

**Mogelijkheden om klinische verschijnselen bij  
pluimvee te gebruiken als diagnostische test  
voor het opsporen van uitbraken van  
klassieke Vogelpest**

**A.R.W. Elbers, G. Koch en A. Bouma**

**CIDC-Rapport 2004-01**

# **Mogelijkheden om klinische verschijnselen bij pluimvee te gebruiken als diagnostische test voor het opsporen van uitbraken van klassieke Vogelpest**

**onderdeel van programma 803.184.5000**  
(Preventie, bestrijding en referentietaak van de veewetziekten  
Newcastle disease en Aviaire Influenza)

**7 Oktober 2004**

**dr.ir. A.R.W. Elbers, dr. G. Koch**

Divisie Virologie  
Centraal Instituut voor DierziekteControle – Lelystad (CIDC-Lelystad)

**dr. A. Bouma**

Hoofdafdeling Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren,  
Faculteit der Diergeneeskunde, Utrecht Universiteit

<b>INHOUDSOPGAVE</b>	<b>pg.</b>
<b>Samenvatting</b>	3
<b>1. Inleiding</b>	7
<b>2. Materiaal en Methode</b>	8
2.1 Bedrijven	8
2.2 Klinische verschijnselen	9
2.3 Besmet verklaring	9
2.4 Data analyse	10
2.5 Kiezen van optimale combinaties van klinische verschijnselen voor het opsporen van een HPAI-uitbraak	10
<b>3. Resultaten</b>	11
3.1 Vleeskalkoenen	11
3.2 Hobbypluimvee	11
3.3 Eiproducerende kippen	12
3.4 Eenden	12
3.5 Vleeskuikens	13
<b>4. Discussie</b>	13
<b>5. Aanbevelingen</b>	17
<b>Referenties</b>	21
Tabel 1: Verdeling type pluimveebedrijf over besmette- en onbesmette bedrijven	23
Tabel 2: Verdeling klinische verschijnselen bij bedrijven met vleeskalkoenen	24
Tabel 3: Optimale test van combinaties van klinische verschijnselen bij vleeskalkoenedbedrijven	25
Tabel 4: Verdeling klinische verschijnselen bij bedrijven met hobbypluimvee	26
Tabel 5: Optimale test van combinaties van klinische verschijnselen bij hobbypluimveebedrijven	27
Tabel 6: Verdeling klinische verschijnselen bij bedrijven met eiproducerende kippen	28
Tabel 7: Optimale test van combinaties van klinische verschijnselen bij bedrijven met eiproducerende kippen	29
Annex I : Verdeling klinische verschijnselen bij bedrijven met eenden	31
Annex II : Verdeling klinische verschijnselen bij bedrijven met vleeskuikens	33



## Samenvatting

Vroege detectie van een uitbraak van een hoog-pathogene aviaire influenza (HPAI) is belangrijk om de omvang van een epidemie zo veel mogelijk te beperken. Voor een vroege detectie is de kwaliteit van de diagnostische procedure, in dit geval klinische onderzoek, cruciaal. Doel van dit onderzoek was om vast te stellen wat de mogelijkheden zijn om klinische verschijnselen bij pluimvee te gebruiken als een diagnostische test voor het opsporen van een HPAI-uitbraak. Hiervoor werden gegevens gebruikt die door de RVV werden vastgelegd tijdens de HPAI-epidemie in Nederland in 2003. De verschillende klinische verschijnselen zijn geïnterpreteerd en voor verschillende sets aan verschijnselen zijn de sensitiviteit (Se) en specificiteit (Sp) van de klinische diagnostiek bepaald.

In totaal zijn 537 pluimveebedrijven in het onderzoek meegenomen: 240 besmette en 297 onbesmette pluimveebedrijven. Er zijn vijf categorieën bedrijfstypes onderscheiden in het onderzoek: eendenbedrijven, kalkoenbedrijven, vleeskuikenbedrijven, hobbybedrijven en commerciële pluimveebedrijven met eiproducerende kippen (legkipbedrijven en opfok/vermeerderingsbedrijven voor de vleeskuikens).

Er waren 204 besmette- en 30 onbesmette commerciële bedrijven met eiproducerende kippen aanwezig. Op een groot deel van de besmette bedrijven werden de volgende klinische verschijnselen gezien: verhoogde sterfte, apathie, verminderde voeropname, gezwollen kop, gezwollen lellen, cyanose lellen, respiratieproblemen, benauwd, daling eiproductie, en diarree. Deze verschijnselen werden relatief op veel minder onbesmette bedrijven gezien, zodat de klinische verschijnselen naast een redelijk hoge Se ook een redelijk hoge Sp hadden voor de detectie van een HPAI-uitbraak. Een optimaal sensitieve test (waarbij een maximale Se werd gecombineerd met de hoogst aanwezige Sp) voor de detectie van een HPAI-uitbraak werd bereikt door de klinische verschijnselen verhoogde sterfte, of apathie, of hoesten of verminderde vocalisatie in de stal of bleke eieren, waarbij een Se van 99% werd gecombineerd met een Sp van 23%.

In het gegevensbestand waren in totaal 13 besmette- en 213 onbesmette locaties met hobbypluimvee aanwezig. Op een groot deel van de locaties met besmet hobbypluimvee werden de volgende klinische verschijnselen gezien: verhoogde sterfte, apathie, verminderde voeropname, gezwollen kop, gezwollen lellen, draaihals, respiratieproblemen, daling eiproductie, en diarree. Deze verschijnselen werden relatief op veel minder onbesmette bedrijven gezien (met als uitzondering verhoogde sterfte), zodat de klinische verschijnselen

naast een redelijk hoge Se ook een redelijk hoge Sp hadden voor de detectie van een HPAI-uitbraak. Een optimaal sensitieve test voor de detectie van een HPAI-uitbraak werd bereikt door de klinische verschijnselen verhoogde sterfte, of gezwollen kop, waarbij een Se van 100% werd gecombineerd met een Sp van 26%.

In het gegevensbestand waren in totaal 18 besmette- en 14 onbesmette vleeskalkoenbedrijven aanwezig. Op een groot deel van de besmette bedrijven werden de volgende klinische verschijnselen gezien: apathie, verminderde voeropname, verminderde wateropname, respiratieproblemen, benauwd, verhoogde sterfte, en diarree. Deze verschijnselen werden relatief op veel minder onbesmette bedrijven gezien, zodat de klinische verschijnselen naast een hoge Se ook een redelijk hoge specificiteit Sp hadden voor de detectie van een HPAI-uitbraak. Een optimaal sensitieve test voor de detectie van een HPAI-uitbraak werd bereikt door een combinatie van verschillende klinische verschijnselen, waarbij een Se van 100% werd gecombineerd met een Sp van 79%: verminderde groei, of apathie, of verminderde vocalisatie in de stal, of gezwollen sinussen, of gapen, of met gestrekte hals liggen, of op elkaar kruipen, of slijmproductie uit de snavel.

Er waren slechts 2 besmette- en 4 onbesmette eendenbedrijven in het gegevensbestand, zodat er geen betrouwbare uitspraken over de diagnostische capaciteit van klinische verschijnselen m.b.t. eenden te geven zijn. Bij de besmette eendenbedrijven werd verminderde voeropname, verhoogde sterfte, apathie, respiratie problemen, benauwdheid, diarree, en verminderde eiproductie gezien. Echter, deze klinische verschijnselen werden ook vaak gezien bij de onbesmette bedrijven.

Er waren slechts 3 besmette, en 36 onbesmette vleeskuikenbedrijven in het gegevensbestand, zodat er geen betrouwbare uitspraken over de diagnostische capaciteit van klinische verschijnselen m.b.t. vleeskuikens te geven zijn. Op een groot deel van de besmette vleeskuikenbedrijven werden de volgende klinische verschijnselen gezien: verhoogde sterfte (op alle bedrijven), apathie, gezwollen koppen en/of lellen, cyanose kop en/of lellen, respiratieproblemen (op 2 van de 3 bedrijven), benauwdheid, en diarree. Deze verschijnselen werden echter ook op relatief veel onbesmette bedrijven gezien (b.v. op 100% van de besmette bedrijven werd verhoogde sterfte gezien, maar dit werd ook op 83% van de onbesmette bedrijven gezien), zodat de klinische verschijnselen met een hoge Se vaak gecombineerd waren met een lage Sp of omgekeerd.

De resultaten van deze studie zijn gebaseerd op één epidemie met één specifiek subtype (H7N7). Dit betekent dat wij, naast onze kennis van uitbraken met andere subtypen in andere landen in het verleden, deze resultaten moeten meewegen in beslissingen die we nemen in te toekomst bij klinisch verdachte situaties.

**De resultaten van deze studie geven aan dat er een goede basis is voor de keuze van verhoogde sterfte als indicator voor het vroegtijdig opsporen van een HPAI-uitbraak bij pluimvee, en waarvoor een verplichting geldt tot melden bij het centrale meldpunt van de RVV. Daarbij zou men echter de drempelwaarde van meer dan 3% sterfte per week ter discussie moeten stellen en evalueren, omdat een periode van een week veel te lang is voordat er alarm wordt geslagen. Daarbij zou men kunnen denken aan overschrijding van een bepaald percentage sterfte per dag gedurende twee of meer opeenvolgende dagen, gedifferentieerd naar productietype. Gegevens die tijdens de epidemie zijn verzameld zouden voor een dergelijke evaluatie gebruikt kunnen worden in een nader onderzoek.**

**Specifiek voor de kalkoenen zou apathie moeten worden toegevoegd als indicator voor melding aan het centraal meldpunt van de RVV.**

**Daarnaast zal de pluimveedierenarts in het veld - mede op basis van de resultaten van het uitgevoerde onderzoek met betrekking tot de klinische verschijnselen - aan AI moeten denken in de differentiaal diagnose als mogelijke veroorzaker van klinische problemen op pluimveebedrijven. Vervolgens zou, indien AI niet wordt vermoedt (er is geen AI-verdenking) maar klinisch niet kan worden uitgesloten, AI via snelle diagnostiek (PCR) bij het Nationaal Referentie Laboratorium (NRL) moeten worden uitgesloten als veroorzaker van de klinische problemen, zonder dat het bedrijf wordt geïsoleerd. Daartoe zouden monsters rechtstreeks door de pluimveedierenarts naar het NRL moeten kunnen worden gestuurd.**





## **1. Inleiding**

Op 28 Februari 2003 werd een ernstige verdenking uitgesproken van een mogelijke besmetting met een hoog-pathogene variant van klassieke vogelpest virus (HPAI) op enkele pluimveebedrijven in de Gelderse Vallei, nadat een immunofluorescentie test (IFT) op monsters van sectiemateriaal van twee pluimveebedrijven op het laboratorium van bij de Gezondheidsdienst voor Dieren positief reageerde. Vervolgens werd het bestrijdingsapparaat gealarmeerd en belandde Nederland in een grote HPAI-epidemie, waarbij met name de pluimveedichte gebieden in Nederland zwaar werden getroffen.

Vroege detectie van - en snelle response op - een uitbraak zal de effectiviteit van de acties gericht op het bestrijden van de uitbraak maximaliseren en tevens de sociale, economische en milieutechnische gevolgen beperken. De kwaliteit van de diagnostische procedure om besmette bedrijven op te sporen is cruciaal voor vroege detectie, omdat het zo kort mogelijk houden van de infectieuze periode van een besmet bedrijf de kans op transmissie naar andere bedrijven verkleint.

De diagnose van HPAI omvat klinische inspectie, pathologisch onderzoek voor de identificatie van pathologische afwijkingen aan weefsels en organen, en laboratorium testen op trachea swabs, bloed en weefselmonsters voor het detecteren van het virus of specifieke antilichamen tegen het virus. Het hoofddoel van een klinische inspectie is het detecteren van de ziekte, door het observeren van klinische verschijnselen die met de ziekte zijn geassocieerd. Klinische inspectie is een eerste - en belangrijke - stap in de diagnose van HPAI, omdat het de eerste mogelijkheid geeft tot het opmerken van een verdachte situatie.

Om te onderzoeken wat de mogelijkheden zijn van klinische verschijnselen bij pluimvee om te gebruiken als een diagnostische test voor het opsporen van een HPAI-uitbraak, werden gegevens onderzocht die werden vastgelegd tijdens de recente HPAI-epidemie in Nederland in 2003. Het onderzoeksresultaat is van belang om bij toekomstige HPAI-uitbraken de belanghebbenden in het veld (pluimveehouder, dierenarts, voorlichter, Gezondheidsdienst voor Dieren (GD), Rijksdienst voor de keuring van Vee en Vlees (RVV) etc.) beter voor te bereiden om HPAI te herkennen als mogelijke oorzaak van de gezondheidsproblemen bij pluimvee.

## **2. Materiaal en Methode**

### *2.1 Bedrijven*

Om een inschatting te maken van de prestatie van klinische symptomen bij pluimvee om een HPAI-uitbraak op te sporen, werden de klinische verschijnselen van pluimvee op bedrijven die werden verdacht van een HPAI-besmetting en ook uiteindelijk besmet bleken te zijn, vergeleken met de klinische verschijnselen van pluimvee op bedrijven die werden verdacht van een HPAI-besmetting maar uiteindelijk niet besmet bleken te zijn. De klinische verschijnselen werden vastgelegd in het standaard bedrijfsrapport van de RVV.

In totaal 537 pluimveebedrijven zijn in het onderzoek meegenomen : 240 besmette en 297 onbesmette pluimveebedrijven. Een totaal van 255 pluimveebedrijven zijn besmet verklaard tijdens de epidemie, waarvan 14 bedrijven op basis van een resultaat van een serologische screening. Deze bedrijven zijn buiten het onderzoek gehouden omdat zij niet zijn opgespoord op basis van klinische verschijnselen. Van de resterende 241 besmette pluimveebedrijven is één besmet bedrijf uit het onderzoek genomen omdat de gegevens met betrekking tot de vastlegging van klinische verschijnselen onbetrouwbaar waren.

Tevens zijn in totaal 297 onbesmette pluimveebedrijven in het onderzoek opgenomen. Deze pluimveebedrijven zijn op basis van klinische verschijnselen verdacht geweest van HPAI maar na laboratoriumonderzoek bij het Nationaal Referentie Laboratorium onbesmet verklaard.

Men zou kunnen vermoeden dat het voorkomen van klinische verschijnselen bij de dieren als gevolg van AI virus zou worden beïnvloedt door de genetische achtergrond (leg-c.q. vleestype). In ons onderzoek hebben wij de keuze gemaakt om opfok/vermeerderingsbedrijven voor de vleeskuikens te plaatsen als groep bij de legkipbedrijven op basis van de primaire insteek van productie gericht eieren en daarmee gerelateerde klinische verschijnselen. De toevoeging van de opfok/vermeerderingsbedrijven voor de vleeskuikens aan de groep legkipbedrijven heeft geen significante verschuivingen gegeven in de mate van voorkomen van klinische verschijnselen bij de oorspronkelijke groep legkipbedrijven. Daarmee zijn er vijf categorieën bedrijfstypes onderscheiden in het onderzoek : eendenbedrijven, kalkoenbedrijven, vleeskuikenbedrijven, hobbybedrijven en commerciële pluimveebedrijven met eiproducerende kippen (legkipbedrijven en opfok/vermeerderingsbedrijven voor de vleeskuikens). De verdeling van het type pluimveebedrijf over de besmette en onbesmette pluimveebedrijven in het onderzoek wordt gegeven in Tabel 1.

## 2.2 *Klinische verschijnselen*

Bedrijfsrapporten van de RVV zijn gebruikt voor het analyseren van klinische verschijnselen. Deze bedrijfsrapporten zijn opgemaakt bij bezoek aan pluimveebedrijven met een verdenking van een HPAI-besmetting. Klinische verschijnselen werden vastgelegd door middel van :

- 1) het aankruizen van verschillende klinische verschijnselen die standaard in het bedrijfsrapport aanwezig waren : verhoogde sterfte, eiproductiedaling, diarree, respiratieproblemen, zwelling van kop en/of kam en/of lellen.
- 2) het opschrijven van specifieke klinische verschijnselen die buiten de aan te kruizen mogelijkheden vielen.

De klinische verschijnselen zijn vervolgens gegroepeerd naar de volgende categorieën : algemeen, neurologisch, slijmvliezen/huid, respiratie, productie en digestie.

De volgende klinische verschijnselen zijn tijdens deze epidemie vastgelegd:

*Algemeen:* verhoogde sterfte, verminderde voeropname, verminderde wateropname, toegenomen wateropname, apathie, wegkruipen, kannibalisme, in elkaar zitten, bol zitten, op elkaar kruipen, verminderde vocalisatie in de stal;

*Neurologisch:* braken, kopschudden, zwalkende gang, coördinatieproblemen, fietsende bewegingen met de poten, op een zij liggen, verlamming/zenuwverschijnselen, kreupel, door de poten zakken, draaihal;

*Slijmvliezen/huid :* gezwollen kop, gezwollen lellen, gezwollen nek, cyanose kop, cyanose lellen, cyanose nek, dichte en/of dikke ogen, conjunctivitis, tranen, hangende kam, ruig verenkleed, uitvallende veren, bleke dieren;

*Respiratie :* respiratieproblemen, benauwd, gezwollen sinussen, snotteren, niezen, hoesten, rochelen, piepen, gapen, met gestrekte hals liggen;

*Productie:* verminderde groei, daling eiproductie, bleke eieren, verminderde eischaalkwaliteit, meer grondeieren;

*Digestie:* slijmproductie uit de snavel, diarree, groene faeces.

## 2.3 *Besmet verklaring*

Een pluimveebedrijf werd besmet verklaard indien een gepoold monster van organen van ingezonden vogels testpositief waren bij virusisolatie zoals neergelegd in Annex III van Richtlijn 92/40/EEC over de bestrijding van aviaire influenza.

## 2.4 Data analyse

Er van uitgaande dat zij zouden worden gebruikt voor het bepalen of een pluimveebedrijf besmet zou zijn met HPAI-virus (HPAIV), werd voor iedere van de waargenomen klinische verschijnselen de sensitiviteit (Se) en specificiteit (Sp) berekend. Se werd gedefinieerd als de fractie pluimveebedrijven met een bepaald klinisch symptoom bij de dieren die ook daadwerkelijk besmet waren en de Sp als de fractie pluimveebedrijven zonder een bepaald klinisch symptoom bij de dieren die ook daadwerkelijk niet besmet waren.

Uit de verschillende tabellen met verdeling van klinische verschijnselen over besmette en onbesmette pluimveebedrijven zijn die klinische verschijnselen verwijderd, die een Se van 0% gecombineerd met een Sp van 100% hadden omdat zij geen informatieve waarde hebben.

Op inzendniveau werd de aan- of afwezigheid van een klinisch verschijnsel gescoord als een binair diagnostisch testresultaat (wel of niet aanwezig). De Se en Sp werden berekend per bedrijfstype.

## 2.5 Kiezen van optimale combinaties van klinische verschijnselen voor het opsporen van een HPAI-uitbraak

Combinaties van klinische verschijnselen werden gemaakt door het verbinden van verschillende klinische verschijnselen met de logische (Boolean) operator OF, en de Se en Sp van deze combinaties van klinische verschijnselen werden berekend.

Drie verschillende optimale combinaties van klinische verschijnselen voor het opsporen van een HPAI-uitbraak werden bepaald:

- a) optimaal specifiek: combineert maximale Sp met de hoogst aanwezige Se;
- b) optimaal sensitief: combineert maximale Se met de hoogst aanwezige Sp;
- c) optimaal efficiënt: maximaliseert zowel Se als Sp.

Het 95% betrouwbaarheidsinterval van de Se en Sp van deze combinaties van klinische verschijnselen werd berekend. De legitimiteit (besmet pluimvee heft een kans  $> 0.5$  om testpositief te zijn en niet-besmet pluimvee om een kans  $> 0.5$  om testnegatief te zijn) van deze combinaties bij deze afbreekwaarden werd bepaald met een  $\chi^2$ -test of met een Fisher's exact test, indien niet aan de randvoorwaarden voor een  $\chi^2$ -test kon worden voldaan (SAS, 1999).

## 3. Resultaten

### *3.1 Vleeskalkoenen*

Er waren 18 besmette en 14 onbesmette vleeskalkoenedrijven in het gegevensbestand (Tabel 2). Op een groot deel van de besmette vleeskalkoenedrijven werden de volgende klinische verschijnselen gezien: apathie, verminderde voeropname, verminderde wateropname, respiratieproblemen, benauwd, verhoogde sterfte, en diarree. Deze verschijnselen werden relatief op veel minder onbesmette bedrijven gezien, zodat de klinische verschijnselen naast een hoge Se ook een redelijk hoge Sp hadden voor de detectie van een HPAI-uitbraak.

Een optimaal sensitieve en efficiënte test voor de detectie van een HPAI-uitbraak werd bereikt door een combinatie van verschillende klinische verschijnselen (Tabel 3), waarbij een Se van 100% werd gecombineerd met een Sp van 79%: verminderde groei, of apathie, of verminderde vocalisatie in de stal, of gezwollen sinussen, of gapen, of met gestrekte hals liggen, of op elkaar kruipen, of slijmproductie uit de snavel.

### *3.2 Hobbypluimvee*

In het gegevensbestand waren in totaal 13 besmette en 213 onbesmette locaties met hobbypluimvee aanwezig (Tabel 4). Op een groot deel van de locaties met besmet hobbypluimvee werden de volgende klinische verschijnselen gezien : verhoogde sterfte, apathie, verminderde voeropname, gezwollen kop, gezwollen lellen, draaihals, respiratieproblemen, daling eiproductie, en diarree. Deze verschijnselen werden relatief op veel minder onbesmette bedrijven gezien (met als uitzondering verhoogde sterfte), zodat de klinische verschijnselen naast een redelijk hoge Se ook een redelijk hoge Sp hadden voor de detectie van een HPAI-uitbraak.

Een optimaal sensitieve test voor de detectie van een HPAI-uitbraak werd bereikt door de klinische verschijnselen verhoogde sterfte, of gezwollen kop (Tabel 5), waarbij een Se van 100% werd gecombineerd met een Sp van 26%. Een optimaal efficiënte test voor de detectie van een HPAI-uitbraak werd bereikt door een combinatie van klinische verschijnselen (Tabel 5), waarbij een Se van 85% werd gecombineerd met een Sp van 74% : draaihals, of verminderde eiproductie, of bleke eieren, of gezwollen kop.

### *3.3 Eiproducerende kippen*

In het gegevensbestand waren in totaal 204 besmette- en 30 onbesmette bedrijven met eiproducerende kippen aanwezig (Tabel 6). Op een groot deel van de besmette bedrijven

werden de volgende klinische verschijnselen gezien : verhoogde sterfte, apathie, verminderde voeropname, gezwollen kop, gezwollen lellen, cyanose lellen, respiratieproblemen, benauwd, daling eiproductie, en diarree. Deze verschijnselen werden relatief op veel minder onbesmette bedrijven gezien, zodat de klinische verschijnselen naast een redelijk hoge Se ook een redelijk hoge Sp hadden voor de detectie van een HPAI-uitbraak.

Een optimaal sensitieve test voor de detectie van een HPAI-uitbraak werd bereikt door de klinische verschijnselen verhoogde sterfte, of apathie, of hoesten of verminderde vocalisatie in de stal of bleke eieren (Tabel 7), waarbij een Se van 99% werd gecombineerd met een Sp van 23%. Een optimaal efficiënte test voor de detectie van een HPAI-uitbraak werd bereikt door een combinatie van klinische verschijnselen (Tabel 7), waarbij een Se van 67% werd gecombineerd met een Sp van 87% : cyanose kop, of draaihals, of hoesten, of rochelen, of gapen, of zenuwverschijnselen/verlamming, of coördinatieproblemen, of tranen, of in elkaar zitten, of diarree of groene faeces.

### *3.4 Eenden*

Er waren slechts twee besmette- en vier onbesmette eendenbedrijven in het gegevensbestand aanwezig (Annex I), zodat er geen betrouwbare uitspraken over de diagnostische capaciteit van klinische verschijnselen m.b.t. eenden te geven zijn.

Bij de besmette bedrijven werd verminderde voeropname, verhoogde sterfte, apathie, respiratie problemen, benauwdheid, diarree, en verminderde eiproductie gezien. Echter, deze klinische verschijnselen werden ook op onbesmette bedrijven gezien.

Op één van de twee besmette bedrijven was een iets verhoogde (maar geen spectaculaire) sterfte aanwezig in één van de vier aanwezige stallen (opgezet : 1239 eenden; sterfte normaal 1-3 dieren; sterfte in de week voorafgaande aan detectie : 6 dieren).

Op twee van de vier onbesmette eendenbedrijven werd verhoogde sterfte gezien (bedrijf 1 opgezet : 4140 eenden; sterfte normaal ca. 40 eenden per week; sterfte in de week voorafgaande aan detectie: 131 eenden; bedrijf 2 opgezet: 8400 eenden; sterfte normaal ca. 20-25 eenden per week; sterfte in de week voorafgaande aan detectie: 40 eenden).

### 3.5 Vleeskuikens

Er waren slechts 3 besmette- en 36 onbesmette vleeskuikenbedrijven in het gegevensbestand aanwezig (Annex II), zodat er geen betrouwbare uitspraken over de diagnostische capaciteit van klinische verschijnselen m.b.t. vleeskuikens te geven zijn.

Op een groot deel van de besmette vleeskuikenbedrijven waren de volgende klinische verschijnselen te zien : verhoogde sterfte (op alle bedrijven), apathie, gezwollen koppen en/of lellen, cyanose kop en/of lellen, respiratieproblemen (op 2 van de 3 bedrijven), benauwdheid, en diarree. Deze verschijnselen werden relatief echter ook op veel van de onbesmette bedrijven gezien (b.v. op 100% van de besmette bedrijven werd verhoogde sterfte gezien, maar dit werd ook op 83% van de onbesmette bedrijven gezien), zodat de klinische verschijnselen met een hoge Se vaak gecombineerd waren met een lage Sp of omgekeerd.

## 4. Discussie

In 1992 werd door de Boer et al. (1992) al gewaarschuwd voor het feit dat als er een HPAI uitbraak in Nederland zou plaatsvinden alle betrokkenen voor grote problemen zouden komen te staan omdat de klinische verschijnselen moeilijk te onderscheiden zijn van ziekteverschijnselen die kunnen voorkomen bij een groot aantal andere ziekten bij pluimvee. Zij voorspelden dat in de tijd nodig voor bevestiging van de diagnose, het virus zich snel zou verspreiden.

De klinische verschijnselen bij HPAI zijn zeer gevarieerd en hangen o.a. af van de betrokken diersoort, leeftijd, secundaire (bacteriële) infecties, virusstam, en omgevings-factoren (Easterday et al., 1997). Kippen en kalkoenen met een HPAI infectie worden meestal dood gevonden (binnen enkele dagen tot 100% mortaliteit, daarbij een beperkt aantal klinische verschijnselen vertonend zoals depressie, lethargie, verminderde reactie op stimuli, een duidelijke vermindering van het “normale geluidsniveau” dat in de stal wordt geproduceerd door de dieren, verminderde voer- en wateropname, gezwollen koppen en lellen/kammen, diarree, en bij kalkoenen vaak gebrekkige coördinatie, schudden met de kop, verlamming van de vleugels, zwalkende gang, verliezen van balans en eindigen in achterover liggende houding met pedaalbewegingen van de poten (Capua and Mutinelli, 2001; Easterday et al., 1997; Swayne and Suarez, 2000). In uitzonderlijke gevallen wordt cyanose van de kam en lellen gezien. In fok- en leghennen daalt de eiproductie zeer snel tot bijna nul in enkele dagen.

Daarbij moet worden opgemerkt dat deze beschrijvingen in de literatuur van sterk kwalitatieve aard zijn, niet eerder werden de diagnostische karakteristieken van klinische verschijnselen op een kwantitatieve wijze beschreven zoals in dit onderzoek.

Verder moet worden opgemerkt de mate waarin klinische bevindingen binnen een koppel zijn voorgekomen, in dit onderzoek niet zijn vastgelegd. Tijdens een epidemie is dat ook niet interessant om te weten, de aan- of afwezigheid van klinische bevindingen zijn op bedrijfsniveau vastgelegd.

De aan- of afwezigheid van klinische verschijnselen op bedrijfsniveau - zoals omschreven in de literatuur voor een HPAI infectie - waren vergelijkbaar met die welke zijn waargenomen tijdens de HPAI-epidemie in 2003 in Nederland. Echter, de meeste klinische verschijnselen zijn weinig specifiek, en kunnen worden veroorzaakt door een reeks van andere pluimveeziekten.

Wegens de dreiging vanuit de grote HPAI-epidemie in Italië in 1999-2000 (Capua and Marangon, 2000) werden in Nederland in Februari en Maart 2000 voorlichtingsbijeenkomsten gehouden en verregaande maatregelen door de overheid ingesteld (Regeling Bedrijfscontrole Pluimveeziekten (RBP) 2000) om eventuele AI-uitbraken (inclusief de LPAI infecties) in een zo vroeg mogelijk stadium te herkennen en aldus de omvang van een epidemie zo beperkt mogelijk te houden (Heijmans, 2000; Heijmans en Komijn, 2000). Indien er sprake was van ernstige klinische verschijnselen van AI met grote sterfte was er verplichte melding aan het centraal meldpunt bij de RVV. Daarnaast diende iedere pluimveehouder zijn/haar dierenarts te raadplegen wanneer een koppel pluimvee werd behandeld bij een mogelijk besmettelijke ziekte of als het uitvalspercentage van een koppel per 24 uur een half procent of meer bedroeg. Inschakelen van de dierenarts was ook verplicht wanneer bij reproductiedieren of leghennen de gemiddelde eiproductie in een periode van zeven dagen met 5% of meer afnam. De dierenarts beoordeelde het betreffende koppel, maakte een rapportage van de klinische inspectie en stuurde deze samen met 20 bloedmonsters van het koppel ter controle op de aanwezigheid van antistoffen tegen AI naar de Gezondheidsdienst voor Dieren. Aan het eind van 2000, toen de HPAI epidemie in Italië onder controle was, werd RBP-2000 in Nederland beëindigd.

Gedurende de 2003-epidemie tot op de dag van vandaag is een 'syndroom meldingssysteem' operationeel geworden via een ministeriële regeling “Monitoring Aviaire Influenza 2003”, dat



vergelijkbaar, maar uitgebreider is dan de RBP-2000. Volgens deze regeling is elke pluimveehouder verplicht om meer dan 3% sterfte per week te melden aan het centrale meldpunt van de RVV.

Daarnaast moet een pluimveehouder een dierenarts consulteren wanneer er een klinisch ziekteprobleem wordt gesignaleerd dat veroorzaakt kan zijn door een besmettelijke dierziekte, of bij een reductie in voer- en/of wateropname van meer dan 20%, of een eilegdaling van meer dan 5%. Indien de dierenarts bij consultatie concludeert dat de ziekteproblemen niet worden veroorzaakt door AI of ND, wordt dit doorgegeven aan de GD en vastgelegd in een databank.

De bovengenoemde grenzen van 20% bij reductie in voer- en/of wateropname en 5% bij eilegdaling zijn arbitrair gekozen bij aanvang van de epidemie (KNMvD, 2004). Deze arbitraire grenzen zouden kunnen worden onderbouwd - dan wel scherper worden gesteld - aan de hand van de gegevens die zijn verzameld op de besmette bedrijven tijdens de epidemie. Het is aan te bevelen hiernaar een nader onderzoek te starten.

Verder moet worden opgemerkt dat, gezien de resultaten van het onderzoek, het moeilijk zal zijn voor een dierenarts op het bedrijf om op basis van klinische waarneming AI uit te sluiten bij ziekteproblemen. Dit is het gevolg van het gebrek aan optimale specificiteit bij deze klinische verschijnselen. De pluimveedierenarts zal daarom in het veld altijd aan AI moeten denken in de differentiaal diagnose als mogelijke veroorzaker van klinische problemen op pluimveebedrijven. Vervolgens zou, indien AI niet wordt vermoedt (er is geen AI-verdenking) maar klinisch niet kan worden uitgesloten, AI via snelle diagnostiek (PCR) bij het Nationaal Referentie Laboratorium moeten worden uitgesloten als veroorzaker van de klinische problemen, zonder dat het bedrijf wordt geïsoleerd. Daartoe zouden monsters rechtstreeks door de pluimveedierenarts naar het NRL moeten kunnen worden gestuurd.

De resultaten van deze studie geven aan dat er een goede basis is voor de keuze van verhoogde sterfte als indicator voor het vroegtijdig opsporen van een HPAI-uitbraak bij pluimvee, en waarvoor een verplichting geldt tot melden bij het centrale meldpunt van de RVV. Daarbij zou men echter de drempelwaarde van meer dan 3% sterfte per week ter discussie moeten stellen en evalueren, omdat een periode van een week veel te lang is voordat er alarm wordt geslagen. Daarbij zou men kunnen denken aan overschrijding van een bepaald percentage sterfte per dag gedurende twee of meer opeenvolgende dagen, gedifferentieerd

naar productietype. Gegevens die tijdens de epidemie zijn verzameld zouden voor een dergelijke evaluatie gebruikt kunnen worden in een nader onderzoek. CIDC-Lelystad wil hiervoor in samenwerking met andere onderzoekspartners in 2005 een nader onderzoek starten.

Daarnaast zou specifiek voor de kalkoenen apathie moeten worden toegevoegd als indicator voor melding aan het centraal meldpunt van de RVV.

De resultaten van deze studie zijn gebaseerd op één epidemie met één specifiek subtype (H7N7). Dit betekent dat wij deze resultaten moeten meewegen in beslissingen die we nemen in te toekomst bij klinisch verdachte situaties, maar ook dat wij onze kennis van uitbraken met andere subtypen in andere landen in het verleden moeten laten meewegen in onze beslissingen in klinisch verdachte situaties.

## 5. Aanbevelingen

De volgende aanbevelingen worden gedaan aan de hand van de resultaten van het onderzoek:

1. De ministeriële regeling “Monitoring Aviaire Influenza 2003” moet operationeel blijven in de toekomst, en niet worden gestopt op het moment dat de epidemie al weer enige tijd achter ons ligt;

2. Verhoogde sterfte moet gehandhaafd blijven als indicator voor het vroegtijdig opsporen van een HPAI-uitbraak bij pluimvee, en waarvoor een verplichting geldt tot melden bij het centrale meldpunt van de RVV via de ministeriële regeling “Monitoring Aviaire Influenza 2003”. Daarbij zou men echter de drempelwaarde van meer dan 3% sterfte per week ter discussie moeten stellen en evalueren, omdat een periode van een week veel te lang is voordat er alarm wordt geslagen. Daarbij zou men kunnen denken aan overschrijding van een bepaald percentage sterfte per dag gedurende twee of meer opeenvolgende dagen, gedifferentieerd naar productietype. Gegevens die tijdens de epidemie zijn verzameld zouden voor een dergelijke evaluatie gebruikt kunnen worden in een nader onderzoek. CIDC-Lelystad wil hiervoor in samenwerking met andere onderzoekspartners in 2005 een nader onderzoek starten.

Daarnaast zou specifiek voor de kalkoenen apathie moeten worden toegevoegd als indicator voor het vroegtijdig opsporen van een HPAI-uitbraak en een verplicht moeten worden gesteld voor melding aan het centraal meldpunt van de RVV;

3. In de ministeriële regeling “Monitoring Aviaire Influenza 2003” is er sprake van dat een pluimveehouder een dierenarts moet consulteren wanneer er een klinisch ziekteprobleem wordt gesignaleerd dat veroorzaakt kan zijn door een besmettelijke dierziekte, of bij een reductie in voer- en/of wateropname van meer dan 20%, of een eilegdaling van meer dan 5%. De bovengenoemde ‘arbitraire’ grenzen van 20% bij reductie in voer- en/of wateropname en 5% bij eilegdaling, die gekozen zijn bij aanvang van de epidemie, zijn niet gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. Een onderbouwing en/of scherper stellen van deze grenzen zou kunnen plaatsvinden aan de hand van de gegevens die zijn verzameld op de besmette bedrijven tijdens de epidemie en een literatuuronderzoek naar uitbraken met andere HPAI-virusstammen. CIDC-Lelystad wil hiervoor in 2005 een nader onderzoek starten.

4. De pluimveedierenarts in het veld zal op basis van de resultaten van het uitgevoerde onderzoek met betrekking tot de klinische verschijnselen aan AI moeten denken in de differentiaal diagnose als mogelijke veroorzaker van klinische problemen op pluimveebedrijven. Vervolgens zou, indien AI niet wordt vermoedt (er is geen AI-verdenking) maar klinisch niet kan worden uitgesloten, AI via snelle diagnostiek (PCR) bij het Nationaal Referentie Laboratorium moeten worden uitgesloten als veroorzaker van de klinische problemen zonder dat het bedrijf wordt geïsoleerd. Daartoe zouden monsters rechtstreeks door de pluimveedierenarts naar het NRL moeten kunnen worden gestuurd.

5. In de “checklist verdenking Aviaire Influenza”, in het “Rapport Bedrijfsbezoek” van de RVV en in het syndroom-meldingsysteem van de GD, moeten de volgende klinische verschijnselen worden opgenomen, met de vraag of dergelijke verschijnselen aanwezig zijn op het bedrijf bij klinische problemen:

*Algemeen:* verhoogde sterfte, apathie (lusteloosheid), verminderde voeropname, verminderde wateropname, toegenomen wateropname, apathie, wegkruipen, kannibalisme, in elkaar zitten, bol zitten, op elkaar kruipen, verminderde vocalisatie in de stal;

*Neurologisch:* braken, kopschudden, zwalkende gang, coördinatieproblemen, fietsende bewegingen met de poten, op een zij liggen, verlamming/zenuwverschijnselen, kreupel, door de poten zakken, draaihals;

*Slijmvliezen/huid :* gezwollen kop, gezwollen lellen, gezwollen nek, cyanose kop, cyanose lellen, cyanose nek, dichte en/of dikke ogen, conjunctivitis, tranen;

*Respiratie :* respiratieproblemen, benauwd, gezwollen sinussen, snotteren, niezen, hoesten, rochelen, piepen, gapen, met gestrekte hals liggen;

*Productie:* verminderde groei, daling eiproductie, bleke eieren, verminderde eischaalkwaliteit, meer grondeieren;

*Digestie:* slijmproductie uit de snavel, diarree, groene faeces.

## **Dankwoord**

Wij danken Jotineke Disbergen (Hogeschool Larensteijn, Deventer) voor het prepareren van het gegevensbestand. Drs. T.H.F. Fabri (Gezondheidsdienst voor Dieren) en drs. J.H. Lambers (ChickenChain) worden bedankt voor commentaar bij een concept versie van het rapport.

Verder zijn wij dank verschuldigd aan de afdeling Dierziekten en Diergezondheid, Rijksdienst voor de keuring van Vee en Vlees (RVV) van de Voedsel en Waren Autoriteit (VWA) voor het ter beschikking stellen van de bedrijfsrapporten voor uitgevoerde onderzoek.



## Referenties

Boer GF de, Van Maanen C, Siebinga JT, Back W. Klassieke Vogelpest en mildere Influenza-infecties bij vogels en zoogdieren. Tijdschr Diergeneeskd 1992; 117: 735-40.

Capua I, Marangon S. The avian influenza epidemic in Italy, 1999-2000. Avian Pathol 2000; 29: 289-94.

Capua I, Mutinelli F. A colour atlas and text on Avian Influenza. Papi Editore, Bologna, Italy, 2001. 236 pp.

Easterday BC, Hinshaw VS, Halvorson DA. Influenza. In: Calnek BW, Barnes HJ, Beard CW, McDougald LR, Saif YM, editors. Diseases of Poultry, 10th Edition, Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA; 1997. p. 583-605.

Heijmans JF. Onrust in Nederland door dreiging hoogpathogene aviaire influenza vanuit Italië. Tijdschr Diergeneeskd 2000; 125: 188-9.

Heijmans JF, Komijn RE. Aviaire Influenza: stand van zaken en maatregelen. Tijdschr Diergeneeskd 2000; 125: 254-6.

KNMvD. Evaluatie van de opsporing en bestrijding van het aviaire influenza virus, voorjaar 2003. Groep Pluimveewetenschappen, Houten, juni 2004. 19 pp.

Regeling "Monitoring Aviaire Influenza 2003". Staatscourant nr. 50 (12 Maart 2003): 11.  
Laatste amendering : Staatscourant nr. 30 (13 Februari 2004) : 10.

SAS *STAT version 8.1*, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1999.

Swayne DE, Suarez DL. Highly pathogenic avian influenza. Rev sci tech Off Int Epiz 2000; 19: 463-82.





**Tabel 1. Verdeling van type pluimveebedrijf over besmette- en onbesmette bedrijven die op basis van klinische verschijnselen verdacht zijn geweest van AI tijdens de AI-epidemie in 2003.**

<b>Type pluimveebedrijf</b>	<b>besmette bedrijven</b>	<b>onbesmette bedrijven</b>
Eenden	2	4
Hobby/siervogels	13	213
Commercieel eiproducerende kippen (legkip en opfok vleeskuikens)	204	30
Vleeskalkoen	18	14
Vleeskuikens	3	36
<b>Totaal</b>	<b>240</b>	<b>297</b>

**Tabel 2. Verdeling van klinische verschijnselen over besmette - en onbesmette vleeskalkoenbedrijven tijdens de AI-epidemie 2003.**

<b>Klinische verschijnselen waargenomen op pluimveebedrijf</b>	<b>Sensitiviteit (%) besmette bedrijven n = 18</b>	<b>Specificiteit (%) onbesmette bedrijven n = 14</b>
<b>ALGEMEEN</b>		
Apathie	94.4	78.6
Verminderde voeropname	83.3	85.7
Verhoogde sterfte	83.3	64.3
Verminderde wateropname	50.0	92.9
Verminderd 'geluid' in stal	11.1	100.0
Op elkaar kruipen	5.6	100.0
<b>NEUROLOGISCH</b>		
Kopschudden	11.1	100.0
Draaihals	5.6	100.0
Verlamming/zenuwverschijnselen	5.6	100.0
<b>SLIJMVLIEZEN/HUID</b>		
Gezwellen lellen	22.2	92.9
Gezwellen kop	22.2	64.3
Cyanose kop	11.1	85.7
Ruig verenkleed	5.6	92.9
Conjunctivitis	5.6	78.6
Dichte en/of dikke ogen	0	92.9
<b>RESPIRATIE</b>		
Respiratieproblemen	83.3	64.3
Benauwd	61.1	85.7
Snotteren	38.9	92.9
Hoesten	38.9	85.7
Rochelen	22.2	92.9
Gezwellen sinussen	11.1	100.0
Met gestrekte hals liggen	5.6	100.0
Gapen	5.6	100.0
<b>PRODUCTIE</b>		
Verminderde groei	5.6	100.0
<b>DIGESTIE</b>		
Diarree	83.3	57.1
Groene faeces	22.2	85.7
Slijmproductie uit snavel	11.1	100.0

**Tabel 3. Sensitiviteit en Specificiteit (met 95% betrouwbaarheidsinterval) van combinaties van klinische verschijnselen op bedrijven met vleeskalkoenen voor de detectie van HAPI uitbraken tijdens de epidemie in 2003 voor een optimaal sensitieve, optimaal specifieke en optimaal efficiënte afkapwaarde.**

<b>Aanwezigheid van één of meer klinische verschijnselen</b>	<b>Optimaal</b>	<b>Se in % (95 % btbh)</b>	<b>Sp in % (95% btbh)</b>	<b>Fisher's exact test P-waarde</b>
Apathie of Verminderde groei of Verminderde vocalisatie in de stal of Gezwellen sinussen of Gapen of Met gestrekte hals liggen of Op elkaar kruipen of Slijmproductie uit de snavel	sensitief  en  efficiënt	<b>100</b>  ( 100 – 100 )	<b>79</b>  ( 57 – 100 )	< 0.001
Verminderde groei of Verminderde vocalisatie in de stal of Gezwellen sinussen of Gapen of Met gestrekte hals liggen of Op elkaar kruipen of Slijmproductie uit de snavel	specifiek	<b>44</b>  (21 – 67 )	<b>100</b>  (100 – 100)	0.004

**Tabel 4. Verdeling klinische verschijnselen over besmette - en onbesmette locaties met hobbypluimvee tijdens de AI-epidemie 2003.**

<b>Klinische verschijnselen waargenomen op locatie</b>	<b>Sensitiviteit (%) besmette bedrijven n = 13</b>	<b>Specificiteit (%) onbesmette bedrijven n = 213</b>
<b>ALGEMEEN</b>		
Verhoogde sterfte	84.6	33.3
Apathie	69.2	66.2
Verminderde voeropname	30.8	91.6
Verminderde wateropname	7.7	98.6
Toegenomen wateropname	7.7	99.5
Wegkruipen	0	99.5
Water in krop	0	99.5
Kannibalisme	0	99.1
In elkaar zitten	0	97.7
Bol zitten	0	96.2
Verminderd 'geluid' in de stal	0	99.5
<b>NEUROLOGISCH</b>		
Draaihals	15.4	98.1
Door de poten zakken	0	98.1
Kreupel	0	99.5
Braken	0	99.5
Zwalkende gang	0	99.5
Kopschudden	0	98.6
Coördinatieproblemen	0	99.5
Verlamming/zenuwverschijnselen	0	98.1
<b>SLIJMVLIEZEN/HUID</b>		
Gezwellen kop	69.2	84.0
Gezwellen lellen	61.5	88.7
Cyanose lellen	23.1	74.7
Tranen	15.4	96.2
Conjunctivitis	15.4	93.9
Dichte en/of dikke ogen	15.4	91.6
Gezwellen nek	7.7	97.2
Cyanose kop	0	93.9
Ruig verenkleed	0	98.6
Uitvallende veren	0	99.1
Bleke dieren	0	99.5
<b>RESPIRATIE</b>		
Respiratieproblemen	76.9	69.0
Snotteren	23.1	88.7
Benauwd	15.4	83.1
Hoesten	7.7	99.1
Rochelen	7.7	97.2
Met gestrekte hals liggen	0	99.5
Gezwellen sinussen	0	99.5
Piepen	0	99.5
Gapen	0	97.7
<b>PRODUCTIE</b>		
Daling eiproductie	53.9	88.3
Bleke eieren	15.4	100.0
Verminderde eischaalkwaliteit	15.4	97.2
Verminderde groei	0	99.5
<b>DIGESTIE</b>		
Diarree	46.2	76.1
Slijmproductie uit snavel	15.4	95.3
Groene faeces	0	96.7

**Tabel 5. Sensitiviteit en Specificiteit (met 95% betrouwbaarheidsinterval) van combinaties van klinische verschijnselen op locaties met hobbypluimvee voor de detectie van hoog-pathogene aviaire influenza uitbraken tijdens de epidemie in 2003 voor optimaal sensitieve, optimaal specifieke en optimaal efficiënte afkapwaarde.**

<b>Aanwezigheid van één of meer klinische verschijnselen</b>	<b>Optimaal</b>	<b>Se in % (95 % btbh)</b>	<b>Sp in % (95% btbh)</b>	<b>Fisher's exact test P-waarde</b>
Verhoogde sterfte of Gezwellen kop	sensitief	<b>100</b> (100 – 100 )	<b>26</b> (20 – 32 )	0.04
Bleke eieren	specifiek	<b>15</b> (0 – 35 )	<b>100</b> (100 - 100)	0.003
Draaihals of Verminderde eiproductie of Bleke eieren of Gezwellen kop	efficiënt	<b>85</b> (65 – 100 )	<b>74</b> (68 – 80 )	< 0.001

**Tabel 6. Verdeling van klinische verschijnselen over besmette - en onbesmette commerciële bedrijven met eiproducerende kippen (legkip en opfok vleeskuikens) tijdens de AI-epidemie 2003.**

<b>Klinische verschijnselen waargenomen op pluimveebedrijf</b>	<b>Sensitiviteit (%) besmette bedrijven n = 204</b>	<b>Specificiteit (%) onbesmette bedrijven n = 30</b>
<b>ALGEMEEN</b>		
Verhoogde sterfte	96.1	50.0
Apathie	78.9	63.3
Verminderde voeropname	38.7	80.0
Bol zitten	20.6	93.3
Verminderde wateropname	8.3	90.0
Verminderde vocalisatie in de stal	6.4	96.7
In elkaar zitten	1.5	96.7
Wegkruipen	0.5	100.0
Water in krop	0.5	100.0
Kannibalisme	0	96.7
<b>NEUROLOGISCH</b>		
Kopschudden	2.0	100.0
Verlamming/zenuwverschijnselen	1.5	100.0
Coördinatieproblemen	0.5	100.0
Draaihals	1.0	100.0
Door de poten zakken	0.5	100.0
Op een zij liggen	0.5	100.0
<b>SLIJMVLIEZEN/HUID</b>		
Cyanose lellen	39.7	76.7
Gezwollen kop	37.3	76.7
Gezwollen lellen	35.3	80.0
Cyanose kop	7.8	100.0
Dichte en/of dikke ogen	6.4	96.7
Conjunctivitis	2.5	90.0
Cyanose nek	1.0	100.0
Tranen	1.0	100.0
Bleke dieren	1.0	93.3
Hangende kam	0.5	100.0
<b>RESPIRATIE</b>		
Respiratieproblemen	80.4	66.7
Benauwd	38.2	80.0
Snotteren	24.0	83.3
Hoesten	5.9	100.0
Rochelen	5.9	100.0
Piepen	3.4	96.7
Gapen	2.9	100.0
Niezen	0.5	100.0
<b>PRODUCTIE</b>		
Daling eiproductie	57.4	70.0
Verminderde eischaalkwaliteit	25.5	86.7
Bleke eieren	26.0	86.7
Meer grondeieren	4.4	93.3
<b>DIGESTIE</b>		
Diarree	60.8	86.7
Slijmproductie uit snavel	16.7	86.7
Groene faeces	8.3	96.7

**Tabel 7. Sensitiviteit en Specificiteit (met 95% betrouwbaarheidsinterval) van combinaties van klinische verschijnselen op commerciële bedrijven met eiproducerende kippen (legkip en opfok vleeskuikens) voor de detectie van hoog-pathogene aviaire influenza uitbraken tijdens de epidemie in 2003 voor optimaal sensitieve, optimaal specifieke en optimaal efficiënte afkapwaarde.**

<b>Aanwezigheid van één of meer klinische verschijnselen</b>	<b>Optimaal</b>	<b>Se in % (95 % btbh)</b>	<b>Sp in % (95% btbh)</b>	<b>Fisher's exact test P-waarde</b>
Verhoogde sterfte of Apathie of Hoesten of Verminderde vocalisatie in stal of Bleke eieren	sensitief	<b>99</b> (97 – 100)	<b>23</b> ( 8 – 38 )	< 0.001
Cyanose kop of Draaihals of Hoesten of Rochelen of Gapen of Zenuwverschijnselen/verlamming of Coördinatieproblemen of Tranen	specifiek	<b>24</b> (18– 29)	<b>100</b> (100 - 100)	0.003
Cyanose kop of Draaihals of Hoesten of Rochelen of Gapen of Zenuwverschijnselen/verlamming of Coördinatieproblemen of Tranen of In elkaar zitten of Diarree of Groene faeces	efficiënt	<b>67</b> ( 61 – 74 )	<b>87</b> ( 75 – 99 )	<0.001





Verdeling van klinische verschijnselen over besmette - en onbesmette eendenbedrijven tijdens de AI-epidemie 2003.

Klinische verschijnselen waargenomen op pluimveebedrijf	Sensitiviteit (%) besmette bedrijven n = 2	Specificiteit (%) onbesmette bedrijven n = 4
<b>ALGEMEEN</b>		
Verhoogde sterfte	50	50
Apathie	50	50
Verminderde voeropname	50	75
Verminderde wateropname	0	75
<b>NEUROLOGISCH</b>		
Zwalkende gang	0	75
Fietsende bewegingen met poten	0	75
Door de poten zakken	0	25
Draaihal	0	50
<b>SLIJMVLIEZEN/HUID</b>		
Tranen	50	25
Conjunctivitis	0	75
<b>RESPIRATIE</b>		
Respiratieproblemen	50	75
Benauwd	50	75
<b>PRODUCTIE</b>		
Verminderde eiproductiegroei	50	100
<b>DIGESTIE</b>		
Diarree	50	50
Groene faeces	0	75



Verdeling van klinische verschijnselen over besmette - en onbesmette vleeskuikenbedrijven tijdens de AI-epidemie 2003.

Klinische verschijnselen waargenomen op pluimveebedrijf	Sensitiviteit (%) besmette bedrijven n = 3	Specificiteit (%) onbesmette bedrijven n = 36
<b>ALGEMEEN</b>		
Verhoogde sterfte	100.0	16.7
Apathie	33.3	44.4
Bol zitten	33.3	77.8
Verminderde voeropname	0	72.2
Kannibalisme	0	97.2
Toegenomen wateropname	0	97.6
<b>NEUROLOGISCH</b>		
Kopschudden	0	94.4
Door de poten zakken	0	97.2
Verlamming/zenuwverschijnselen	0	94.4
Kreupel	0	91.7
<b>SLIJMVLIEZEN/HUID</b>		
Gezwellen kop	33.3	58.3
Gezwellen lellen	33.3	63.9
Cyanose lellen	33.3	83.3
Cyanose kop	33.3	94.4
Conjunctivitis	0	94.4
<b>RESPIRATIE</b>		
Respiratieproblemen	66.7	38.9
Benauwd	0	55.6
Snotteren	33.3	94.4
Slijmproductie uit snavel	0	94.4
Hoesten	33.3	100.0
Rochelen	0	94.4
Gapen	33.3	91.7
Met gestrekte hals liggen	0	97.2
<b>PRODUCTIE</b>		
Verminderde groei	0	97.2
<b>DIGESTIE</b>		
Diarree	33.3	63.9
Groene faeces	0	91.7