humane

campylobacteriosegevallen worden toegeschreven aan bewerking, bereiding en consumptie van kippenvlees, terwijl op basis van microbiële subtypering, waarbij stammen gevonden in mensen en andere bronnen met elkaar worden vergeleken, een veel groter percentage (50 tot 80 procent) gerelateerd zou zijn aan het pluimveereservoir. Een meta-analyse van patiënt-controlestudies betreffende sporadische gevallen van campylobacteriose identificeerde 'reizen' als belangrijkste risicofactor. Andere belangrijke risicofactoren waren dagelijks contact met een huisdier en consumptie van onvoldoende verhitte kip. De resultaten suggereerden dat consumptie van kip, ander pluimvee, worstjes en kip in een restaurant de belangrijkste voedselgerelateerde risicofactoren voor infectie zijn. Direct contact met (landbouw)huisdieren, transmissie via het milieu en mens-tot-mensoverdracht, als ook predispositiefactoren (genetische aanleg) zouden risicofactoren voor ziekte zijn. Uit subgroepanalyse voor kinderen bleken de risicofactoren internationaal reizen, drinken van ongepasteuriseerde melk, drinken van onbehandeld water en direct contact met huisdieren naar voren te komen.¹³³

Bovengenoemde factoren zijn algemene, internationale risicofactoren die niet allemaal even belangrijk zijn voor de Nederlandse situatie. In een grote Nederlandse studie genaamd CASA werden risicofactoren voor *C. jejuni* en *C. coli* afzonderlijk geanalyseerd.¹⁵⁰ Daaruit bleek consumptie van kip voor *C. jejuni* een belangrijke risicofactor, terwijl zwemmen en de consumptie van pens en wild unieke risicofactoren voor *C. coli* bleken te zijn. Consumptie van onvoldoende verhit vlees en gebarbecued vlees, het hebben van katten als huisdier en het medicijngebruik van maagzuurremmers bleken risicofactoren voor zowel *C. jejuni* als *C. coli*. Contact met landbouwhuisdieren en met personen met gastro-enteritis waren duidelijke risicofactoren voor *C. jejuni* enteritis bij jonge kinderen (0-4 jaar). Belangrijke risicofactoren voor oudere mensen (≥ 60 jaar) waren eten in een restaurant, gebruik van maagzuurremmers en het hebben van een chronische darmziekte. Consumptie van kip in het voorjaar, steak tartaar in herfst en winter en gebarbecued vlees in landelijke gebieden vertoonden een sterke associatie met *C. jejuni*-infecties. Deze Nederlandse studie liet duidelijk zien dat er belangrijke verschillen kunnen bestaan in de risicofactoren voor de verschillende *Campylobacter*-species en dat deze factoren ook afhankelijk kunnen zijn van leeftijd, seizoen of urbanisatiegraad.¹⁵⁰

3.4.5 Gezondheidseffecten bij werknemers/veehouders en gezinsleden

Direct contact met dieren komt uit diverse case-control studies naar voren als een risicofactor. Toch lijkt arbeidgerelateerd direct contact zoals voor bijvoorbeeld van dierenartsen en veehouders niet altijd een risico. Mogelijk speelt de opbouw van immuniteit door arbeidsmatige blootstelling hierbij een rol.^{151,152} Er is beschreven dat medewerkers die jarenlang aan pluimvee waren blootgesteld geen *Campylobacter* uitscheiden en geen verhoogd risico hadden op gastro-enteritis ten opzichte van de algemene bevolking. Daarentegen zijn er andere onderzoeken die beschrijven dat routinematige blootstelling aan pluimvee (kippen, kalkoenen) wel degelijk een verhoogd risico op campylobacteriose te zien gaf.¹⁵¹ Dergelijke resultaten zijn ook beschreven voor medewerkers van pluimveeslachterijen. Nieuwe medewerkers lopen vaak in hun eerste werkdagen symptomatische gastro-enteris op, mogelijk via direct handmondcontact via opspattend vocht of besmette aerosolen. Vervolgens zijn ze vrij van symptomen, met verhoogde *Campylobacter*-antilichamen in hun bloed. Soms wordt daarbij nog symptoomloos dragerschap geconstateerd.^{151,153}

Mens-op-mens transmissie, dus ook van veehouder naar gezinslid, wordt bij *Campylobacter* over het algemeen als verwaarloosbaar geacht. De CASA-studie vond echter wél een duidelijk risico bij mensen in contact met personen met gastro-enteritis buiten het eigen huishouden, met name bij jonge kinderen. Dit zou kunnen betekenen dat mens-op-mens transmissie een grotere rol zou kunnen spelen dan voorheen gedacht.^{150,154}

3.4.6 Gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen

Voor zover bekend zijn er geen gegevens over risico's voor omwonenden van mogelijk met *Campylobacter* besmette veehouderijen. De Nederlandse CASA-studie vermeldt ook geen gegevens over het wonen in de nabijheid van veehouderijen, maar maakt wel onderscheid tussen wonen in de stad, in stedelijk gebied en in landelijk gebied.¹⁵⁰ Voor *C. jejuni* werd een hogere incidentie gevonden in stedelijk gebied ten opzichte van stad en landelijk gebied; voor *C. coli* werd een hogere incidentie gevonden voor wonen in de stad. Hetzelfde beeld werd beschreven voor de periode 1999-2001, met een lagere incidentie voor *Campylobacter spp.* in het landelijk gebied dan in het stedelijk gebied.¹⁵⁵ Dit is overigens het tegenovergestelde van wat er in Denemarken werd gevonden, waar Ethelberg et al. juist een verhoogd risico op infectie voor dun bevolkte gebieden beschrijven, en daarbij een zeer uitgesproken verhoogd risico voor (jonge) kinderen maar relatief laag bij volwassenen.¹⁵⁶ Mogelijk dat bij deze verschillen in relaties verschillen in de aard van de infectiedruk (een accent op de rol van risico door besmet voedsel in de Nederlandse steden versus een verhoogde infectiedruk vanuit de omgeving in dun bevolkte gebieden van Denemarken) en de ontwikkeling van (partiële) immuniteit een rol spelen. Een mogelijke aanwijzing voor een verhoogd risico op *Campylobacter*-infecties bij wonen in pluimveerijk gebied in Nederland werd wel gezien tijdens de uitbraak van aviaire influenza in het voorjaar van 2003. In een beperkt gebied in Midden-Nederland werd toen alle pluimvee (voornamelijk leghennen en in mindere mate vleeskuikens) geruimd. De ruiming werd meteen gevolgd door een daling van 40 procent in humane gevallen van campylobacteriose en deze daling kon slechts deels verklaard worden door de eveneens optredende daling van verkoop en consumptie van kippenvlees. Dit suggereert een significant effect van de door pluimvee besmette omgeving als een indirecte transmissieroute naar de mens.^{157,158}

Hoewel aerosolen en vliegen als mogelijke vectoren voor besmetting vanuit het milieu worden genoemd, blijft het mechanisme van eventuele *Campylobacter*-overdracht vanuit de omgeving van besmette veehouderijen naar de mens vooralsnog onduidelijk en is al helemaal niet in 'meters afstand tot' vast te leggen.^{133,157}

3.5 Veegerelateerde MRSA

Hoofdpunten Veegerelateerde MRSA

- Dieren en mensen kunnen drager zijn van veegerelateerde MRSA.
- De grootte van varkensbedrijven (en/of daarmee samenhangende factoren) is een risicofactor voor bedrijven om besmet te raken met veegerelateerde MRSA.
- De belangrijkste risicofactor voor besmetting van de mens is direct contact met de productiedieren. Veehouders en andere mensen die in de stallen werken, lopen daardoor de grootste kans om MRSA-positief te zijn. Overdracht naar gezinsleden komt relatief weinig voor.

- In een Nederlands gebied met veel intensieve veehouderij is een verband gevonden tussen de concentratie MRSA-DNA in de lucht en het aantal veehouderijbedrijven binnen een straal van 1000 meter. In Amerika zijn *S. aureus*-bacteriën aangetroffen in de lucht tot 150 meter afstand van een varkensbedrijf.
- In Nederland en Duitsland zijn heel lage prevalenties van MRSA-dragerschap gevonden onder omwonenden. Risico's voor omwonenden worden laag geacht.

3.5.1 *Ziekteverwekker*

Staphylococcus aureus is een Gram-positieve bacterie die van nature voorkomt op de huid en slijmvliezen (bijvoorbeeld de neus en keel) van zoogdieren, inclusief mensen, en vogels. De meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) is een *Staphylococcus aureus* die resistent is voor meticilline. MRSA is behalve voor meticilline ook resistent voor alle andere beta-lactam-antibiotica, waaronder penicillines en cefalosporines, en vaak ook voor diverse andere klassen van antibiotica.

3.5.2 *Ziekte bij dieren en transmissie tussen dieren*

Voorkomen veegerelateerde MRSA bij dieren

In 2004 werd een specifiek MRSA-type ontdekt (sequence type (ST) 398), dat gerelateerd is aan de veehouderij, de zogenoemde veegerelateerde MRSA.¹⁵⁹ De veegerelateerde MRSA is onder andere aangetroffen bij varkens¹⁶⁰, vleeskalveren¹⁶¹, vleeskuikens¹⁶², melkkoeien¹⁶³ en paarden.¹⁶⁴ Dieren zijn over het algemeen slechts drager van de bacterie; ziekteproblemen als gevolg van veegerelateerde MRSA komen sporadisch voor bij dieren.^{163,165,166} Veegerelateerde MRSA komt in Nederland veel voor bij veehouderijbedrijven; de bacterie is aangetroffen op 88 procent van de onderzochte vleeskalverbedrijven¹⁶¹, 68 procent van de onderzochte varkensbedrijven¹⁶⁷ en in 35 procent van de onderzochte vleeskuikenkoppels in het slachthuis.¹⁶² De geschatte prevalentie van veegerelateerde MRSA op vleeskuikenhouderijen is 8 procent.¹⁶⁸ De prevalentie bij vleeskuikens lijkt op dit moment duidelijk lager te liggen dan bij vleeskalveren en varkens.^{162,167,169} Er is geen onderzoek gedaan naar mogelijke factoren die deze verschillen verklaren.

Transmissie tussen dieren en tussen bedrijven

Transmissie van veegerelateerde MRSA tussen dieren en bedrijven is voornamelijk bestudeerd bij varkens. Resultaten van een transmissie-experiment bij biggen en een longitudinale studie op vier varkensbedrijven wijzen er op dat er epidemische spreiding van veegerelateerde MRSA tussen varkens plaatsvindt. Tevens bleek uit analyse van deze studies dat transmissie door direct contact een belangrijkere rol speelt dan transmissie via de omgeving van het varken.¹⁷⁰ Onderzoek naar transmissie van veegerelateerde MRSA tussen bedrijven in de varkensketen laat zien dat vooral het aankopen van besmette dieren een belangrijk risico is om veegerelateerde MRSA te introduceren op een varkenshouderij. Varkensbedrijven die varkens afnamen van MRSA-positieve toeleverende bedrijven hadden een elf maal hogere kans om zelf MRSA-positief te zijn, vergeleken met bedrijven die varkens afnamen van MRSA-negatieve toeleveranciers.¹⁷¹ Er is een longitudinale studie uitgevoerd op drie vleeskalverbedrijven. De prevalentie van MRSA bij vleeskalveren direct na aankomst op het bedrijf was 9-14 procent. Dit laat zien dat er insleep van MRSA plaats kan vinden tussen de bedrijven. Het percentage positieve vleeskalveren nam toe na 6-8 weken tot 36 procent in week 7-12, direct na het overgaan van individuele huisvesting op groepshuisvesting. Waarschijnlijk speelt

het direct contact tussen de dieren een rol bij deze toename.¹⁶¹ Experimentele studies bij varkens in Denemarken laten zien dat veegerelateerde MRSA efficiënt kan worden overgedragen van een kunstmatig vaginaal besmette zeug naar haar biggen. In dezelfde studie bleek dat het kunstmatig besmetten van zes vijf weken oude biggen via de neus rechtstreeks in de maag niet leidde tot persistent dragerschap. Dit verschil tussen jonge en oudere biggen kan mogelijk worden verklaard door de aanwezigheid van een gevestigde neusflora bij de oudere biggen. Er kunnen uit deze (kleine) studie geen conclusies worden getrokken over het belang van deze routes ten opzichte van elkaar.¹⁷² Een studie naar de aanwezigheid van veegerelateerde MRSA bij varkens voor en na transport naar het slachthuis en direct na verdoving op het slachthuis laat zien dat negatief geteste varkens in enkele uren tijd MRSA-positief kunnen worden.¹⁷³ Bij deze studie was het niet mogelijk om conclusies te trekken over het relatieve belang van de twee mogelijke transmissieroutes (direct contact tussen varkens en indirecte transmissie via de omgeving).

Afstanden

Het is onduidelijk of afstanden tussen varkensbedrijven een rol spelen. Hoewel onderzoek in de varkensketen aantoonde dat vooral het aankopen van dieren een risico vormt (niet afstandgerelateerd), konden niet alle waarnemingen hieruit worden verklaard en is het duidelijk dat er additionele risicofactoren zijn.¹⁷¹ Mogelijke andere transmissieroutes zijn onder andere via besmette mensen, ongedierte en besmette voorwerpen en via de lucht.¹⁷⁴

Bedrijfs grootte

De grootte van varkensbedrijven is een belangrijke risicofactor voor veegerelateerde MRSA. De prevalentie van MRSA-positieve bedrijven neemt toe met de bedrijfs grootte. In een studie onder 171 zeugenbedrijven werd gevonden dat ongeveer 40 procent van de kleine bedrijven (<250 zeugen) positief waren en meer dan 80 procent van de grote bedrijven (>500 zeugen) (1,3 maal hogere kans per 100 zeugen). Dit wordt verklaard door zowel de bedrijfs grootte zelf (meer dieren en daardoor verhoogde kans op transmissie op het bedrijf) als door factoren die geassocieerd zijn met bedrijfs grootte, zoals de toepassing van antibiotica, ongediertebestrijding, varkensdichtheid van het gebied en de aanvoer van jonge zeugen. Er kan niet worden gekwantificeerd hoeveel deze factoren afzonderlijk bijdragen aan de kans positief te zijn voor veegerelateerde MRSA.¹⁶⁷ Ook bij vleeskalverbedrijven is de bedrijfs grootte (aantal kalveren) een belangrijke risicofactor. Daarnaast neemt de prevalentie van MRSA-positieve bedrijven toe met toenemende leeftijd van de kalveren, met een toenemend aantal kalveren per hok, de aanwezigheid van andere landbouwhuisdieren, toepassen van ratten- en muizenbestrijding en antibioticumgebruik (koppelbehandeling).^{161,167}

3.5.3 *Aanwezigheid in milieu*

Staphylococcus aureus kan goed en maandenlang overleven in een droge omgeving.^{175,176} MRSA is gevonden in stof in de stallen en kan worden verspreid via de lucht. Onderzoek in de Verenigde Staten heeft aangetoond dat op 150 meter van een varkensbedrijf nog *Staphylococcus aureus* meetbaar was in de lucht.¹⁷⁷ Deze auteurs adviseren om varkensbedrijven minimaal 200 meter van de bebouwing te plaatsen, maar er is in deze studie geen onderzoek gedaan naar gezondheidsrisico's voor de mens. In een recent onderzoek werd (DNA van) MRSA vaker en in hogere concentraties aangetoond in een straal van 1000 meter rond veehouderijbedrijven. De resultaten moeten vooral als een

indicatie worden gezien van potentiële microbiële emissies afkomstig van intensieve veehouderijbedrijven in de omgeving.⁸

MRSA zou theoretisch ook verspreid kunnen worden via oppervlaktewater, waaraan mensen kunnen worden blootgesteld die er in recreëren. In het buitenland is MRSA aangetoond in kustwater bij stranden.¹⁷⁸ MRSA is in Nederlands oppervlaktewater aangetoond in de Maas en de Rijn.¹⁷⁹ Er is in deze studies niet onderzocht of de MRSA afkomstig is van mens of dier; beide bronnen behoren tot de mogelijkheden, hoewel in recreatiewater de recreant zelf waarschijnlijk ook een grote bron is.¹⁸⁰ De vervuiling van oppervlaktewater met veegerelateerde MRSA zou bijvoorbeeld plaats kunnen vinden door afspoeling van mest en/of afvalwater van bedrijven naar aangrenzende sloten. In het algemeen kan gesteld worden dat *Staphylococcus aureus* niet goed tegen water kan. De rol van water in de verspreiding van veegerelateerde MRSA zal vanwege de korte overlevingsduur waarschijnlijk niet groot zijn.

3.5.4 *Ziekte bij mensen en transmissie naar mensen*

MRSA is een bekende veroorzaker van ziekenhuisinfecties en 'community-acquired infecties' bij de mens.¹⁸¹ Mensen die drager zijn van veegerelateerde MRSA ondervinden daar gewoonlijk geen gezondheidsklachten van. Infecties komen echter ook voor, vooral bij mensen met een verminderde weerstand of wonden. Dit zijn vaak infecties van de huid (steenpuisten, wondinfecties, abscessen), maar ook ernstigere infecties, zoals bloedvergiftiging, longontsteking of botinfecties, komen incidenteel voor, vooral na operaties. Direct contact met besmette dieren of inhalatie van stof in de stallucht is de belangrijkste transmissieroute naar de mens. Transmissie van mens op mens is beschreven, maar komt relatief zelden voor.¹⁸² Veegerelateerde MRSA is gevonden op vlees, maar op basis van epidemiologische en microbiologische bevindingen is geconcludeerd dat voedsel geen of een verwaarloosbare rol speelt in de transmissie.¹⁶⁷

In een studie zijn monsternemers getest die kortdurend maar intensief contact hadden met varkens en vleeskalveren, en niet woonachtig waren op een veehouderij. Hier is gevonden dat de acquisitie van MRSA gemakkelijk is (48 procent van de monsternemers is MRSA-positief na bezoek aan een MRSA-positief bedrijf), maar dat de bacterie niet persistent lijkt te zijn; 24 uur later is bij 94 procent van de monsternemers de MRSA niet meer terug te vinden.¹⁸³ Er lijkt dus eerder sprake van contaminatie dan van kolonisatie. Deze bevindingen worden gesteund door een studie onder kalverhouders waarbij de aanwezigheid van MRSA sterk afneemt in periodes zonder diercontact.¹⁸⁴

In Nederland neemt het aantal MRSA-gevallen waarbij de bron onbekend is, toe. Tijdens de MRSA-surveillance (2008-2009) van het RIVM was 24 procent van de 5545 MRSA-isolaten afkomstig van mensen waarvan geen risicofactor bekend was (volgens de WIP-richtlijn) waaronder direct contact met vee, en hiervan behoorde 26 procent (352/5545) toch tot de veegerelateerde MRSA. De transmissieroutes en risicofactoren voor deze MRSA-besmettingen zijn nog niet opgehelderd.¹⁸⁵

3.5.5 *Blootstelling bij werknemers/veehouders en gezinsleden*

Mensen die beroepsmatig contact hebben met landbouwhuisdieren hebben een sterk verhoogd risico om MRSA-positief te zijn (prevalentie veehouders circa 25-35 procent). Ter vergelijking: de huidige prevalentie van MRSA-dragerschap in de algemene Nederlandse bevolking wordt geschat rond de 0,1 procent.¹⁵⁹ De

meest bekende risicogroepen zijn varkenshouders¹⁶⁹, vleeskalverhouders¹⁶¹, dierenartsen¹⁸⁶ en slachthuispersoneel in contact met levende dieren.^{162,187,188} Mensen die op een varkensbedrijf of vleeskalverbedrijf wonen, maar geen dagelijks contact met levende dieren hebben, hebben een veel lagere kans op MRSA-dragerschap dan mensen die in de stallen komen en met levende dieren werken.^{161,169,186} Hoe langer en hoe intensiever de blootstelling, hoe groter het risico van transmissie. Ook hebben gezinsleden van positieve vleeskalverhouders een grotere kans om MRSA-positief te zijn dan gezinsleden van negatieve vleeskalverhouders. Persistent dragerschap kwam echter weinig voor.¹⁸⁹

3.5.6 *Blootstelling bij omwonenden van veehouderijen*

Personen die in varkensrijke gemeentes wonen hadden niet meer risico om veegerelateerde MRSA-drager te zijn dan de gemiddelde Nederlander.¹⁸² In een Duitse studie onder 462 schoolkinderen in een gebied met veel varkensbedrijven waren drie kinderen positief voor veegerelateerde MRSA. Alle drie positief geteste kinderen woonden op een varkensbedrijf. Onder de kinderen die niet op een varkensbedrijf woonden, was geen van de kinderen MRSA-positief.¹⁸⁶ Een andere Duitse studie vond een prevalentie van veegerelateerde MRSA van 1 procent bij omwonenden van veehouderijbedrijven. De kans om MRSA-positief te zijn was groter bij mensen die veehouderijbedrijven bezochten om bijvoorbeeld melk en eieren te kopen en bij mensen van wie familieleden contact met landbouwhuisdieren hadden.¹⁹⁰ In het recente onderzoek van IRAS, NIVEL en RIVM in een gebied met veel intensieve veehouderij is een verband gevonden tussen de concentratie MRSA-DNA in de lucht en het aantal veehouderijbedrijven binnen een straal van 1000 meter rondom het meetpunt.⁸ Aangezien direct contact met dieren tot nu toe echter de belangrijkste risicofactor voor MRSA-besmetting is en de persistentie van de veegerelateerde MRSA bij de mens zeer gering is, wordt de kans op gezondheidseffecten onder omwonenden als gevolg van blootstelling via de lucht zeer gering geacht.

3.6 **ESBL-producerende bacteriën**

Hoofdpunten ESBL

- ESBL-producerende bacteriën kunnen via plasmiden hun resistentie tegen antibiotica overdragen op andere bacteriën.
- Voedsel speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in de overdracht van dier naar mens.
- De meeste mensen die drager zijn van ESBL-producerende bacteriën ondervinden daarvan geen klachten. Problemen treden op wanneer mensen ziek worden van een ESBL-producerende bacterie of wanneer personen behandeld worden met antibiotica waardoor ESBL-producerende bacteriën opportunistisch een infectie kunnen veroorzaken die vervolgens moeilijker te behandelen is.
- ESBL-producerende bacteriën worden veel in het milieu gevonden, bijvoorbeeld in oppervlaktewater (onder andere recreatiewater en afvalwater van ziekenhuizen).
- De verspreiding van (genen/plasmiden van) ESBL's is zeer complex en bestaat uit vele denkbare routes.
- Er zijn geen gegevens bekend over de rol van bedrijfsgrootte en bedrijfsvoering.

3.6.1 Ziekteverwekker

Extended-spectrum beta-lactamasen, afgekort ESBL's, zijn enzymen die beta-lactam-antibiotica, waaronder de penicillines en cefalosporines, kunnen afbreken. Bacteriën die deze ESBL's produceren, behoren tot de Gram-negatieve bacteriesoorten, met name de familie van *Enterobacteriaceae*, waaronder de gewone darmbewoners van mens en dier, zoals bijvoorbeeld *Escherichia coli* (*E. coli*). Deze (ESBL-vormende) darmbacteriën kunnen echter ook infecties veroorzaken, bijvoorbeeld urineweginfecties. ESBL-producerende bacteriën (en hieraan verwante vormen zoals AmpC-producerende bacteriën) zijn niet gevoelig voor de meeste beta-lactam-antibiotica. Dit is een groot probleem, omdat deze klassen van antibiotica vaak eerstekeuzemiddelen zijn bij zowel mens als dier. Daarnaast zijn ESBL-producerende bacteriën vaak multiresistent, dat wil zeggen resistent tegen meerdere klassen van antibiotica. Daardoor zijn infecties veroorzaakt door deze bacteriën moeilijker te behandelen.

Een groot probleem is dat de resistentie die veroorzaakt wordt door ESBL-producerende bacteriën eenvoudig kan worden overgedragen naar andere bacteriën. Dit komt omdat de ESBL-genen bijna altijd op plasmiden liggen. Plasmiden zijn mobiele stukjes DNA die uitgewisseld kunnen worden met andere bacteriën. Hierbij kunnen de ESBL-genen, maar ook andere resistentiegenen, worden overgedragen van de ene bacterie naar de andere binnen de eigen soort, maar ook tussen verschillende bacteriesoorten. Evenals bij MRSA kunnen de ESBL-producerende bacteriën ziekenhuisinfecties en 'community-acquired' infecties veroorzaken.¹⁹¹

3.6.2 Ziekte bij dieren en transmissie tussen dieren

Verschillende algemeen voorkomende bacteriesoorten kunnen ESBL produceren, vooral soorten behorende tot de familie van de *Enterobacteriaceae*, zoals *E. coli* en *K. pneumoniae*. ESBL-producerende bacteriën zijn onder andere aangetroffen bij varkens, rundvee, pluimvee, paarden en gezelschapsdieren.^{192,193} ESBL-vormende bacteriën komen in de darmflora voor zonder dat dieren hier ziek van zijn, maar kunnen ook (opportunistische) infecties veroorzaken.^{194,195} Er is nog weinig bekend over de transmissieroutes tussen dieren.

In Nederland is de prevalentie van ESBL-producerende bacteriën vooral bij vleeskuikens hoog.^{193,196} In een verkennende studie op 26 vleeskuikenbedrijven werd op alle bedrijven ESBL- en/of AmpC-producerende *E. coli* gevonden. Op 85 procent van deze bedrijven was meer dan 80 procent van de vleeskuikens drager van ESBL- en/of AmpC-producerende *E. coli*.¹⁹⁶ Welke risicofactoren op vleeskuikenhouderijen een rol spelen, wordt momenteel nog onderzocht. In 2011 is in nauwe samenwerking tussen het CVI en de NVWA een surveillance gestart naar dragerschap van ESBL-producerende *E. coli* in honderd koppels vleeskalveren en vleesvarkens, twintig kalkoenenbedrijven en honderd slachtkoeien. Voorlopige data laten zien dat ≥ 50 procent van de onderzochte vleesvarken-, vleeskalver- en kalkoenenkoppels positief waren voor ESBL- en/of AmpC-producerende *E. coli*'s. Daarnaast waren 11 procent van de individuele melkkoeien positief (D. Mevius, pers. comm.)

Er is onderzoek gedaan naar de prevalentie van ESBL-producerende bacteriën op andere plaatsen in de pluimveevleesketen.¹⁹⁶ AmpC-producerende *E. coli* (een overdraagbare beta-lactamasevariant met een vergelijkbaar werkingsspectrum als ESBL) werden helemaal boven in de keten (bij de grootouderdieren) gevonden. Ook bij de ouderdieren van de vleeskuikens zijn al ESBL- en/of AmpC-producerende *E. coli* gevonden. Er zijn sterke aanwijzingen

voor verticale transmissie in de pluimveeproductiepiramide, naast recirculatie op de bedrijven en broederijen.

Het is nog niet bekend of afstanden tussen bedrijven een rol spelen bij de transmissie van ESBL-producerende bacteriën. Er is zeer weinig bekend over de rol van bedrijfsgrootte en andere bedrijfskenmerken bij de transmissie van ESBL-producerende bacteriën. In de studie van 26 bedrijven leken bedrijfsgrootte en overige bedrijfskenmerken in ieder geval geen rol te spelen in de prevalentie van ESBL-positieve dieren op de bedrijven.

3.6.3 *Aanwezigheid in milieu*

ESBL-producerende bacteriën zijn ook gevonden in oppervlaktewater, rioolwater, drinkwater, grondmonsters en wilde dieren.¹⁹⁷ Ook in Nederland zijn ESBL-producerende bacteriën gevonden in oppervlaktewater in veeteeltrijke gebieden en in de Maas.^{198,199} Of de ESBL-producerende bacteriën in deze wateren afkomstig waren uit mensen of dieren is niet onderzocht; waarschijnlijk spelen beide bronnen een rol bij de aanwezigheid van ESBL-vormende bacteriën in oppervlaktewater. In luchtmonsters die rond pluimvee- en varkenshouderijen zijn genomen, wordt vaak ESBL-DNA aangetoond. Een relatie met bedrijfsdichtheid lijkt aanwezig (D. Heederik, pers. comm.). Dit betekent dat het milieu als bron voor transmissie naar de mens niet kan worden uitgesloten. Mest van dieren wordt overal in Nederland gebruikt voor bemesting van landbouwgronden en kan, naast afvalwater uit de gezondheidszorg, bijdragen aan de besmetting van het milieu.

3.6.4 *Ziekte bij mensen en transmissie naar mensen*

ESBL-vormende bacteriën veroorzaken lang niet altijd infecties. De meeste mensen zijn alleen maar drager van de bacteriën. Vooral bij mensen met een verlaagde weerstand, patiënten met katheters of infusen of mensen die met antibiotica worden behandeld, kunnen infecties optreden. Het gaat onder andere om urineweginfecties, luchtweginfecties en bloedvergiftiging. Door de resistentie zijn deze infecties moeilijker te behandelen dan die door niet ESBL-vormende darmbacteriën.

Tot nu toe is weinig onderzoek gedaan naar de transmissieroutes tussen dieren en mensen. ESBL-producerende bacteriën of ESBL-dragende plasmiden kunnen in principe worden overgedragen naar de mens of bacteriën in de mens via direct contact met besmette mensen en dieren, via het voedsel of via het milieu. Het is onbekend welke bijdrage dieren hebben aan de totale hoeveelheid ESBL-producerende bacteriën bij mensen. Er zijn aanwijzingen dat in ieder geval besmet voedsel een rol speelt bij de transmissie van ESBL-producerende bacteriën van dier naar de algemene populaties. ESBL-producerende bacteriën zijn in lage frequenties gevonden op rundvlees, kalfsvlees en varkensvlees in Nederland.^{193,196,197} In kippenvlees is de prevalentie heel hoog, variërend van 84 procent in biologische kip tot 100 procent in vlees van conventioneel gehouden dieren.²⁰⁰ Resistentiegenen en plasmiden gevonden bij *E. coli* afkomstig van vleeskuikens en kippenvlees kwamen gedeeltelijk overeen met die van *E. coli* geïsoleerd van ziekenhuispatiënten.²⁰¹

3.6.5 *Gezondheidseffecten bij werknemers/veehouders en gezinsleden*

Direct contact met dieren is beschreven als meest waarschijnlijke transmissieroute op bedrijven in Denemarken en in Nederland. In een Deense studie zijn identieke ESBL-genen gelegen op dezelfde plasmiden gevonden bij verschillende *E. coli*-isolaten afkomstig van varkens, medewerkers, en de

omgeving van twee varkensbedrijven. Dit zou kunnen wijzen op overdracht door contact.²⁰² Een Nederlandse studie laat zien dat de prevalentie van ESBL-producerende bacteriën bij pluimveehouders (30 procent) hoger was dan in de algemene populatie (5 procent).^{168,191,203} Deze gegevens vormen een aanwijzing dat mensen die beroepsmatig contact hebben met dieren, zoals veehouders, een verhoogd risico hebben. Of deze mensen langdurig drager blijven van deze bacteriën en of zij ook een verhoogd risico hebben van infecties met ESBL-vormende bacteriën is onbekend. Op dit moment lopen er studies in Nederland onder varkens- en kalverhouders waarbij dragerschap wordt onderzocht. De resultaten zijn nog niet beschikbaar.

3.6.6 *Gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen*

Er zijn geen gegevens over de gezondheidsrisico's in relatie tot afstand tot een besmet bedrijf. Onderzoek in de Verenigde Staten heeft aangetoond dat op 150 meter van een varkensbedrijf nog coliforme bacteriën aantoonbaar waren in de lucht.¹⁷⁷ Deze auteurs adviseren om varkensbedrijven minimaal 200 meter van de bebouwing te plaatsen, maar er is in deze studie geen onderzoek gedaan naar gezondheidsrisico's voor de mens.

4 Antwoorden op de vragen

Onderbouwing van het afstandsadvies:

1. *Wat is de onderbouwing van het afstandsadvies van 1-2 km tussen intensieve veehouderijbedrijven?*

Het afstandsadvies uit 2008 betreft een advies over de gewenste afstand tussen veehouderijbedrijven onderling en heeft geen betrekking op de afstand tussen bedrijven en omwonenden.

In hoofdstuk 2 is beschreven dat het afstandsadvies van 1 à 2 km tussen bedrijven gebaseerd is op een wetenschappelijke studie waarin de ruimtelijke verspreiding is geanalyseerd van hoogpathogene aviaire influenzavirussen (HPAI) gedurende de HPAI-uitbraak in Nederland in 2003. In deze studie is gebruik gemaakt van een wiskundig model waarmee de kans op overdracht van HPAI van een geïnfecteerd naar een niet-geïnfecteerd pluimveebedrijf wordt beschreven als een functie van de afstand tussen bedrijven. De resultaten laten zien dat de kans op overdracht van HPAI van een geïnfecteerd naar een niet-geïnfecteerd pluimveebedrijf snel afneemt naarmate de bedrijven verder uit elkaar liggen. De afstand tussen individuele bedrijven is van belang voor wat betreft de kans op transmissie tussen individuele bedrijven, maar voor het bedwingen van een uitbraak als geheel speelt de bedrijvendichtheid een belangrijker rol. Het model voorspelt in dit specifieke geval (HPAI H7N7) dat de kritische grens waarboven additionele bestrijdingsmaatregelen nodig zijn 2,9 bedrijven per km² is.

Het afstandsadvies van 1-2 km heeft dus feitelijk alleen betrekking op het risico van transmissie van HPAI tussen individuele pluimveebedrijven. Bij het stellen van een afstandsnorm hoort een acceptabel geacht risico. In dit specifieke geval betreft dit een risico van 1-2 procent, volgens het model, op transmissie van H7N7 naar het naast gelegen bedrijf. Daarnaast is er wel een aantal artikelen die de afstand tussen bedrijven vermelden als risicofactor voor besmetting. Het gaat in de betreffende analyses over pathogene micro-organismen waar pluimvee of varkens gevoelig of zelfs zeer gevoelig voor zijn.

De in het kader van dierziektebeheersing geadviseerde afstanden tussen bedrijven kunnen niet zonder meer worden vertaald naar afstandsadviezen met betrekking tot de risicobeheersing van zoönosen in het algemeen. Voor het afgeven van een afstandsadvies moet duidelijk zijn wat het doel is om een bepaalde afstand tussen bedrijven te handhaven, bijvoorbeeld het beheersen van een uitbraak, en welk risico daarbij acceptabel is. Is het doel bijvoorbeeld om iedere volgende besmetting te voorkomen of is het acceptabel dat een aantal omringende bedrijven besmet raakt en is het doel om te voorkomen dat de besmetting overslaat naar een ander gebied met veehouderijbedrijven?

In de eerdere rapportage heeft het RIVM dit advies opgenomen op grond van de redenering dat als er meer bedrijven besmet worden er vaker emissie van de ziekteverwekkers naar het milieu zal plaatsvinden hetgeen mogelijk tot een hoger volksgezondheidsrisico zal leiden. Hoe hoog dit risico is, verschilt echter per zoönoseverwekker en is op dit moment voor geen enkele verwekker te kwantificeren.

2. *Geldt het afstandsadvies voor alle dieren of vooral voor de afstand tussen pluimvee en varkens?*

Het afstandsadvies was een advies dat uitsluitend is gebaseerd op gegevens over verspreiding van HPAI onder pluimvee. Het betreft dus verspreiding onder een niet humane, zeer gevoelige populatie, met een andere ruimtelijke verdeling dan de mens, voor een zeer specifiek agens.

Het risico van transmissie van HPAI van pluimvee naar varkens is aanzienlijk kleiner dan transmissie onder pluimvee. Er bestaat echter een (niet gekwantificeerd) risico op vermenging van influenzastammen bij varkens, dat kan leiden tot een voor de mens besmettelijk influenzavirus. Dit is in het verleden diverse keren gebeurd en heeft tot influenzapandemieën geleid. Om die reden wordt geadviseerd geen grote aantallen varkens en pluimvee op één bedrijfslocatie te huisvesten.

3. *Met welke risico's moet men rekening houden bij kleinere afstanden?*

In Nederland zijn pluimveebedrijven doorgaans minder dan 1 à 2 km van elkaar gehuisvest. Indien het gaat over het risico dat een besmetting overgaat van het ene bedrijf naar het naast gelegen bedrijf, is afstand een belangrijke factor. In het algemeen zal de stelling opgaan dat voor pathogenen die onder meer via de lucht worden verspreid een kleinere afstand tussen bedrijven leidt tot een grotere kans op transmissie van het ene bedrijf naar het buurbedrijf. Om een afstandsnorm te bepalen moet worden uitgegaan van een acceptabel risico dat een buurbedrijf besmet raakt.

Voor de beheersing van een uitbraak (bijvoorbeeld HPAI) is de bedrijvendichtheid van groter belang dan de afstand tussen individuele bedrijven. Dit is een mogelijke andere maat voor ruimtelijke indeling van bedrijven. Uiteraard spelen bij het risico van transmissie, naast afstanden, ook vele andere factoren een rol (bedrijfstype, diersoort, zoönoseverwekker, grootte, meteorologische omstandigheden etc).

Risico's voor omwonenden:

4. *Is er per diersoort een indicatie te geven tot op welke afstand er een verhoogd risico is op infectieziekten voor omwonenden?*

Op dit moment is er te weinig informatie om op deze vraag een goed antwoord te geven. (Aerosol)emissies verschillen per diersoort, maar ook per bedrijfstype. Er is te weinig informatie over verspreiding van de geëvalueerde zoönoseverwekkers om deze informatie te specificeren naar diersoort en bedrijfstype. In dit rapport hebben wij daarom de situatie niet per diersoort uitgewerkt, maar hebben wij informatie verzameld met betrekking tot een aantal pathogene micro-organismen.

Voor de gekozen pathogenen is alleen voor *C. burnetii* de relatie tussen ziekte bij omwonenden en veehouderijbedrijven in de omgeving onderzocht en gevonden. Er is aangetoond dat vooral besmette melkgeitenbedrijven met een abortusstorm tot op 5 tot 10 km afstand een risico vormen voor de omwonenden. Gezien het opgezette tankmelk monitoringssysteem voor *C. burnetii* en de beheersmogelijkheden bij herkauwers met vaccinatie als belangrijkste pijler van het huidige bestrijdingsbeleid wordt het risico voor de omwonenden van melkgeitenhouderijen in de toekomst klein geacht. Hoewel onbekend is of en hoe groot het risico is, zal aviaire influenza (AI) vooral in een uitbraaksituatie onder pluimvee een potentieel verhoogd risico vormen voor omwonenden. Een besmetting onder pluimvee wordt met het huidige

monitoringssysteem naar verwachting snel opgespoord. Het risico op infecties bij omwonenden zou in een toekomstige uitbraaksituatie moeten worden onderzocht. Mogelijk dat voor dergelijke uitbraken andere (beheers)maatregelen dan een afstandsnorm genomen moeten worden om de volksgezondheid te borgen. Het identificeren van een risicogebied is hierbij een mogelijkheid.

In een studie is op 150 meter van een varkensbedrijf *Staphylococcus aureus* gevonden. Ook DNA van MRSA kan in gebieden met intensieve veehouderij wijdverspreid in het milieu aangetoond worden. Er blijkt een relatie te zijn tussen het aantal veehouderijbedrijven in een straal van 1000 meter rondom het meetpunt en de concentratie *mecA*-DNA, het resistentiegen dat verantwoordelijk is voor de meticilline resistentie bij MRSA, in de lucht. Toch is de conclusie uit deze en andere studies dat het risico van besmetting met MRSA voor omwonenden van veehouderijbedrijven waarschijnlijk zeer gering is. Het aantonen van DNA van MRSA betekent niet dat er levende MRSA-bacteriën aanwezig zijn. In het geval dat er wel levende bacteriën zijn, is onbekend of de blootstellingsdoses van omwonenden hoog genoeg zijn voor een besmetting. Bovendien leidt besmetting met veegerelateerde MRSA buiten het ziekenhuis gewoonlijk niet tot gezondheidsklachten.

Voor *Campylobacter* is er een buitenlandse studie die aangeeft dat het wonen op het platteland een risicofactor is voor het oplopen van campylobacteriose, wat voor de Nederlandse situatie niet kon worden bevestigd, maar in een Nederlandse studie wordt transmissie via het milieu als belangrijk aangemerkt. Welke transmissieroutes daar onderliggend aan zijn, zou nader moeten worden onderzocht, evenals een eventuele relatie met de afstand van bedrijven tot woningen.

Voor ESBL-producerende bacteriën en *C. psittaci* hebben wij geen aanwijzingen gevonden of en op welke afstand van bedrijven omwonenden een verhoogd risico lopen om met deze micro-organismen besmet te raken. Gezien de beschikbare informatie overheersen in geval van ESBL-producerende micro-organismen de onzekerheden over de bijdrage van allerlei mogelijke transmissieroutes zoals direct contact, de voedselketen en het milieu en is verder onderzoek noodzakelijk. Voor *C. psittaci* is er mogelijk wel een aanwijzing dat de dichtheid aan pluimvee een relatie heeft met het voorkomen van meer gemelde psittacosepatiënten, maar nader onderzoek zal moeten duidelijk maken of pluimvee in Nederland een bron voor de mens kan zijn. De bevinding in het recente onderzoek van IRAS, NIVEL en RIVM met een verhoogd aantal consulten van pneumonie in relatie tot de aanwezigheid van pluimveehouderijen ondersteunt het belang van dergelijk onderzoek.

In een recent onderzoek is aangetoond dat op meetlocaties met een relatief groot aantal veehouderijbedrijven in de nabije omgeving de endotoxineconcentraties verhoogd zijn ten opzichte van het (relatief stedelijke) achtergrondniveau. Op korte afstand van de bedrijven, vooral als het meerdere bedrijven zijn, kan deze blootstelling mogelijk effecten geven op de gezondheid, met name op de luchtwegen. Uit de resultaten van dit onderzoek kan echter niet worden geconcludeerd om welke afstand tot bedrijven het nu precies gaat en bij welke concentraties gezondheidseffecten kunnen optreden. Bovendien blijken de concentraties endotoxinen op circa 250 meter afstand van de bedrijven weer tot het achtergrondniveau gedaald te zijn.⁸ Endotoxinen kunnen luchtwegproblemen veroorzaken, maar zijn zelf niet infectieus. Wanneer deze concentraties zouden worden beschouwd als maat voor de aanwezigheid van Gram-negatieve bacteriën, blijft de vraag hoeveel van de bacteriën nog levend en infectieus zijn

en dus een risico vormen voor de mens. Ook is onbekend in welke concentratie een micro-organisme aanwezig moet zijn om een verhoogd infectierisico te geven voor mensen. Dit zal per micro-organisme verschillend zijn, omdat het mede afhankelijk is van het vermogen van het micro-organisme om in het milieu te overleven, naast het intrinsieke infectieuze vermogen van het micro-organisme en de gevoeligheid van de gastheer.

5. In hoeverre is dit te relateren aan de grootte en het type van het bedrijf?

Van een aantal in dit rapport behandelde zoönoseverwekkers is beschreven dat bedrijfsgrootte een risicofactor is voor het besmet raken van een bedrijf (MRSA, *C. burnetii* en *Campylobacter*). Voor Q-koorts is beschreven dat dit ook geldt voor het risico voor infectie van de mens. In een Nederlandse studie lijkt bedrijfsgrootte een risico voor ruimers om besmet te raken.⁹⁷ In een andere Nederlandse studie is de grootte van geitenbedrijven als risicofactor beschreven voor (vermeende) Q-koorts door mensen.⁸ In deze studie zijn verder geen relaties gevonden tussen diverse andere gezondheidsklachten en de grootte van bedrijven.

In het algemeen zou gesteld kunnen worden dat bij grotere bedrijven de hoeveelheid stof/aerosol die geproduceerd wordt groter is en daarmee in theorie ook de emissie hoger is. De daadwerkelijke emissie wordt echter door diverse factoren bepaald. Bedrijven hebben technische mogelijkheden tot hun beschikking om de uitstoot van fijn stof (en daarmee mogelijk ook micro-organismen) te verminderen. Daarom is het niet zo dat grotere bedrijven per definitie een hogere uitstoot hebben. Indien schaalvergroting gepaard gaat met modernisering van bedrijven en vermindering van uitstoot, zou daarmee het risico voor omwonenden in theorie verminderd kunnen worden.

6. Brengt het buiten houden van (vooral pluim)vee extra risico's voor omwonenden met zich mee?

Uit een recente studie blijkt dat pluimveebedrijven met een uitloop een elf keer zo hoog risico lopen op een AI-besmetting.³¹ Het is aannemelijk dat er ook een verhoogd risico op besmetting aanwezig is voor andere pathogenen die in het buitenmilieu rondom bedrijven voorkomen. Het risico is in zulke gevallen dat gevoelige dieren gemakkelijker in aanraking komen met het betreffende micro-organisme en het vervolgens binnen de koppel verspreiden dan wanneer de dieren binnen gehouden worden. Of het buiten houden of buiten laten komen van dieren leidt tot een verhoogde concentratie van micro-organismen in het milieu en daarmee kan leiden tot een verhoogd risico voor de mens is onbekend.

Toekomst:

7. Indien op (een deel van) bovenstaande vragen geen antwoord kan worden gegeven, welke informatie is in de toekomst nodig om deze vragen wel te kunnen beantwoorden?

Uit dit literatuuroverzicht is duidelijk dat er weinig onderzoek is gedaan waarbij daadwerkelijk is onderzocht of omwonenden van bedrijven een verhoogd risico hebben op infecties, als er op dat moment humaan-pathogene micro-organismen op bedrijven circuleren. Het voorbeeld van Q-koorts laat zien dat een verhoogd risico voor omwonenden mogelijk is, maar dit is niet simpelweg te extrapoleren naar andere zoönosen. Meer informatie is nodig om inzicht te verkrijgen in de risico's die omwonenden van veehouderijen lopen om een zoönotische infectie op te lopen doordat zij worden blootgesteld aan micro-organismen die afkomstig zijn van de veehouderij.

Onderzoek naar mogelijke relaties tussen het vóórkomen van micro-organismen in de omgeving van veehouderijen en het vóórkomen van zoönotische infecties bij omwonenden kan inzicht verschaffen in dergelijke risico's. Onderzoek waarbij deze problematiek van zowel de blootstellingskant (voorkomen micro-organismen bij veehouderijen en in de omgeving ervan) als de volksgezondheidskant (voorkomen van ziekte of symptomen bij omwonenden in de omgeving van veehouderijen) wordt benaderd, heeft als toegevoegde waarde dat metingen in het milieu met simultane bepalingen van diverse gezondheidseffecten bij mensen in hetzelfde gebied aan elkaar kunnen worden gerelateerd.

Om risico's voor omwonenden van veehouderijbedrijven beter te kunnen inschatten is inzicht nodig in de volgende zaken:

- gegevens over het vóórkomen en de concentraties van diverse zoönoseverwekkers in het milieu op diverse afstanden van veehouderijbedrijven;
- gegevens over het vóórkomen van zoönotische infecties bij omwonenden (in verhouding tot een controlepopulatie);
- inzicht in mogelijke relaties tussen het vóórkomen van zoönotische infecties bij omwonenden en het type veehouderij;
- gegevens over het aantal levende (specifieke) micro-organismen in het milieu;
- inzicht in mogelijke relaties tussen het vóórkomen van zoönoseverwekkers in het milieu en het type veehouderijbedrijf (diersoort, grootte, andere bedrijfskenmerken en bedrijfsmanagement);
- inzicht in mogelijke relaties tussen het vóórkomen van zoönotische infecties bij omwonenden en de concentraties van de betreffende micro-organismen in het milieu.

Ook als de bovengenoemde kennis verworven is, zal waarschijnlijk niet een algemeen toepasbare afstandsnorm voor alle diersoorten, bedrijfstypen en zoönosen vastgesteld kunnen worden, maar het zal wel de wetenschappelijke basis verschaffen voor de ontwikkeling van een pakket aan mogelijke maatregelen om de risico's voor de volksgezondheid te beheersen en te minimaliseren. Combinaties van technische aanpassingen om de emissie te beperken, emissienormen en daaraan gekoppelde specifieke afstandsnormen waarin een aantal bedrijfskenmerken zijn meegenomen, zouden tot de mogelijkheden kunnen behoren.

Het vaststellen van een algemeen geldende afstandsnorm als enige maatregel doet waarschijnlijk geen recht aan de diversiteit van de veehouderij en de landelijke inpassing daarvan in Nederland en de daaruit voortvloeiende verschillen in risico's voor de volksgezondheid. Er zijn immers vele verschillende factoren van invloed op het daadwerkelijke risico voor omwonenden. Hierbij dient onder andere gedacht te worden aan diersoort, bedrijfsgrootte, bedrijfskenmerken (open/dicht, uitloop, luchtwassers, gaten/kieren), bedrijfsmanagement (compliance aan hygiënemaatregelen, ongediertebestrijding, all in/all out, luchtwassers aan/uit), de aan- of afwezigheid van groenzones en andere locale omgevingsfactoren rondom het bedrijf. Vooral bedrijfsmanagement is een factor die gemakkelijk kan veranderen en een significant effect kan hebben op de daadwerkelijke uitstoot. Daarnaast is het risico per pathogeen micro-organisme verschillend, onder meer door verschillen in infectieroute, overlevingsmogelijkheden in het milieu en infectieuze vermogen.

De verkregen kennis zou de wetenschappelijke basis moeten vormen voor het opstellen van een beoordelingskader en het vaststellen van normen voor microbiologische emissie gerelateerd aan de afstand tot gevoelige bestemmingen en acceptabele gezondheidsrisico's voor omwonenden. Op basis daarvan zou een advies op maat gegeven kunnen worden waarbij met zoveel mogelijk factoren rekening gehouden wordt, zoals technische beheersmaatregelen om de uitstoot te beperken. In feite worden afstand en beheersmaatregelen dan min of meer uitwisselbaar. Idealiter wordt niet alleen bepaald hoe hoog de microbiologische emissie mag zijn, maar wordt de emissie van een bedrijf ook daadwerkelijk gemeten. Hierdoor kunnen er indien nodig ook maatregelen afgedwongen worden.

In dit rapport worden alleen infectieziekten besproken, maar vanzelfsprekend moeten ook fijn stof, endotoxine en geur in de discussie over volksgezondheidseffecten voor omwonenden van veehouderijen worden meegewogen.

Recente onderzoeken naar de Q-koortsepidemie, het voorkomen van MRSA-dragerschap op bedrijven en het recente rapport 'Mogelijke effecten van intensieve veehouderij op de gezondheid van omwonenden hebben meer inzicht gegeven in (potentiële) gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen. Dit betreft niet alleen zoönotische infectieziekten (zoals Q-koorts en pneumonie), maar vooral luchtwegproblemen die vermoedelijk niet direct een infectieuze oorzaak hebben. Er zijn een beperkt aantal indicaties over relaties tussen gezondheidseffecten en de intensieve veehouderij, maar harde conclusies zijn gezien de beperkingen van deze studie en alle andere studies uit binnen- en buitenland moeilijk te trekken. Ook in het genoemde recente rapport zijn aanbevelingen gedaan voor vervolgonderzoek.⁸ Betreffende de zoönotische aspecten van deze problematiek zijn de aanbevelingen in dat rapport vergelijkbaar met bovenstaande aanbevelingen. Een onderzoeksvoorstel waarin ook de hiergenoemde punten worden meegenomen, is recent voorgelegd aan het ministerie van VWS en het ministerie van EL&I.

Geraadpleegde deskundigen

Met dank aan de geraadpleegde deskundigen:

Hetty Blaak (RIVM)
Arnout de Bruin (RIVM)
Brigitte van Cleef (RIVM)
Cindy Dierikx (CVI)
Frederika Dijkstra (RIVM)
Ingrid Friesema (RIVM)
Joke van der Giessen (RIVM)
Thomas Hagens (CVI)
Arie Havelaar (RIVM)
Dick Heederik (IRAS)
Wim van der Hoek (RIVM)
Merel Langelaar (Gezondheidsraad)
Dik Mevius (CVI)
Wilfrid van Pelt (RIVM)
Hendrik-Jan Roest (CVI)
Barbara Schimmer (RIVM)

Tevens dank aan de begeleidingscommissie:

Sandra van Dam (GGD Hart voor Brabant)
Lex Groenewold (GGD Gelre IJssel)
Peter Jacobs (GGD Noord Limburg)
Steven van der Lelie (GGD Gelre IJssel)
Ans van Lier (GGD Midden Nederland)
Monique Meijerink (GGD Noord-Limburg)
Renske Nijdam (Bureau GMV Brabant/Zeeland)
Danielle van Oudheusden (GGD Brabant Zuid-Oost)
Rik van de Weerd (Hulpverleningsdienst Gelderland Midden)
Jaap de Wolf (GGD IJsselland/Twente)

Referenties

1. Kornalijnslijper JE, Rahamat-Langendoen JC, van Duynhoven YTHP (2008) Volksgezondheidsaspecten van veehouderij-megabedrijven in Nederland; zoönosen en antibioticumresistentie. RIVM Briefrapport 215011002
2. Havelaar AH, van Rosse F, Bucura C, Toetenel MA, Haagsma JA, Kurowicka D, et al. (2010) Prioritizing emerging zoonoses in the Netherlands. PLoS ONE 5(11): e13965
3. Rahamat-Langendoen JC, van Vliet JA, van Lier EA (2008) Staat van infectieziekten in Nederland 2007. H3 Infectieziektenrisico's voor de mens door commerciële veehouderij. RIVM Rapport 210211004
4. Statistiek CBvd, leefomgeving Pvd (2010) Intensieve veehouderij in reconstructiegebieden, 2000-2008 (indicator 2037, versie 03, 20 mei 2010). <http://www.compendiumvoordeleefomgeving.nl>
5. Brabant P (Website geraadpleegd op 11 april 2012) Intrekking gebieds- en reconstructieplannen. <http://www.brabant.nl/subsites/plattelandontwikkeling/uitvoering/intrekking-gebieds-en-reconstructieplannen.aspx>
6. Gies E, Van Os J, Hermans T, Olde Loohuis R (2007) Megastallen in beeld. Alterra Rapport 1581
7. Dusseldorp A, Sijnesael PCC, Heederik D, Doekes G, van de Giessen AW (2008) Intensieve veehouderij en gezondheid. RIVM Briefrapport 609300006
8. Heederik DJJ, IJzermans CJ (2011) Mogelijke effecten van intensieve-veehouderij op de gezondheid van omwonenden: onderzoek naar potentiële blootstelling en gezondheidsproblemen. <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/rapporten/2011/06/21/mogelijke-effecten-intensieve-veehouderij-op-gezondheid-omwonenden.html>
9. Boender GJ, Hagenaars TJ, Bouma A, Nodelijk G, Elbers ARW, de Jong MCM, et al. (2007) Risk maps for the spread of highly pathogenic avian influenza in poultry. PLoS Comput Biol 3(4): 704-712
10. Maes D, Deluyker H, Verdonck M, Castryck F, Miry C, Vrijens B, et al. (2000) Herd factors associated with the seroprevalences of four major respiratory pathogens in slaughter pigs from farrow-to-finish pig herds. Vet Res 31(3): 313-327
11. Nijdam R, Dam Sv (2009) Informatieblad: Intensieve veehouderij en gezondheid. Bureau Gezondheid Milieu & Veiligheid GGD'en Brabant/Zeeland en GGD Hart voor Brabant

12. Elbers ARW, Stegeman A, Moser H, Ekker HM, Smak JA, Pluimers FH (1999) The classical swine fever epidemic 1997-1998 in the Netherlands: Descriptive epidemiology. *Prev Vet Med* 42(3-4): 157-184
13. Boender GJ, Nodelijk G, Hagenaars TJ, Elbers AR, de Jong MC (2008) Local spread of classical swine fever upon virus introduction into The Netherlands: mapping of areas at high risk. *BMC Vet Res*: Feb 25(4): 9
14. Stegeman A, Bouma A, Elbers ARW, de Jong MCM, Nodelijk G, de Klerk F, et al. (2004) Avian influenza A virus (H7N7) epidemic in the Netherlands in 2003: Course of the epidemic and effectiveness of control measures. *J Infect Dis* 190(12): 2088-2095
15. Kalthoff D, Globig A, Beer M (2010) (Highly pathogenic) avian influenza as a zoonotic agent. *Vet Microbiol* 140(3-4): 237-245
16. Ypma RJF, Jonges M, Bataille A, Stegeman A, Koch G, Boven Mv, et al. (Submitted) Genetic data provide evidence for wind-mediated transmission of highly pathogenic avian influenza.
17. Ssematimba A, Hagenaars TJ, de Jong MC (2012) Modelling the wind-borne spread of highly pathogenic avian influenza virus between farms. *PLoS ONE* 7(2): e31114
18. te Beest DE, Stegeman JA, Mulder YM, van Boven M, Koopmans MP (2011) Exposure of uninfected poultry farms to HPAI (H7N7) virus by professionals during outbreak control activities. *Zoonoses Public Health* 58(7): 493-499
19. van der Goot JA, de Jong MC, Koch G, van Boven M (2003) Comparison of the transmission characteristics of low and high pathogenicity avian influenza A virus (H5N2). *Epidemiol Infect* 131(2): 1003-1013
20. Gonzales JL, van der Goot JA, Stegeman JA, Elbers AR, Koch G (2011) Transmission between chickens of an H7N1 Low Pathogenic Avian Influenza virus isolated during the epidemic of 1999 in Italy. *Vet Microbiol* 152(1-2): 187-190
21. Gonzales JL, Elbers AR, Bouma A, Koch G, de Wit JJ, Stegeman JA (2012) Transmission characteristics of low pathogenic avian influenza virus of H7N7 and H5N7 subtypes in layer chickens. *Vet Microbiol* 155(2-4): 207-213
22. Gonzales J, Elbers A, van der Goot J, Bontje D, Koch G, de Wit J, et al. (Submitted) Using egg-production data to quantify within-flock transmission of low pathogenic avian influenza virus in layer chickens
23. van der Goot JA, Koch G, de Jong MC, van Boven M (2005) Quantification of the effect of vaccination on transmission of avian influenza (H7N7) in chickens. *Proc Natl Acad Sci USA* 102(50): 18141-18146
24. Bouma A, Claassen I, Natih K, Klinkenberg D, Donnelly CA, Koch G, et al. (2009) Estimation of transmission parameters of H5N1 avian influenza virus in chickens. *PLoS Pathog* 5(1): e1000281

25. Bos ME, Nielen M, Koch G, Bouma A, de Jong MC, Stegeman A (2009) Back-calculation method shows that within-flock transmission of highly pathogenic avian influenza (H7N7) virus in the Netherlands is not influenced by housing risk factors. *Prev Vet Med* 88(4): 278-285
26. Gonzales J, Boender G, Stegeman J, Elbers A, de Koeijer A (2012) Optimizing sero-surveillance for Low Pathogenic Avian Influenza outbreaks in layer chickens. In preparation
27. Walker P, Cauchemez S, Hartemink N, Tiensin T, Ghani AC (2012) Outbreaks of H5N1 in poultry in Thailand: the relative role of poultry production types in sustaining transmission and the impact of active surveillance in control. *J R Soc Interface*: Feb 22, Epub ahead of print
28. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y (1992) Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56(1): 152-179
29. Ito T, Couceiro JN, Kelm S, Baum LG, Krauss S, Castrucci MR, et al. (1998) Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 72(9): 7367-7373
30. Fouchier RA, Herfst S, Osterhaus AD (2012) Public health and biosecurity. Restricted data on influenza H5N1 virus transmission. *Science* 335(6069): 662-663
31. Gonzales JL, Stegeman JA, Koch G, de Wit SJ, Elbers AR (2012) Rate of introduction of a low pathogenic avian influenza virus infection in different poultry production sectors in the Netherlands. *Influenza and Other Respiratory Viruses*: Feb 29, Epub ahead of print
32. Ito T, Okazaki K, Kawaoka Y, Takada A, Webster RG, Kida H (1995) Perpetuation of influenza A viruses in Alaskan waterfowl reservoirs. *Arch Virol* 140(7): 1163-1172
33. Vong S, Ly S, Mardy S, Holl D, Buchy P (2008) Environmental contamination during influenza A virus (H5N1) outbreaks, Cambodia, 2006. *Emerg Infect Dis* 14(8): 1303-1305
34. te Beest DE, van Boven M, Bos ME, Stegeman A, Koopmans MP (2010) Effectiveness of personal protective equipment and oseltamivir prophylaxis during avian influenza A (H7N7) epidemic, the Netherlands, 2003. *Emerg Infect Dis* 16(10): 1562-1568
35. WHO/GIP (2012) Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) reported to WHO, 2003-2012. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20120208CumulativeNumberH5N1cases.pdf
36. Wang TT, Parides MK, Palese P (2012) Seroevidence for H5N1 influenza infections in humans: meta-analysis. *Science* 335(6075): 1463

37. Cattoli G, Milani A, Temperton N, Zecchin B, Buratin A, Molesti E, et al. (2011) Antigenic drift in H5N1 avian influenza virus in poultry is driven by mutations in major antigenic sites of the hemagglutinin molecule analogous to those for human influenza virus. *J Virol* 85(17): 8718-8724
38. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. (2005) Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 352(4): 333-340
39. Wang H, Feng Z, Shu Y, Yu H, Zhou L, Zu R, et al. (2008) Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus in China. *Lancet* 371(9622): 1427-1434
40. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, van der Nat H, Vennema H, et al. (2004) Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 363(9409): 587-593
41. Tellier R (2009) Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J R Soc Interface* 6(Suppl 6): S783-S790
42. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M (2007) Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 7(4): 257-265
43. Rabinowitz P, Perdue M, Mumford E (2010) Contact variables for exposure to avian influenza H5N1 virus at the human-animal interface. *Zoonoses Public Health* 57(4): 227-238
44. Tsiodras S, Kelesidis T, Kelesidis I, Bauchinger U, Falagas ME (2008) Human infections associated with wild birds. *J Infect* 56(2): 83-98
45. Gilsdorf A, Boxall N, Gasimov V, Agayev I, Mammadzade F, Ursu P, et al. (2006) Two clusters of human infection with influenza A/H5N1 virus in the Republic of Azerbaijan, February-March 2006. *Euro Surveill* 11(5): 122-126
46. de Jong MD, van Cam B, Qui PT, Hien VM, Thanh TT, Hue NB, et al. (2005) Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med* 352(7): 686-691
47. Vong S, Ly S, Van Kerkhove MD, Achenbach J, Holl D, Buchy P, et al. (2009) Risk factors associated with subclinical human infection with avian influenza A (H5N1) virus--Cambodia, 2006. *J Infect Dis* 199(12): 1744-1752
48. Schijven J, Teunis P, de Roda Husman A (2005) Quantitative risk assessment of avian influenza virus infection via water. RIVM Rapport 703719012
49. van Kerkhove MD, Mumford E, Mounts AW, Bresee J, Ly S, Bridges CB, et al. (2011) Highly pathogenic avian influenza (H5N1): pathways of exposure at the animal-human interface, a systematic review. *PLoS ONE* 6(1): e14582

50. Bosman A, Mulder Y, de Leeuw J, Meijer A, Du Ry van Beest Holle M, Kamst R, et al. (2004) Vogelpest Epidemie 2003: Gevolgen voor de volksgezondheid. RIVM Rapport 630940001
51. Perdue ML, Swayne DE (2005) Public health risk from avian influenza viruses. *Avian Dis* 49(3): 317-327
52. Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, Campitelli L, De Marco MA, Capua I, et al. (2005) Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *J Infect Dis* 192(8): 1318-1322
53. Buxton Bridges C, Lim W, Hu-Primmer J, Sims L, Fukuda K, Mak KH, et al. (2002) Risk of influenza A (H5N1) infection among poultry workers, Hong Kong, 1997-1998. *J Infect Dis* 185(8): 1005-1010
54. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, et al. (2004) Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 101(5): 1356-1361
55. Meijer A, Bosman A, van de Kamp EE, Wilbrink B, Du Ry van Beest Holle M, Koopmans M (2006) Measurement of antibodies to avian influenza virus A(H7N7) in humans by hemagglutination inhibition test. *J Virol Methods* 132(1-2): 113-120
56. Bos ME, te Beest DE, van Boven M, van Beest Holle MR, Meijer A, Bosman A, et al. (2010) High probability of avian influenza virus (H7N7) transmission from poultry to humans active in disease control on infected farms. *J Infect Dis* 201(9): 1390-1396
57. Angelakis E, Raoult D (2010) Q fever. *Vet Microbiol* 140(3-4): 297-309
58. Parker NR, Barralet JH, Bell AM (2006) Q fever. *Lancet* 367(9511): 679-688
59. Sánchez J, Souriau A, Buendía AJ, Arricau-Bouvery N, Martínez CM, Salinas J, et al. (2006) Experimental *Coxiella burnetii* Infection in Pregnant Goats: a Histopathological and Immunohistochemical Study. *J Comp Pathol* 135(2-3): 108-115
60. ESFA (2010) Scientific opinion on Q fever. *EFSA Journal* 8(5): 114
61. Hogerwerf L, van den Brom R, Roest HIJ, Bouma A, Vellema P, Pieterse M, et al. (2011) Reduction of *coxiella burnetii* prevalence by vaccination of goats and sheep, The Netherlands. *Emerg Infect Dis* 17(3): 379-386
62. Arricau-Bouvery N, Souriau A, Bodier C, Dufour P, Rousset E, Rodolakis A (2005) Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. *Vaccine* 23(35): 4392-4402
63. Guatteo R, Seegers H, Joly A, Beaudeau F (2008) Prevention of *Coxiella burnetii* shedding in infected dairy herds using a phase I *C. burnetii* inactivated vaccine. *Vaccine* 26(34): 4320-4328

64. Rousset E, Durand B, Champion JL, Prigent M, Dufour P, Forfait C, et al. (2009) Efficiency of a phase 1 vaccine for the reduction of vaginal *Coxiella burnetii* shedding in a clinically affected goat herd. *Clin Microbiol Infect* 15(Suppl 2): 188-189
65. Agger JF, Christoffersen AB, Rattenborg E, Nielsen J, Agerholm JS (2010) Prevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in Danish dairy herds. *Acta Vet Scand* 52:5
66. Schimmer B, Luttikholt S, Hautvast JL, Graat EA, Vellema P, van Duynhoven YT (2011) Seroprevalence and risk factors of Q fever in goats on commercial dairy goat farms in the Netherlands, 2009-2010. *BMC Vet Res*: Dec 30(7): 81
67. Kennerman E, Rousset E, Gölcü E, Dufour P (2010) Seroprevalence of Q fever (coxiellosis) in sheep from the Southern Marmara Region, Turkey. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 33(1): 37-45
68. Ruiz-Fons F, Astobiza I, Barandika JF, Hurtado A, Atxaerandio R, Juste RA, et al. (2010) Seroepidemiological study of Q fever in domestic ruminants in semi-extensive grazing systems. *BMC Vet Res*: Jan 20(6): 3
69. Rijks JM, Roest HI, van Tulden PW, Kik MJ, IJzer J, Grone A (2011) *Coxiella burnetii* infection in roe deer during Q fever epidemic, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 17(12): 2369-2371
70. Sprong H, Tijssen-Klasen E, Langelaar M, de Bruin A, Fonville M, Gassner F, et al. (2012) Prevalence of *Coxiella burnetii* in ticks after a large outbreak of Q fever. *Zoonoses Public Health* 59(1): 69-75
71. Astobiza I, Barandika JF, Ruiz-Fons F, Hurtado A, Povedano I, Juste RA, et al. (2011) Four-year evaluation of the effect of vaccination against *Coxiella burnetii* on reduction of animal infection and environmental contamination in a naturally infected dairy sheep flock. *Appl Environ Microbiol* 77(20): 7405-7407
72. de Bruin A, van der Plaats RQ, de Heer L, Paauwe R, Schimmer B, Vellema P, et al. (2012) Detection of *Coxiella burnetii* DNA on small-ruminant farms during a Q fever outbreak in the Netherlands. *Appl Environ Microbiol* 78(6): 1652-1657
73. de Bruin A, van der Plaats R, Janse I, van Rotterdam B (2011) Q fever: the answer is blowing in the wind; Detection of *Coxiella burnetii* in aerosols. RIVM Briefrapport 330291005/2011
74. Raoult D, Marrie T, Mege J (2005) Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 5(4): 219-226
75. Limonard GJ, Peters JB, Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, Besselink R, Groot CA, et al. (2010) Detailed analysis of health status of Q fever patients 1 year after the first Dutch outbreak: a case-control study. *QJM* 103(12): 953-958

76. Morroy G, Peters JB, van Nieuwenhof M, Bor HH, Hautvast JL, van der Hoek W, et al. (2011) The health status of Q-fever patients after long-term follow-up. *BMC Infect Dis* 11:97
77. Kampschreur LM, Wegdam-Blans MC, Thijsen SF, Groot CA, Schneeberger PM, Hollander AA, et al. (2010) Acute Q fever related in-hospital mortality in the Netherlands. *Neth J Med* 68(12): 408-413
78. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A (2007) Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis* 45(5): 548-555
79. van der Hoek W, Meekelenkamp JC, Leenders AC, Wijers N, Notermans DW, Hukkelhoven CW (2011) Antibodies against *Coxiella burnetii* and pregnancy outcome during the 2007-2008 Q fever outbreaks in The Netherlands. *BMC Infect Dis* 11:44
80. van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, Schneeberger PM, Vellema P, Wijkmans C, et al. (2010) Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro Surveill* 15(12): pii: 19520
81. Abinanti FR, Welsh HH, Winn JF, Lennette EH (1955) Q fever studies. XIX. Presence and epidemiologic significance of *Coxiella burnetii* in sheep wool. *Am J Epidemiol* 61(3): 362-370
82. Marrie TJ, Schlech WF, 3rd, Williams JC, Yates L (1986) Q fever pneumonia associated with exposure to wild rabbits. *Lancet* 1(8478): 427-429
83. Webster JP, Lloyd G, MacDonald DW (1995) Q fever (*Coxiella burnetii*) reservoir in wild brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in the UK. *Parasitology* 110(1): 31-35
84. Psaroulaki A, Hadjichristodoulou C, Loukaidis F, Soteriades E, Konstantinidis A, Papastergiou P, et al. (2006) Epidemiological study of Q fever in humans, ruminant animals, and ticks in Cyprus using a geographical information system. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis* 25(9): 576-586
85. Marcelis JH (2010) Q-koorts en bloedtransfusie. *Tijdschrift Bloedtransfusie* 3(3): 99-100
86. Hogema BM, Slot E, Molier M, Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, et al. (2012) *Coxiella burnetii* infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in The Netherlands. *Transfusion* 52(1): 144-150
87. Tissot-Dupont H, Amadei MA, Nezri M, Raoult D (2004) Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis* 10(7): 1264-1269
88. van der Hoek W, Hunink J, Vellema P, Droogers P (2011) Q fever in The Netherlands: the role of local environmental conditions. *Int J Environ Health Res* 21(6): 441-451
89. Haagsma JA, Tariq L, Heederik DJ, Havelaar AH (2012) Infectious disease risks associated with occupational exposure: a systematic review of the literature. *Occup Environ Med* 69(2): 140-146

90. Bacci S, Villumsen S, Valentiner-Branth P, Smith B, Krogfelt KA, Molbak K (2012) Epidemiology and clinical features of human infection with *Coxiella burnetii* in Denmark during 2006-07. *Zoonoses Public Health* 59(1): 61-68
91. Whitney EA, Massung RF, Candee AJ, Ailes EC, Myers LM, Patterson NE, et al. (2009) Seroepidemiologic and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* antibodies among US veterinarians. *Clin Infect Dis* 48(5): 550-557
92. Schimmer B, Notermans DW, Harms MG, Reimerink JH, Bakker J, Schneeberger P, et al. (2012) Low seroprevalence of Q fever in The Netherlands prior to a series of large outbreaks. *Epidemiol Infect* 140(1): 27-35
93. Abe T, Yamaki K, Hayakawa T, Fukuda H, Ito Y, Kume H, et al. (2001) A seroepidemiological study of the risks of Q fever infection in Japanese veterinarians. *Eur J Epidemiol* 17(11): 1029-1032
94. Richardus JH, Donkers A, Dumas AM, Schaap GJ, Akkermans JP, Huisman J, et al. (1987) Q fever in the Netherlands: a sero-epidemiological survey among human population groups from 1968 to 1983. *Epidemiol Infect* 98(2): 211-219
95. de Rooij MM, Schimmer B, Versteeg B, Schneeberger P, Berends BR, Heederik D, et al. (2012) Risk factors of *Coxiella burnetii* (Q fever) seropositivity in veterinary medicine students. *PLoS ONE* 7(2): e32108
96. van den Brom R, Schimmer B, P. S, Swart W, van der Hoek W, Vellema P (Submitted) Seroepidemiological survey for *Coxiella burnetii* antibodies and associated risk factors in Dutch livestock veterinarians.
97. Whelan J, Schimmer B, Schneeberger P, Meekelenkamp J, Ijff A, van der Hoek W, et al. (2011) Q fever among culling workers, the Netherlands, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 17(9): 1719-1723
98. Tissot-Dupont H, Torres S, Nezri M, Raoult D (1999) Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. *Am J Epidemiol* 150(1): 67-74
99. Hawker JI, Ayres JG, Blair I, Evans MR, Smith DL, Smith EG, et al. (1998) A large outbreak of Q fever in the West Midlands: windborne spread into a metropolitan area? *Commun Dis Public Health* 1(3): 180-187
100. Wallensten A, Moore P, Webster H, Johnson C, van der Burgt G, Pritchard G, et al. (2010) Q fever outbreak in Cheltenham, United Kingdom, in 2007 and the use of dispersion modelling to investigate the possibility of airborne spread. *Euro Surveill* 15(12): pii: 19521
101. Gilsdorf A, Kroh C, Grimm S, Jensen E, Wagner-Wiening C, Alpers K (2008) Large Q fever outbreak due to sheep farming near residential areas, Germany, 2005. *Epidemiol Infect* 136(8): 1084-1087

102. Schimmer B, Ter Schegget R, Wegdam M, Zuchner L, de Bruin A, Schneeberger PM, et al. (2010) The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC Infect Dis*, Maart 16(10): 69
103. Brandsen-Schreijer AJM, Rump BO, Schimmer B, Cox CPGE, van den Bergh JPAM, Hulshof F, et al. (2010) Q-koortsuitbraak in de provincie Utrecht in 2009. *Infectieziekten Bulletin* jaargang 21(9):
104. Porten K, Rissland J, Tigges A, Broll S, Hopp W, Lunemann M, et al. (2006) A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. *BMC infectious diseases* 6
105. Smit LAM, Beer FvdS-d, Winden AWJO-v, Hooiveld M, Beekhuizen J, Wouters IM, et al. (Submitted) Q Fever and Pneumonia in an Area with a High Livestock Density: A Large Population-Based Study.
106. Institut RK (2009) Q-Fieber, RKI-Ratgeber für Ärzte.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Q-Fieber.html?nn=2386228
107. Warenautoriteit NV-e (2012) Q-koorts dossier.
<http://www.vwa.nl/onderwerpen/dierziekten/dossier/q-koorts>
108. Beeckman DS, Vanrompay DC (2009) Zoonotic *Chlamydia psittaci* infections from a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect* 15(1): 11-17
109. EU SCoAHaAWot (2002) Avian chlamydiosis as a zoonotic disease and risk reduction strategies. SANCO/AH/R26/2002
110. Dickx V, Geens T, Deschuyffeleer T, Tyberghien L, Harkinezhad T, Beeckman DS, et al. (2010) *Chlamydia psittaci* zoonotic risk assessment in a chicken and turkey slaughterhouse. *J Clin Microbiol* 48(9): 3244-3250
111. van Loock M, Geens T, De Smit L, Nauwynck H, van Empel P, Naylor C, et al. (2005) Key role of *Chlamydia psittaci* on Belgian turkey farms in association with other respiratory pathogens. *Vet Microbiol* 107(1-2): 91-101
112. Dickx V, Vanrompay D (2011) Zoonotic transmission of *Chlamydia psittaci* in a chicken and turkey hatchery. *J Med Microbiol* 60(Pt 6): 775-779
113. Verminnen K, Duquenne B, de Keukeleire D, Duim B, Pannekoek Y, Braeckman L, et al. (2008) Evaluation of a *Chlamydia psittaci* infection diagnostic platform for zoonotic risk assessment. *J Clin Microbiol* 46(1): 281-285
114. Gaede W, Reckling KF, Dresenkamp B, Kenkies S, Schubert E, Noack U, et al. (2008) *Chlamydia psittaci* infections in humans during an outbreak of psittacosis from poultry in Germany. *Zoonoses Public Health* 55(4): 184-188

115. Laroucau K, de Barbeyrac B, Vorimore F, Clerc M, Bertin C, Harkinezhad T, et al. (2009) Chlamydial infections in duck farms associated with human cases of psittacosis in France. *Vet Microbiol* 135(1-2): 82-89
116. Harkinezhad T, Geens T, Vanrompay D (2009) *Chlamydophila psittaci* infections in birds: a review with emphasis on zoonotic consequences. *Vet Microbiol* 135(1-2): 68-77
117. Bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering N (2011) Advies over gezondheidsrisico's van psittacose.
<http://www.vwa.nl/onderwerpen/risicobeoordelingen1/bestand/2200526/psittacose-papegaaienziekte-gezondheidsrisico-s>
118. Wittenbrink MM, Mrozek M, Bisping W (1993) Isolation of *Chlamydia psittaci* from a chicken egg: evidence of egg transmission. *Zentralbl Veterinarmed B* 40(6): 451-452
119. Heddema E (2008) Psittacose. *Tijdschrift voor Infectieziekten* 3(5): 7
120. Aalten M, de Jong A, Stenvers O, Braks M, Friesema I, Maassen K, et al. (2011) Staat van zoönosen 2010. RIVM Rapport 330291007
121. Berk Y, Klaassen CH, Mouton JW, Meis JF (2008) An outbreak of psittacosis at a bird-fanciers fair in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskd* 152(34): 1889-1892
122. Belchior E, Barataud D, Ollivier R, Capek I, Laroucau K, de Barbeyrac B, et al. (2011) Psittacosis outbreak after participation in a bird fair, Western France, December 2008. *Epidemiol Infect* 139(10): 1637-1641
123. Telfer BL, Moberley SA, Hort KP, Branley JM, Dwyer DE, Muscatello DJ, et al. (2005) Probable psittacosis outbreak linked to wild birds. *Emerg Infect Dis* 11(3): 391-397
124. Morrison WM, Hutchison RB, Thomason J, Harrington JH, Herd GW (1991) An outbreak of psittacosis. *J Infect* 22(1): 71-75
125. Andrews BE, Major R, Palmer SR (1981) Ornithosis in poultry workers. *Lancet* 1(8221): 632-634
126. Palmer SR (1982) Psittacosis in man - recent developments in the UK: a review. *J R Soc Med* 75(4): 262-267
127. Durfee PT, Pullen MM, Currier RW, II, Parker RL (1975) Human psittacosis associated with commercial processing of turkeys. *J Am Vet Med Assoc* 167(9): 804-808
128. Anderson DC, Stoesz PA, Kaufmann AF (1978) Psittacosis outbreak in employees of a turkey-processing plant. *Am J Epidemiol* 107(2): 140-148
129. Palmer SR, Andrews BE, Major R (1981) A common-source outbreaks of ornithosis in veterinary surgeons. *Lancet* 2(8250): 798-799

130. van Droogenbroeck C, Beeckman DS, Verminnen K, Marien M, Nauwynck H, Boesinghe Lde T, et al. (2009) Simultaneous zoonotic transmission of *Chlamydophila psittaci* genotypes D, F and E/B to a veterinary scientist. *Vet Microbiol* 135(1-2): 78-81
131. Klous G, Giessen Jvd (Submitted) Is er een link tussen veehouderij en het voorkomen van zoonosen bij mensen in Nederland? .
132. Williams J, Tallis G, Dalton C, Ng S, Beaton S, Catton M, et al. (1998) Community outbreak of psittacosis in a rural Australian town. *Lancet* 351(9117): 1697-1699
133. EFSA Panel on Biological Hazards B (2011) Scientific Opinion on *Campylobacter* in broiler meat production: control options and performance objectives and/or targets at different stages of the food chain. *EFSA Journal* 9(4): 2105
134. Aalten M, Stenvers O, van Pelt W, Braks M, Schimmer B, Langelaar M (2010) Staat van zoonosen 2009. RIVM Rapport 330131002
135. Havelaar AH, Haagsma JA, Mangen M-J, Kemmeren JM, Verhoef LBP, Vijgen SMC, et al. (Submitted) Disease burden of foodborne pathogens in the Netherlands, 2009.
136. Havelaar AH, al. e (2001) *Campylobacteriose* in Nederland; Risico's en interventiemogelijkheden. RIVM Rapport 250911 001
137. Blaser MJ, Engberg J (2008) Clinical aspects of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections. In: *Campylobacter*. Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, editors. Washington, DC: ASM Press. pp. 99-121.
138. Authority EFS, Control ECfDPa (2011) The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks in 2009. *EFSA Journal* 9(3): 2090
139. Jacobs-Reitsma WF (1997) Aspects of epidemiology of *Campylobacter* in poultry. *Vet Q* 19(3): 113-117
140. Wagenaar JA, Jacobs-Reitsma W, Hofshagen M, Newell D (2008) Poultry Colonization with *Campylobacter* and Its Control at the Primary Production Level. In: *Campylobacter*. Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, editors. Washinton DC: ASM Press. pp. 667-678.
141. Bouwknegt M, van de Giessen AW, Dam-Deisz WD, Havelaar AH, Nagelkerke NJ, Henken AM (2004) Risk factors for the presence of *Campylobacter* spp. in Dutch broiler flocks. *Prev Vet Med* 62(1): 35-49
142. Katsma WE, de Koeijer AA, Jacobs-Reitsma WF, Mangen MJ, Wagenaar JA (2007) Assessing interventions to reduce the risk of *Campylobacter* prevalence in broilers. *Risk Anal* 27(4): 863-876
143. Jore S, Viljugrein H, Brun E, Heier BT, Borck B, Ethelberg S, et al. (2010) Trends in *Campylobacter* incidence in broilers and humans in six European countries, 1997-2007. *Prev Vet Med* 93(1): 33-41

144. Weijtens MJB (1996) *Campylobacter* in pigs. PhD thesis Utrecht University, the Netherlands
145. Hakkinen M (2010) Finnish cattle as reservoir for *Campylobacter* spp. . PhD thesis University of Helsinki, Finland
146. Ruiters H, Rijs G, Jacobs-Reitsma W, Wagenaar W, Leenen I (2004) *Campylobacter* in water. Onderzoek naar de aanwezigheid van *Campylobacter* in zwemwater en in mogelijke emissiebronnen. RIZA rapport 2004.005 / ASG rapport 04/0004232
147. Bull SA, Allen VM, Domingue G, Jorgensen F, Frost JA, Ure R, et al. (2006) Sources of *Campylobacter* spp. colonizing housed broiler flocks during rearing. *Appl Environ Microbiol* 72(1): 645-652
148. Jacobs-Reitsma W, Lyhs U, Wagenaar J (2008) *Campylobacter* in the Food Supply. In: *Campylobacter*. Nachamkin I, Szymanski CM, Blaser MJ, editors. 3 ed. Washington DC: ASM. pp. 627-644.
149. Haagsma JA, Siersema PD, de Wit NJ, Havelaar AH (2010) Disease burden of post-infectious irritable bowel syndrome in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 138(11): 1650-1656
150. Doorduyn Y, van den Brandhof WE, van Duynhoven YT, Breukink BJ, Wagenaar JA, van Pelt W (2010) Risk factors for indigenous *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections in The Netherlands: a case-control study. *Epidemiol Infect* 138(10): 1391-1404
151. Havelaar AH, van Pelt W, Ang CW, Wagenaar JA, van Putten JP, Gross U, et al. (2009) Immunity to *Campylobacter*: its role in risk assessment and epidemiology. *Crit Rev Microbiol* 35(1): 1-22
152. Swart AN, Tomasi M, Kretzschmar M, Havelaar AH, Diekmann O (2012) The protective effects of temporary immunity under imposed infection pressure. *Epidemics* 4(1): 43-47
153. Wilson IG (2004) Airborne *Campylobacter* infection in a poultry worker: case report and review of the literature. *Commun Dis Public Health* 7(4): 349-353
154. Ethelberg S, Olsen KE, Gerner-Smidt P, Molbak K (2004) Household outbreaks among culture-confirmed cases of bacterial gastrointestinal disease. *Am J Epidemiol* 159(4): 406-412
155. van Pelt W, de Wit MA, Wannet WJ, Ligtoet EJ, Widdowson MA, van Duynhoven YT (2003) Laboratory surveillance of bacterial gastroenteric pathogens in The Netherlands, 1991-2001. *Epidemiol Infect* 130(3): 431-441
156. Ethelberg S, Simonsen J, Gerner-Smidt P, Olsen KE, Molbak K (2005) Spatial distribution and registry-based case-control analysis of *Campylobacter* infections in Denmark, 1991-2001. *Am J Epidemiol* 162(10): 1008-1015

157. EFSA Panel on Biological Hazards B (2010) Scientific Opinion on Quantification of the risk posed by broiler meat to human campylobacteriosis in the EU. *EFSA Journal* 8(10): 1437
158. Friesema IH, Havelaar AH, Westra PP, Wagenaar JA, van Pelt W (2012) Poultry culling and Campylobacteriosis reduction among humans, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 18(3): 466-468
159. Bode LG, Wertheim HF, Kluytmans JA, Bogaers-Hofman D, Vandenbroucke-Grauls CM, Roosendaal R, et al. (2011) Sustained low prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* upon admission to hospital in The Netherlands. *J Hosp Infect* 79(3): 198-201
160. de Neeling AJ, van den Broek MJ, Spalburg EC, van Santen-Verheuevel MG, Dam-Deisz WD, Boshuizen HC, et al. (2007) High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol* 122(3-4): 366-372
161. Graveland H, Wagenaar JA, Heesterbeek H, Mevius D, van Duijkeren E, Heederik D (2010) Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene. *PLoS ONE* 5(6): e10990
162. Mulders MN, Haenen APJ, Geenen PL, Vesseur PC, Poldervaart ES, Bosch T, et al. (2010) Prevalence of livestock-associated MRSA in broiler flocks and risk factors for slaughterhouse personnel in the Netherlands. *Epidemiol Infect* 138(5): 743-755
163. Vanderhaeghen W, Cerpentier T, Adriaensen C, Vicca J, Hermans K, Butaye P (2010) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 associated with clinical and subclinical mastitis in Belgian cows. *Vet Microbiol* 144(1-2): 166-171
164. van Duijkeren E, Moleman M, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, Mullem J, Troelstra A, Fluit AC, et al. (2010) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: an investigation of several outbreaks. *Vet Microbiol* 141(1-2): 96-102
165. van Duijkeren E, Jansen MD, Flemming SC, de Neeling H, Wagenaar JA, Schoormans AH, et al. (2007) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs with exudative epidermitis. *Emerg Infect Dis* 13(9): 1408-1410
166. Meemken D, Blaha T, Tegeler R, Tenhagen BA, Guerra B, Hammerl JA, et al. (2010) Livestock associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (LaMRSA) isolated from lesions of pigs at necropsy in Northwest Germany Between 2004 and 2007. *Zoonoses Public Health* 57(7-8): e143-e148
167. Wagenaar J, van de Giessen A (2009) Veegerelateerde MRSA: epidemiologie in dierlijke productieketens, transmissie naar de mens en karakteristieken van de kloon. RIVM Rapport 330224001
168. Geenen P, Graat L, Haenen A, Hoek Av, Duijkeren Ev, Giessen Avd (2011) MRSA en ESBL op vleeskuikenhouderijen. RIVM Briefrapport 330091001

169. van den Broek IVF, Van Cleef BAGL, Haenen A, Broens EM, van der Wolf PJ, van den Broek MJM, et al. (2009) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. *Epidemiol Infect* 137(5): 700-708
170. Broens EM, Graat EAM, van de Giessen AW, Vendrig N, van der Wolf PJ, de Jong MCM (2011) Transmission of livestock associated MRSA in pigs. Proceedings of the annual meeting of the Society for Veterinary Epidemiology and Preventive Medicine, Leipzig, Germany
171. Broens EM, Graat EAM, van der Wolf PJ, van de Giessen AW, van Duijkeren E, Wagenaar JA, et al. (2011) MRSA CC398 in the pig production chain. *Prev Vet Med* 98(2-3): 182-189
172. Moodley A, Latronico F, Guardabassi L (2011) Experimental colonization of pigs with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): insights into the colonization and transmission of livestock-associated MRSA. *Epidemiol Infect* 139(10): 1594-1600
173. Broens EM, Graat EA, van der Wolf PJ, van de Giessen AW, de Jong MC (2011) Transmission of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* among pigs during transportation from farm to abattoir. *Vet J* 189(3): 302-305
174. van de Giessen AW, van Santen-Verheuver MG, Hengeveld PD, Bosch T, Broens EM, Reusken CB (2009) Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rats living on pig farms. *Prev Vet Med* 91(2-4): 270-273
175. Kramer A, Schwebke I, Kampf G (2006) How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis*, Aug 16(6): 130
176. Wagenvoort JH, Sluijsmans W, Penders RJ (2000) Better environmental survival of outbreak vs. sporadic MRSA isolates. *J Hosp Infect* 45(3): 231-234
177. Green CF, Gibbs SG, Tarwater PM, Mota LC, Scarpino PV (2006) Bacterial plume emanating from the air surrounding swine confinement operations. *J Occup Environ Hyg* 3(1): 9-15
178. Soge OO, Meschke JS, No DB, Roberts MC (2009) Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* spp. isolated from US West Coast public marine beaches. *J Antimicrob Chemother* 64(6): 1148-1155
179. Blaak H, van den Berg HHJL, Docters van Leeuwen AE, Italiaander R, Schalk JAC, Rutjes SA, et al. (2010) Emerging pathogenen in oppervlaktewater. RIVM Rapport 703719049
180. Plano LR, Garza AC, Shibata T, Elmir SM, Kish J, Sinigalliano CD, et al. (2011) Shedding of *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from adult and pediatric bathers in marine waters. *BMC Microbiol* 11(1): 5

181. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E (2006) Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 368(9538): 874-885
182. van Cleef BA, Verkade EJ, Wulf MW, Buiting AG, Voss A, Huijsdens XW, et al. (2010) Prevalence of livestock-associated MRSA in communities with high pig-densities in The Netherlands. *PLoS ONE* 5(2): e9385
183. van Cleef BA, Graveland H, Haenen AP, van de Giessen AW, Heederik D, Wagenaar JA, et al. (2011) Persistence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in field workers after short-term occupational exposure to pigs and veal calves. *J Clin Microbiol* 49(3): 1030-1033
184. Graveland H, Wagenaar JA, Bergs K, Heesterbeek H, Heederik D (2011) Persistence of livestock associated MRSA CC398 in humans is dependent on intensity of animal contact. *PLoS ONE* 6(2): e16830
185. Lekkerkerk WS, van de Sande-Bruinsma N, van der Sande MA, Tjon ATA, Groenheide A, Haenen A, et al. (2011) Emergence of MRSA of unknown origin in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect*: Aug 30, Epub ahead of print
186. Cuny C, Nathaus R, Leyer F, Strommenger B, Altmann D, Witte W (2009) Nasal colonization of humans with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs. *PLoS ONE* 4(8): e6800
187. van Cleef BAGL, Broens EM, Voss A, Huijsdens XW, Züchner L, van Benthem BHB, et al. (2010) High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in the Netherlands. *Epidemiol Infect* 138(5): 756-763
188. Gilbert MJ, Bos MEH, Duim B, Urlings BAP, Heres L, Wagenaar JA, et al. (2012) Livestock-associated MRSA ST398 carriage in pig slaughterhouse workers related to quantitative environmental exposure. *Occup Environ Med*. Accepted
189. Graveland H, Duim B, van Duijkeren E, Heederik D, Wagenaar JA (2011) Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. *Int J Med Microbiol* 301(8): 630-634
190. Bisdorff B, Scholholter JL, Claussen K, Pulz M, Nowak D, Radon K (2011) MRSA-ST398 in livestock farmers and neighbouring residents in a rural area in Germany. *Epidemiol Infect*: Dec 12:1-9, Epub ahead of print
191. EFSA Panel on Biological Hazards B (2011) Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases and/or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals *EFSA Journal* 9(8): 2322

192. Scientific advisory group on antimicrobials of the committee for medical products for veterinary use E (2009) Reflection paper on the use of third and fourth generation cephalosporins in food producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. *J Vet Pharmacol Therap* 32:515-533
193. Mevius DJ, Koene MGJ, Wit B, van Pelt W, Bondt N (2010) Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic use in animals in The Netherlands in 2008 (MARAN 2008).
194. Vo AT, van Duijkeren E, Fluit AC, Gaastra W (2007) Characteristics of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from horses. *Vet Microbiol* 124(3-4): 248-255
195. Schink AK, Kadlec K, Schwarz S (2011) Analysis of bla(CTX-M)-carrying plasmids from *Escherichia coli* isolates collected in the BfT-GermVet study. *Appl Environ Microbiol* 77(20): 7142-7146
196. Mevius DJ, Koene MGJ, Wit B, van Pelt W, Bondt N (2011) Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic use in animals in The Netherlands in 2009 (MARAN 2009).
197. Geenen PL, Koene MGJ, Blaak H, Havelaar AH, van de Giessen AW (2010) Risk profile on antimicrobial resistance transmissible from food animals to humans. RIVM Rapport 330334001/2010
198. Blaak H, Schets FM, Italiaander R, Schmitt H, de Roda Husman AM (2010) Antibioticaresistente bacterien in Nederlands oppervlaktewater in veeteeltrijk gebied. RIVM Rapport 703719031
199. Blaak H, van Rooijen SR, Schuijt MS, Docters van Leeuwen AE, Italiaander R, van den Berg FHJL, et al. (2011) Prevalentie van antibioticaresistente bacteriën in Maas, Rijn en Nieuwe Maas. RIVM Rapport 703719071
200. Cohen Stuart J, van den Munckhof T, Voets G, Scharringa J, Fluit A, Hall ML (2012) Comparison of ESBL contamination in organic and conventional retail chicken meat. *Int J Food Microbiol* 154(3): 212-214
201. Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, et al. (2011) Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect* 17(6): 873-880
202. Moodley A, Guardabassi L (2009) Transmission of IncN plasmids carrying blaCTX-M-1 between commensal *Escherichia coli* in pigs and farm workers. *Antimicrob Agents Chemother* 53(4): 1709-1711
203. Geser N, Stephan R, Korczak BM, Beutin L, Hachler H (2012) Molecular identification of extended-spectrum-beta-lactamase genes from Enterobacteriaceae isolated from healthy human carriers in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother* 56(3): 1609-1612

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl