

**OPTIMALISATIE VAN DE INZET VAN  
TESTEN VOOR EEN PARATUBERCULOSE  
ONVERDACHTSTATUS OP  
“GESLOTEN” BEDRIJVEN**

GD-projectnummer 603.956

*November 2001*

**M.F.Weber<sup>1</sup>, H. Groenendaal<sup>2</sup>, H.J.W. van Roermund<sup>3</sup>, M. Nielen<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup> Gezondheidsdienst voor Dieren*

*<sup>2</sup> Agrarische Bedrijfseconomie, Wageningen Universiteit*

*<sup>3</sup> Kwantitatieve Veterinaire Epidemiologie, ID-Lelystad*



**WAGENINGEN UNIVERSITEIT**  
University for Life Sciences



**ID-LELYSTAD**

## INHOUD

	Pagina
1 Samenvatting	2
2 Inleiding	3
3 Materiaal en methoden	6
JohneSSim model: beschrijving en inputparameters	
JohneSSim model: certificering tot status 10	
JohneSSim model: monitoring van status 10	
JohneSSim model: gevoeligheidsanalyse	
$R_0$ model: beschrijving en inputparameters	
Dynamiek van de infectie binnen een bedrijf	
De detectiekans van een geïnfecteerd bedrijf	
Uitdrukking voor $R_0$ , de tussen-bedrijfstransmissie	
4 Resultaten	18
JohneSSim model: certificering tot status 10	
JohneSSim model: monitoring van status 10	
JohneSSim model: gevoeligheidsanalyse	
$R_0$ model: monitoring van status 10	
$R_0$ model: gevoeligheidsanalyse	
5 Discussie	30
6 Aanbevelingen	33
7 Dankwoord	34
8 Appendices	35
Appendix 1: leeftijdsafhankelijke sensitiviteit faeceskweek	
Appendix 2: validatie JohneSSim model	
9 Literatuur	37

## 1. SAMENVATTING

Testschema's voor de certificering en monitoring van *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*) onverdachte bedrijven werden bestudeerd met twee modellen. Testschema's voor de certificering van onverdachte bedrijven tot de status 'paratuberculose vrij' en de monitoring van deze status werden voor gesloten bedrijven gesimuleerd met het JohneSSim model. Testschema's voor de monitoring van 'paratuberculose vrije' bedrijven, waarbij dierverplaatsingen tussen de bedrijven mogelijk zijn, werden bestudeerd met het  $R_0$  model. Het huidige testschema werd vergeleken met 12 alternatieve schema's waarin de individuele en gepoolde faecesweek, de ELISA, de Intradermale Johninatie en de  $\gamma$ -IFN ELISA werden gebruikt, terwijl de test frequentie, de geteste leeftijdsgroep en het aantal geteste runderen werden gevarieerd.

Het standaard schema voor de certificering tot de status 'paratuberculose vrij' omvatte een ELISA van alle runderen  $\geq 3$  jaar, gevolgd door een viermaal jaarlijkse gepoolde faecesweek van alle runderen  $\geq 2$  jaar. Met dit standaard certificeringsschema was volgens het JohneSSim model de dierprevalentie (het aantal geïnfecteerde dieren / totaal aantal dieren op alle bedrijven) over gesloten bedrijven bij het bereiken van de status 'paratuberculose vrij' 0.6% en de bedrijfsprevalentie (het aantal geïnfecteerde bedrijven / totaal aantal bedrijven) 11%. Geadviseerd wordt daarom om de naam van de status 'paratuberculose vrij' aan te passen. Eén alternatief certificeringsschema gaf zowel een lagere dierprevalentie bij het bereiken van de status 'paratuberculose vrij' als lagere totale en jaarlijkse kosten tot het bereiken van deze status. Bij dit certificeringsschema werd de status 'paratuberculose vrij' bereikt na vier koppelonderzoeken met intervallen van twee jaar waarbij alle runderen  $\geq 2$  jaar werden onderzocht met de gepoolde faecesweek, zonder voorafgaand koppelonderzoek met de ELISA. Dit schema is daarom een aantrekkelijk alternatief voor de certificering tot de status 'paratuberculose vrij'.

Alternatieve monitoringsschema's voor de bewaking van bedrijven met de status 'paratuberculose vrij' gaven op gesloten bedrijven óf een hogere prevalentie óf hogere gemiddelde jaarlijkse verdisconteerde kosten dan het standaard monitoringsschema. Volgens het  $R_0$  model is het huidige monitoringsschema (i.e. jaarlijks een gepoolde faecesweek van alle runderen  $\geq 2$  jaar) efficiënt bij het geschatte aantal huidige dierverplaatsingen tussen bedrijven met de status 'Map vrij' (i.e.  $R_0 < 1$ ). Eén alternatief monitoringsschema, waarbij tweejaarlijks alle runderen  $\geq 1$  jaar worden getest met de gepoolde faecesweek, gaf in het JohneSSim model lagere jaarlijkse kosten en in het  $R_0$  model een lagere tussen-bedrijfs transmissie  $R_0$  dan het huidige testschema. Dit alternatieve schema is daarom aantrekkelijk voor de monitoring van bedrijven met de status 'paratuberculose vrij'.

Gecertificeerd *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (*Map*) onverdachte bedrijven zijn belangrijk in een nationaal bestrijdingsprogramma voor paratuberculose als bron van niet-geïnfecteerde runderen voor bedrijven waarop dieren moeten worden aangevoerd. Om *Map* onverdachte bedrijven gewaarborgd vrij te houden van de infectie, is het noodzakelijk op deze bedrijven periodiek een certificerings- of monitoringsonderzoek uit te voeren. In een succesvol certificerings- en monitoringsprogramma moet ten eerste een onverdacht doch besmet bedrijf worden opgespoord voordat het gemiddeld meer dan één ander onverdacht bedrijf heeft besmet. In dat geval zal een infectie op één onverdacht bedrijf niet leiden tot een cascade van nieuwe infecties op onverdachte bedrijven. Ten tweede dienen garanties voor de kans op afwezigheid van een *Map* infectie te kunnen worden gegeven bij fok- of gebruiksvaai dat van onverdachte naar niet-onverdachte bedrijven wordt afgevoerd. Tenslotte dienen de kosten van een certificerings- en monitoringsprogramma voor de veehouder zoveel mogelijk te worden beperkt.

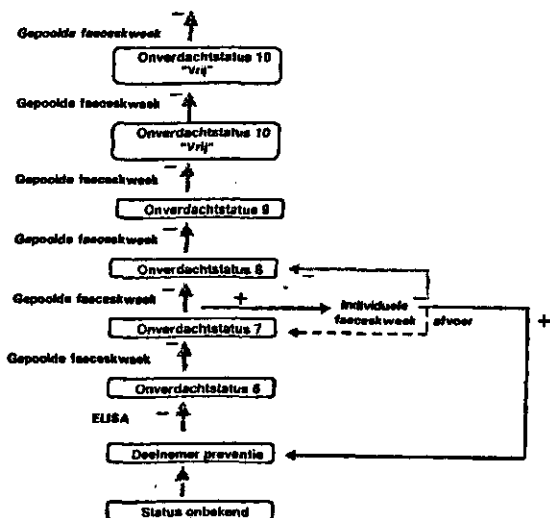
In Nederland is in 1998 door de Gezondheidsdienst voor Dieren (GD) een certificerings- en monitoringsprogramma 'Onverdachtstatus Paratuberculose' (thans 'Intensief Programma') opgezet waarin onverdachte bedrijven worden ingedeeld in onverdachtstatus 6 tot en met 10 (Benedictus *et al.* 1999). Bedrijven met een onverdachtstatus 6 tot en met 10 mogen alleen runderen aanvoeren van een bedrijf met een gelijke of hogere onverdachtstatus. In hoofdlijnen wordt het volgende certificerings- en monitoringsonderzoek voorgeschreven. Deelnemers met de status 'onbekend' kunnen als eerste stap de status 'deelnemer preventie' krijgen door jaarlijks samen met hun dierenarts een enquête over de bedrijfsvoering (checklist van de 'ParaWijzer') te beantwoorden. Vervolgens kunnen deelnemers onverdachtstatus 6 behalen door met gunstig resultaat alle runderen van drie jaar en ouder te onderzoeken met serologisch onderzoek (ELISA). Vervolgens kunnen bedrijven onverdachtstatus 7 tot met 10 behalen door, met gunstig resultaat, alle runderen van twee jaar en ouder te onderzoeken in een viertal jaarlijkse gepoolde faeceskweken (Kalis *et al.* 2000). Bedrijven met onverdachtstatus 10 dienen deze status te onderhouden met een jaarlijkse gepoolde faecesweek van alle runderen van twee jaar en ouder. Indien een van de onderzoeken een positieve uitslag geeft, dan wordt een individuele faecesweek uitgevoerd van de betreffende runderen. Is de uitslag hiervan gunstig dan stijgt het bedrijf een status. Was tot februari 2000 een uitslag van een van de faeceskweken in het certificeringstraject ongunstig, dan verloor het bedrijf zijn onverdachtstatus en kreeg de status 'besmet'. In februari 2000 werd in een aanpassing van het reglement bepaald dat bedrijven hun oude onverdachtstatus kunnen behouden indien bij niet meer dan 5% van het aantal volwassen runderen, of maximaal twee runderen, een *Map* infectie werd aangetoond, en deze dieren direct van het bedrijf worden afgevoerd (Gezondheidsdienst voor Dieren, 2000; Figuur 1). Tevens werd 'Onverdachtstatus 10' omgedoopt tot 'Onverdachtstatus 10, paratuberculose vrij'.

Het certificerings- en monitoringsschema in het 'Intensief Programma' werd tot nog toe onderbouwd met drie modelstudies. Met een deterministisch simulatiemodel werd doorgerekend wat de kans is dat een bestaande *Map* infectie tijdens het certificerings-traject van het 'Intensief Programma' zou worden gedetecteerd (Collins, 1999). Dit model hield evenwel geen rekening met binnen-bedrijfs transmissie van *Map*. Met een tweede model, een analytisch model voor de tussen-bedrijfs transmissie, werd de monitoring van paratuberculose vrije bedrijven onderbouwd (Stegeman en de Jong, 1997). Recentelijk werd dit transmissie model uitgebreid met karakteristieke aspecten van *Map* infecties (van Eckevelde 2000, van Roemund in voorbereiding). Met dit derde model, genaamd  $R_b$  model, werd aangetoond dat een nieuwe *Map* infectie in een populatie vrije bedrijven voldoende snel door het huidige monitoringsschema voor paratuberculose-onverdachte wordt gedetecteerd. In de berekeningen met dit model werd echter nog geen rekening gehouden met bestaande *Map* infecties op onverdachte bedrijven die gedurende het certificeringstraject niet gedetecteerd waren.

Uit de ervaringen met het 'Intensief programma', bleek dat het huidige testschema voor de certificering en monitoring van *Map* onverdachte bedrijven als kostbaar werd beschouwd. Mogelijk kan dit testschema worden aangepast zodat kosten worden bespaard zonder dat de kwaliteit van een onverdachtstatus wordt aangetast. Dit geldt in het bijzonder voor gesloten bedrijven<sup>1</sup>, omdat een gesloten bedrijfsvoering het risico op insleep van een *Map* infectie vermindert. Daarom werden in de huidige studie alternatieve testschema's voor de certificering en monitoring van *Map* onverdachte bedrijven bestudeerd. Daarbij diende rekening te worden gehouden met het effect van de verspreiding van bestaande, maar niet gedetecteerde, infecties op bedrijven die de status 10 hadden bereikt. Daarom werd in deze studie het ' $R_b$  model' gecombineerd met het JohnesSSim model. Het JohnesSSim model is een stochastisch simulatiemodel voor de binnenbedrijfs transmissie en economische aspecten van *Map* (Groenendaal *et al.* 1999, Groenendaal en Nielen 2000).

---

<sup>1</sup> Onder een gesloten bedrijf wordt hier verstaan een bedrijf waarop geen rundvee afkomstig van andere bedrijven wordt aangevoerd, en waar geen vee wordt uitgeschaard of samen met vee van andere bedrijven wordt geweid.



Figuur 1: Certificerings- en monitoringsschema van het 'Interniel Programma' sinds februari 2000.

### 3 MATERIAAL EN METHODEN

Het huidige testschema en 12 alternatieve testschema's (Tabel 1 en 2) voor het certificerings- en monitoringsonderzoek van het 'Intensief Programma' werden voor de Nederlandse populatie melkveestapels bestudeerd met twee modellen, het JohneSSim model (Groenendaal *et al.* 1999, Groenendaal en Nielen 2000) en het  $R_0$  model (van Roermund 2001). Met het JohneSSim model werden het verloop in de tijd van de prevalentie van oorspronkelijke *Map* infecties op gesloten bedrijven en de kosten berekend voor verschillende testschema's. Met het  $R_0$  model werd vervolgens voor elk van deze testschema's de tussen-bedrijfs transmissiesnelheid van de infectie berekend.

#### *JohneSSim model: beschrijving en inputparameters*

Met het JohneSSim model (Groenendaal *et al.* 1999, Groenendaal en Nielen 2000) werd het *Map* certificerings- en monitoringsprogramma gesimuleerd in een populatie melkveestapels. Het model is een zogenaamd 'Monte Carlo' simulatiemodel; door loting wordt de uitkomst bepaald van onzekere gebeurtenissen, zoals het optreden van een infectie. In het model worden individuele dieren in een melkveestapel gesimuleerd met tijdstappen van een half jaar. Deze dieren worden met tijdstappen van een half jaar gevolgd. Bij elke tijdstap wordt van elk dier het nieuwe infectiestadium (gevoelig, ongevoelig, latent geïnfecteerd, laag infectieus, hoog infectieus of klinisch ziek) bepaald. Op deze wijze wordt de verspreiding van een *Map* infectie binnen de veestapel gesimuleerd. Deze simulatie werd in de huidige studie voor 7805 veestapels uitgevoerd. Resultaten op sectorniveau werden verkregen door aggregatie van alle veestapels.

Voor het verloop van de infectie in verschillende infectiestadia, de infectieroutes, de grootte van de veestapels, veevervanging, preventieve managementmaatregelen en de prevalentieverdeling van *Map* infecties werden dezelfde aannames gehanteerd als bij eerdere studies met dit model (Groenendaal en Nielen, 2000). De 7805 gesimuleerde veestapels werden hierbij ingedeeld in prevalentieklassen op basis van de gegevens van twee studies in Nederland (Kalis *et al.* 1998, Muskens *et al.* 2001). Daarnaast werden de veestapels ingedeeld in acht risicoprofielen die een afspiegeling vormden van de geobserveerde bedrijfsvoering op een representatieve steekproef van Nederlandse melkveebedrijven (Muskens *et al.* 1998). In tegenstelling tot de studie van Groenendaal en Nielen (2000) werd echter aangenomen dat alle veestapels gesloten waren en gedurende de simulatie in geen enkele veestapel insleep van de infectie optrad. Transmissie van *Map* trad in de simulaties uitsluitend op binnen veestapels die vóór de start van het programma geïnfecteerd waren. Verder werd aangenomen dat de grootte van veestapels tot de start van het programma constant blijft, en daarna jaarlijks met 3.5% groeit.

Voorafgaande aan de simulaties werden aannames gemaakt over de eigenschappen van testen (Tabel 3) en de kosten van het certificerings- en monitoringsprogramma (Tabel 4). De sensitiviteit van verschillende testen werd per infectiestadium op basis van literatuurgegevens geschat door een expertpanel<sup>2</sup>. De sensitiviteit van de intradermale Johninatie en  $\gamma$ -IFN ELISA in serie werd berekend alsof deze testen onafhankelijk waren.

Hoewel in het JohneSSim model de minimale leeftijd waarop laag of hoog infectieuze dieren bijdragen aan de verspreiding van *Map* 2 jaar was, werd aangenomen dat laag of hoog infectieuze dieren ouder dan een jaar al wel kunnen worden gedetecteerd met de individuele of gepoolde faecesweek. Bij het berekenen van de verdisconteerde kosten van deelname aan het certificerings- en monitoringsprogramma werd uitgegaan van een reële rente (i.e. marktrente minus inflatie) van 5% op jaarbasis.

#### *JohneSSim: certificering tot status 10*

Verskillende certificeringsschema's voor het certificeringstraject van status 1 tot status 10 werden gesimuleerd (Tabel 1). Voor deze certificeringsschema's werden (1) het verloop van de prevalentie van bestaande, niet gedetecteerde, *Map* infecties in veestapels met een onverdachtstatus en (2) de verdisconteerde kosten tot het bereiken van status 10 berekend. Zowel de totale verdisconteerde kosten tot status 10 als de jaarlijkse verdisconteerde kosten werden berekend, omdat de tijdsduur tot het behalen van status 10 verschilt tussen certificeringsschema's. In een kosten – baten analyse werden voor de verschillende certificeringsschema's de dierprevalentie na het behalen van status 10 (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op bedrijven die net status 10 hebben behaald) en de jaarlijkse en totale verdisconteerde kosten tot dat moment vergeleken.

---

<sup>2</sup> Het expertpanel bestond uit C.H.J. Kalis (GD), H.J. van Weering (GD), dr. C. van Maanen (GD) en F.G. van Zijderveld (ID-Lelystad).



Tabel 1: Testschema's voor het certificeringsonderzoek voor het behalen van status 10 in simulaties met het JohneSSim model. In de simulaties met het JohneSSim model werd een positieve ELISA of gepoolde faecesweek altijd geconfirméerd met de individuele faecesweek.

Schema	Onderzoek voor het behalen van status 6			Onderzoek voor het behalen van status 7 tot en met 10				Status 10 bereikt in jaar
	Test	Aantal dieren	Leeftijd	Test	Frequentie	Aantal dieren	Leeftijd	
SI <sup>(1)</sup>	ELISA	Alles	≥ 3 jaar	GF <sup>(2)</sup>	1 keer / jaar	Alles	≥ 2 jaar	5
T <sub>1</sub> <sup>(3)</sup>	ELISA	Alles	≥ 3 jaar	Johnine / yFN	1 keer / jaar	Alles	1 – 3 jaar	5
T <sub>2</sub> <sup>(4)</sup>	ELISA	Alles	≥ 3 jaar	GF / ELISA	1 keer / jaar	Alles	≥ 2 / ≥ 3 jaar	8
T <sub>3</sub> <sup>(5)</sup>	--	--	--	GF	1 keer / jaar	Alles	≥ 2 jaar	4
F <sub>1</sub>	ELISA	Alles	≥ 3 jaar	GF	1 keer / 2 jaar	Alles	≥ 2 jaar	6
F <sub>2</sub>	ELISA	Alles	≥ 3 jaar	GF	2 keer / jaar	Alles	≥ 2 jaar	3
N <sub>1</sub>	ELISA	Alles	≥ 3 jaar	GF	1 keer / jaar	30 jongste	≥ 2 jaar	5
A <sub>1</sub>	ELISA	Alles	≥ 3 jaar	GF	1 keer / jaar	Alles	≥ 1 jaar	5
F <sub>1</sub> T <sub>3</sub> <sup>(5)</sup>	--	--	--	GF	1 keer / 2 jaar	Alles	≥ 2 jaar	7
F <sub>1</sub> A <sub>1</sub>	ELISA	Alles	≥ 3 jaar	GF	1 keer / 2 jaar	Alles	≥ 1 jaar	6

(1) SI = standaard,

(2) GF = gepoolde faecesweek (Kalis et al. 2000)

(3) In schema T<sub>1</sub> werden alle runderen tussen 1 en 3 jaar oud getest met de intradermale Johninatie. Indien deze positief was werden de betreffende dieren getest met de yFN – ELISA. Indien de yFN – ELISA een of meer positieve uitslagen gaf werden alle runderen ≥ 2 jaar in de veestapel met de gepoolde faecesweek onderzocht.

(4) In schema T<sub>2</sub> werden de veestapels jaartijks onderzocht met alternerend een faecesweek van alle runderen ≥ 2 jaar en een bloedonderzoek (ELISA) van alle runderen ≥ 3 jaar. De onverdachtstatus werd alleen verhoogd na een gunstig resultaat van de gepoolde faecesweek.

(5) In schema T<sub>3</sub> en F<sub>1</sub>T<sub>3</sub> wordt geen onderzoek uitgevoerd om status 6 te behalen. De deelnemer krijgt direct status 7 indien het eerste onderzoek van de veestapel, een gepoolde faecesweek, negatief verloopt.

Tabel 2: Testschema's voor het monitoringsonderzoek voor het behoud van status 10. Bij het bestuderen van deze testschema's werd er van uitgegaan dat status 10 werd behaald met het standaard certificeringsschema (zie Tabel 1). Met het JohneSSim model werden negen testschema's voor de monitoring van status 10 gesimuleerd. Met het  $R_0$  model werden acht testschema's voor de monitoring van status 10 bestudeerd. In de simulaties met het JohneSSim model werd een positieve ELISA of gepoolde faecesweek altijd geconfirmeerd met de individuele faecesweek. De confirmatie van een positieve gepoolde faecesweek werd niet uitgevoerd in het  $R_0$  model, met uitzondering van testschema St+c.

Schema	Test	Frequentie	Aantal dieren	Leeltijd	JohneSSim	$R_0$ model
St <sup>(1)</sup>	GF <sup>(2)</sup>	1 keer / jaar	Alles	≥ 2 jaar	x	x
St+c	GF	1 keer / jaar	Alles	≥ 2 jaar		x
T <sub>1</sub> <sup>(3)</sup>	Johnine / γFN	1 keer / jaar	Alles	1 - 3 jaar	x	
T <sub>2</sub> <sup>(4)</sup>	GF / ELISA	1 keer / jaar	Alles	≥2 / ≥3 jaar	x	
F <sub>1</sub>	GF	1 keer / 2 jaar	Alles	≥ 2 jaar	x	x
N <sub>1</sub>	GF	1 keer / jaar	30 jongste	≥ 2 jaar	x	x
N <sub>2</sub>	GF	1 keer / jaar	30 oudste	≥ 2 jaar	x	x
A <sub>1</sub>	GF	1 keer / jaar	Alles	≥ 1 jaar	x	x
A <sub>e</sub>	GF	1 keer / jaar	Alles	1 - 3 jaar	x	x
F <sub>1</sub> A <sub>1</sub>	GF	1 keer / 2 jaar	Alles	≥ 1 jaar	x	x

(1) St = standaard,

(2) GF = gepoolde faecesweek (Kalis et al. 2000),

(3) In schema T<sub>1</sub> werden alle runderen tussen 1 en 3 jaar oud getest met de intradermale Johninatie. Indien deze positief was werden de betreffende dieren getest met de γFN - ELISA. Indien de γFN - ELISA een of meer positieve uitslagen geeft werden alle runderen ≥ 2 jaar in de veestapel met de gepoolde faecesweek onderzocht.

(4) In schema T<sub>2</sub> werden de veestapels jaarlijks onderzocht met afwisselend een faecesweek van alle runderen ≥ 2 jaar en een bloedonderzoek (ELISA) van alle runderen ≥ 3 jaar.

Tabel 3. Aannames over sensitiviteit en specificiteit van verschillende testen in de certificering en monitoring van Map onverdachte bedrijven voor de simulaties met het JohnesSim model.

Infectiestadium		Individuele faeces kweek	Gepoekte faeces kweek	ELISA	Intradermale Johninatie	$\gamma$ -IFN ELISA	Serieel Intradermale Johninatie en $\gamma$ -IFN ELISA
<b>Sensitiviteit</b>							
12 - 36 maanden	Latente periode (L)	0%	0%		60%	60%	36%
	Laag infectieus (C)	40%	36%		60%	60%	36%
	Hoog infectieus (D)	95%	95%		50%	50%	25%
	Klinisch (K) <sup>(1)</sup>	90%	90%		30%	30%	9%
> 36 maanden	Latente periode (L)	0%	0%	5%	60%	60%	36%
	Laag infectieus (C)	40%	36%	10%	60%	60%	36%
	Hoog infectieus (D)	95%	95%	60%	50%	50%	25%
	Klinisch (K)	90%	90%	60%	30%	30%	9%
<b>Specificiteit</b>		100% <sup>(2)</sup>	100%	99.7% <sup>(3)</sup>	88.8% <sup>(4)</sup>	96.0% <sup>(4)</sup>	98.6% <sup>(4)</sup>

(1) In het model worden dieren komen dieren niet in het klinische stadium voordat zij twee jaar oud zijn.

(2) Reinders (1963)

(3) van Maanen et al. (1999)

(4) Kalis et al. (2001)

Tabel 4: Kosten (Euro) van deelname aan het Intensief Programma, monstername en testen. Kosten zijn exclusief BTW. (BTW kosten deelname programma en laboratoriumonderzoek = 6%; BTW andere kosten = 19%)

Test / actie	Kosten GD	Kosten dierenarts	Transport kosten	Laboratoriumkosten per inzending	Laboratoriumkosten per test
Deelname programma	€ 88,49 per jaar				
Visite dierenarts		€ 18,15			
Gepoekte faeceskweek		€ 2,72 per dier	€ 7,26	€ 6,81	€ 34,49 per pool (max 5 dieren)
Individuele faeceskweek		€ 2,27 per dier	€ 7,26	€ 6,81	€ 28,13 per dier
ELISA		€ 2,27 per dier	€ 7,26	€ 6,31	€ 5,67 per dier
Intradermale Johninatie*		€ 3,18 per dier			
$\gamma$ -IFN ELISA		€ 2,27 per dier	€ 7,26	€ 6,81	€ 11,34 per dier

\* Voor één intradermale Johninatie zijn twee visites door de dierenarts vereist.

Verskillende schema's voor de monitoring van de binnen-bedrijfs transmissie van *Map* infecties in veestapels met status 10 werden gesimuleerd (Tabel 2). Daarbij werd uitgegaan van veestapels die status 10 hadden bereikt volgens het standaard certificeringsschema (Tabel 1). Voor de verschillende monitoringsschema's werd berekend (1) het verloop van de prevalentie van bestaande, niet gedetecteerde, *Map* infecties in veestapels met status 10, en (2) de jaarlijkse verdisconteerde kosten. In een kosten – baten analyse werden voor de verschillende monitoringsschema's de dierprevalentie op 6 jaar na het behalen van status 10 en de jaarlijkse verdisconteerde kosten tot dat moment vergeleken.

*JohneSSim model: gevoeligheidsanalyse*

In een gevoeligheidsanalyse werd de invloed van verschillende factoren in het model op resultaten van de simulaties bestudeerd. Steeds werd één factor gewijzigd ten opzichte van de basissimulaties. De factoren die werden bestudeerd waren:

- 1) Als basis werd bij de simulaties aangenomen dat alle veestapels waarin runderen positief waren bij een individuele faecesweek hun onverdachtstatus verloren. Als alternatieven hiervoor werd gesimuleerd:
    - a) Statusbehoud na afvoer positieve dieren: Indien bij een koppelonderzoek slechts een beperkt aantal runderen (maximaal 5% van het aantal volwassen runderen of maximaal 2 runderen) positief is in de individuele faecesweek dan behoudt de veestapel met status 6, 7, 8 of 9 na afvoer van deze dieren zijn status, en krijgt een veestapel met status 10 na afvoer van deze dieren status 9 (Tabel 5).
    - b) Terugval naar status 7 na afvoer van positieve dieren: Indien bij een koppelonderzoek slechts een beperkt aantal runderen (maximaal 5% van het aantal volwassen runderen of maximaal 2 runderen) positief is in de individuele faecesweek dan behoudt de veestapel met status 6 na afvoer van deze dieren zijn status, en krijgt een veestapel met status 7, 8, 9 of 10 na afvoer van deze dieren status 7 (Tabel 5).
  - 2) Als basis werd in de simulaties uitgegaan van veestapels met 50 volwassen runderen en 48 stuks jongvee. Als alternatief werd uitgegaan van 100 volwassen runderen en 92 stuks jongvee.
  - 3) Als basis werd uitgegaan van een sensitiviteit van de gepoolde faecesweek van 36% voor laag infectieuze runderen, 95% voor hoog infectieuze runderen en 90% voor klinische
-

runderen. Als alternatief werd uitgegaan van een verlaging van de sensitiviteit van de gepoide faecesweek met 25%, i.e. een sensitiviteit van 27% voor laag infectieuze runderen, 71.3% voor hoog infectieuze runderen en 67.5% voor klinische runderen.

- 4) Als basis werden de resultaten van simulaties berekend voor de veestapels in alle acht risicoprofielen (Groenendaal *et al.* 1999). Als alternatief werden de resultaten berekend voor:
- risicoprofiel 1 (beste management) waarbij (a) geen maatregelen worden getroffen rond het afkalven, (b) alleen biest van de eigen moeder en kunstmelk wordt verstrekt, en (c) kalveren van 0 – 6 maanden gescheiden worden opgefokt.
  - risicoprofiel 8 (slechtste management) waarbij (a) geen maatregelen worden getroffen rond het afkalven, (b) restmelk, tankmelk en mengbiest wordt verstrekt en (c) opfok van nul tot zes maanden niet gescheiden is van volwassen vee.

#### *R<sub>0</sub>-model: beschrijving en inputparameters*

Verskillende testschema's voor de monitoring van veestapels met status 10 (Tabel 2) werden bestudeerd met een tussen-bedrijfstransmissie model (kortweg het R<sub>0</sub>-model) voor paratuberculose. Met dit model werd de tussenbedrijfsstransmissie van *Map* infecties berekend voor een populatie melkveestapels met status 10 waarin runderen werden verplaatst tussen deze veestapels

Het R<sub>0</sub> model is een leeftijdsgestructureerd analytisch model. Voor *Map* infecties is de leeftijdsstructuur van de veestapel van essentieel belang in transmissiemodellen, omdat de tijdsperiode tussen infectie en infectieus worden van een individu relatief lang is (bijvoorbeeld enkele jaren) ten opzichte van de levensduur van dat individu. Hierdoor zullen veel geïnfecteerde dieren al zijn afgevoerd voordat ze infectieus zijn (en 'zichtbaar' worden door klinische verschijnselen). Deze leeftijdsstructuur is terug te vinden in de wiskundige vergelijkingen van het R<sub>0</sub>-model doordat alle individuen op tijd *t* worden gekenmerkt door een bepaalde leeftijd *a*.

Het analytisch model bestaat uit wiskundige beschrijvingen (formules) voor de diverse processen en is geen simulatiemodel. Met het model wordt een waarde voor de tussen-bedrijfstransmissie parameter R<sub>0</sub> berekend. R<sub>0</sub> is het gemiddeld aantal nieuwe geïnfecteerde bedrijven, veroorzaakt door één intieel geïnfecteerd bedrijf. Een voorwaarde voor een effectief monitoringsprotocol is dat R<sub>0</sub> < 1 moet zijn. Alleen in dat geval leidt een aanwezigte of per ongeluk geïntroduceerde *Map* infectie op één bedrijf niet tot besmetting van een groot aantal bedrijven in de groep status 10 bedrijven, maar blijft de infectie beperkt tot het eerste bedrijf en een klein aantal andere status 10 bedrijven. Een *Map* infectie moet daarom bijtijds worden opgespoord om de pool van status-10 bedrijven voldoende te beschermen.

Het R<sub>0</sub> model is ontwikkeld in 2000-2001 op ID-Lelystad (van Eckevelde 2000, van Loon 2001, van Roemund, in voorbereiding). Voor de wiskundige formules wordt verwezen naar deze

verslagen. In dit rapport wordt volstaan met een sterk vereenvoudigde beschrijving 'in woorden' van het model, om het principe duidelijk te maken.

Het model bestaat uit 3 delen: (1) de dynamiek van de infectie binnen een bedrijf, (2) de detectiekans van een geïnfecteerd bedrijf, en (3) de uiteindelijke formule voor  $R_0$ .

#### *(1) Dynamiek van de infectie binnen een bedrijf.*

Het model is een SI-model, er worden dus S- (vatbare) en I- (geïnfecteerde) dieren onderscheiden en dieren kunnen na infectie niet meer herstellen. Er wordt rekening gehouden met een lange latente periode (periode tussen infectie en infectieus worden). Dieren zijn vatbaar van 0-0.5 jaar. De contacten tussen dieren binnen een bedrijf (direct of indirect via b.v. mest) zijn verondersteld als lukraak. Dieren verdwijnen van het bedrijf door slacht. Ieder volwassen dier (>2 jaar) heeft een bepaalde kans om afgevoerd te worden (niet-specifieke afvoer). Bij een bepaalde leeftijd ( $A_{max}$ ) wordt verondersteld dat geïnfecteerde dieren klinische symptomen gaan vertonen (zoals lagere melkgift, gewichtsverlies, al dan niet specifiek voor paratuberculose), waardoor deze dieren worden afgevoerd. De infectiviteit ('besmettelijkheid', uitgedrukt in de transmissiesnelheid  $\beta$ ) van een geïnfecteerd dier wordt verondersteld lineair toe te nemen vanaf leeftijd 2 jaar tot leeftijd  $A_{max}$ . Beneden de leeftijd van 2 jaar wordt aangenomen dat een geïnfecteerd dier niet infectieus is.  $\beta$  is het aantal nieuwe infecties (geïnfecteerde dieren) per tijd veroorzaakt door één geïnfecteerd dier, en  $R_0$  is het totaal aantal nieuwe infecties veroorzaakt door dat ene dier.  $R_0$  is een inputparameter van het model voor de binnenbedrijfs transmissie van paratuberculose, en  $\beta(a)$  ( $\beta$  als functie van leeftijd  $a$ ) wordt in het model afgeleid (zie later).

Beide modellen (JohneSSim en het  $R_0$ -model) simuleren of maken gebruik van dezelfde  $R_0$ , die gebaseerd is op de geobserveerde waarde voor een twintigtal paratuberculose-bedrijven (Vos, 2000). Met deze geobserveerde waarde is het JohneSSim model gevalideerd (Groenendaal et al., 1999). De gesimuleerde waarde door JohneSSim (voor alle 8 risicoprofielen in NL) wordt gebruikt als input voor het  $R_0$ -model.

Het aantal nieuwe infecties in de koppel op tijdstip  $t$  wordt berekend door  $\beta(a)$  te vermenigvuldigen met het aantal geïnfecteerde dieren van leeftijd  $a$  op dat moment (met behulp van een integraal over alle leeftijden  $a$ ) en met de fractie vatbare dieren in de koppel ( $S/N$ ). Nogmaals,  $\beta(a)$  is nul tussen 0 en 2 jaar, en neemt daarna lineair toe tot leeftijd  $A_{max}$ . Dus door de aanwezigheid of introductie van het 1<sup>e</sup> geïnfecteerde dier in de koppel neemt het aantal I dieren in de koppel toe in de tijd. De inputparameter  $R_0$ , en dus  $\beta$ , zorgt voor de snelheid waarmee dit gebeurt. Na verloop van tijd ontstaat er een evenwicht in het aantal geïnfecteerde dieren in de koppel, omdat het aantal afgevoerde geïnfecteerde dieren (door gewone slacht en door vrijwillige afvoer bij leeftijd  $A_{max}$ ) gelijk wordt aan het aantal nieuwe infecties. Het cumulatief aantal I dieren in de koppel sinds de eerste infectie totdat de koppel als geïnfecteerd gedetecteerd wordt, is een maat voor het infectierisico naar andere bedrijven ( $R_0$ , zie later).

Tabel 5: Gevoeligheidsanalyse. In JohnesSint model gesimuleerde schema's voor certificering en monitoring waarbij veestapels hun status behouden, terugvallen naar status 9 of terugvallen naar status 7 indien een beperkt aantal dieren positief is in de individuele faecesweek en direct wordt afgevoerd. Als maximum voor een beperkt aantal runderen werd aangehouden twee dieren of maximaal 5% van het aantal volwassen runderen. Bij deze schema's werd een positieve ELISA of gepoolde faecesweek altijd geïnterpreteerd met de individuele faecesweek.

Schema	Test	Onderzoek voor status 7 t/m 10			Nieuwe status indien					
		Frequentie	Aantal dieren	Leertijd	oude status = 6	oude status = 7	oude status = 8	oude status = 9	oude status = 10	
SI - SB <sup>(1)</sup>	GF <sup>(2)</sup>	1 keer / jaar	Alles	2-2 jaar	6	7	8	9	9	
T <sub>3</sub> - SB <sup>(3)</sup>	GF	1 keer / jaar	Alles	2-2 jaar	n.v.t.	7	8	9	9	
F <sub>1</sub> - SB	GF	1 keer / 2 jaar	Alles	2-2 jaar	6	7	8	9	9	
F <sub>1</sub> T <sub>3</sub> → SB	GF	1 keer / 2 jaar	Alles	2-2 jaar	n.v.t.	7	8	9	9	
SI → 7	GF	1 keer / jaar	Alles	2-2 jaar	6	7	7	7	7	
F <sub>1</sub> → 7	GF	1 keer / 2 jaar	Alles	2-2 jaar	6	7	7	7	7	
T <sub>3</sub> → 7 <sup>(3)</sup>	GF	1 keer / jaar	Alles	2-2 jaar	n.v.t.	7	7	7	7	
F <sub>1</sub> T <sub>3</sub> → 7 <sup>(3)</sup>	GF	1 keer / 2 jaar	Alles	2-2 jaar	n.v.t.	7	7	7	7	

(1) SB = status behouden,

(2) GF = gepoolde faecesweek (Kalis et al. 2000),

(3) In schema T<sub>3</sub>-SB, T<sub>3</sub> → 7 en F<sub>1</sub>T<sub>3</sub> → 7 wordt geen onderzoek uitgevoerd om status 8 te behalen. De deelnemer krijgt direct status 7 indien het eerste onderzoek van de veestapel, een gepoolde faecesweek, negatief verloopt.

(2) De detectiekans van een geïnfecteerd bedrijf.

Per bedrijfsbezoek wordt een bepaald aantal dieren van de koppel getest op een *Map* infectie. De kans om dan  $k$  dieren te detecteren, wordt beschreven door een binomiale verdeling. Als  $p$  de kans is op detectie van een *Map* geïnfecteerd dier (verwachte aantal detecteerbare dieren in de koppel gedeeld door het totaal aantal dieren) en er worden  $X$  dieren bemonsterd, dan is de kans op detectie van de koppel (1 of meer gedetecteerde dieren):

$$P_{\text{detectie koppel}} = 1 - (1 - p)^x$$

De kans op detectie  $p$  in de koppel wordt afgeleid door het aantal geïnfecteerde dieren (sinds de introductie van de infectie)  $I(a)$  te vermenigvuldigen met de leeftijdsafhankelijke sensitiviteit van de gebruikte test  $\text{sens}(a)$  (zie appendix 1). Dit verwachte aantal detecteerbare dieren wordt vervolgens gedeeld door de koppelgrootte  $N$ . Vervolgens wordt de bovenstaande formule aangepast voor  $K$  koppelonderzoeken, waarbij de kans op geen detectie van de koppel na  $K$  koppelonderzoeken gelijk is aan het product van de kansen op geen detectie per koppelonderzoek  $(1-p)^x$ . Uiteraard neemt het aantal geïnfecteerde dieren in de koppel (en dus  $p$ ) per koppelonderzoek steeds toe (tot het evenwicht), doordat de tijd sinds het begin van de infectie toeneemt. Eén minus deze totale kans is dan de kans op wel detectie na  $K$  koppelonderzoeken.

(3) Uitdrukking voor  $R_0$  de tussen-bedrijfstransmissie.

Aangenomen wordt dat een *Map* infectie alleen via verkoop van levende dieren op een nieuw bedrijf geïntroduceerd kan worden. Het cumulatieve aantal geïnfecteerde dieren sinds de introductie van de infectie in de eerste koppel tot het moment van detectie van die koppel is hierbij van belang. Deze geïnfecteerde dieren kunnen namelijk de infectie verspreid hebben, mits zij zijn verkocht. Het aantal geïnfecteerde dieren vermenigvuldigd met de kans dat een dier is verkocht (deze kans is gelijk aan de fractie dieren van de koppel die is verkocht per tijdseenheid), geeft het aantal geïnfecteerde dieren van de koppel die verkocht is aan andere bedrijven. Als 'worst case' scenario gaan we ervan uit dat ieder dier aan een ander bedrijf verkocht is. Dit aantal is gelijk aan  $R_0$ , immers  $R_0$  is per definitie het aantal nieuwe geïnfecteerde bedrijven veroorzaakt door één geïnfecteerd bedrijf. Dus:

$$R_0 = (\text{fractie dieren verkocht per jaar})^* \{ \text{de som voor alle } k \text{ koppelonderzoeken van } [P_{\text{detectie}} * I_{\text{cum}}] \}$$

waarbij

$$P_{\text{detectie koppel}} = \text{kans op detectie van koppel bij } k^{\text{de}} \text{ koppelonderzoek}$$



en

$I_{cum}$  = cumulatieve aantal geïnfecteerde dieren bij dat  $k^{de}$  koppelonderzoek

De belangrijkste inputparameters voor het  $R_0$ -model zijn weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6: Belangrijkste inputparameters in het  $R_0$  model.

Inputparameter	Parameterwaarde	Omschrijving
Koppelgrootte $N^{(1)}$	60 melkkoeien + 42 jongvee	Aantal dieren op bedrijf
Afvoersnelheid $\mu^{(2)}$	0.35 per jaar	Niet-selectieve slacht dieren > 2 jaar
$A_{max}^{(3)}$	6.5 jaar	Maximale leeftijd geïnfecteerd dier
Mult <sup>(4)</sup>	0.006 per jaar	Fractie dieren van koppel verkocht
$R_0^{(5)}$	10	Binnen-bedrijfstransmissie
X	Zie testschema's (Tabel 2)	Aantal dieren getest per bezoek
AgeX	Zie testschema's (Tabel 2)	Leeftijd geteste dieren
D	Zie testschema's (Tabel 2)	Tijd tussen 2 opeenvolgende bezoeken
Sens(a) <sup>(6)</sup>	Zie appendix 1	Sensitiviteit van de test
Prevalentie <sup>(7)</sup>	Zie Figuur 2	Prevalentie pool van 'vrije' bedrijven

(1) Het model JohneSSim start met een bedrijfsgrootte van 50 melkkoeien (voortraject simulatie). Na 5 jaar wordt status 10 bereikt. De gemiddelde bedrijfsgrootte is dan  $50 * 1.035^5 = 60$  melkkoeien.

(2) De momentane afvoersnelheid 0.35 per jaar (let op: niet precies gelijk aan 35% per jaar) is gebruikelijk voor het beschrijven van de leeftijdsverdeling van melkvee in Nederland.

(3) De waarde voor  $A_{max}$  is gebaseerd op simulaties met JohneSSim van het aantal geïnfecteerde en niet-geïnfecteerde dieren, uitgedrukt als percentage van het aantal dieren in de leeftijdsgroep 1 of 1.5 jaar (simulaties zonder groei van bedrijfsgrootte; alle besmette veeslapelaars na vijf jaar simuleren, zowel verdacht als onverdacht). Bij een leeftijd van 5-5.5, 6-6.5 en 7-7.5 jaar wordt het verschil in leeftijdsopbouw tussen wel- en niet-geïnfecteerde dieren steeds duidelijker. Vandaar dat gekozen is voor  $A_{max} = 6.5$  jaar. In het  $R_0$ -model wordt de selectieve afvoer (extra afvoer van geïnfecteerde dieren ten gevolge van bijv. lagere melkgift, vermagering etcetera als gevolg van een Map infectie) dus niet gemodelleerd door een 'geleidelijke' extra verhoging van  $\mu$  met leeftijd, maar door een 'plotselinge' verhoging van de afvoer bij leeftijd  $A_{max}$ .

(4) Van 87 status 9- en 10-bedrijven is de jaarlijkse aanvoer van runderen gedurende drie jaar (januari 1998 – januari 2001) onderzocht (van Loon, 2001). Afvoergegevens konden niet worden gebruikt, omdat veel afgevoerde dieren naar bedrijven met een lagere status zijn gegaan. In deze exercitie gaat het om de handel binnen de pool van 'vrije' bedrijven. Daarom is aangenomen dat deze aankoop vergelijkbaar is met de afvoer van status 9- en status 10-bedrijven naar andere status 9- en 10-bedrijven. Per bedrijf werd de aanvoer uitgedrukt als fractie van de totale koppelgrootte. Vervolgens werden deze fracties gemiddeld, en bleek Mult = 0.006 te zijn. D.w.z. volgens het model worden dan door een 'vrij' bedrijf met 100 dieren gemiddeld 0.6 dier per jaar afgevoerd naar andere 'vrije' bedrijven.

- (5) Beide modellen (JohneSSim en het  $R_0$ -model) simuleren of maken in feite gebruik van dezelfde  $R_0$ , die gebaseerd is op de geobserveerde waarde voor een twintigtal paratuberculose-bedrijven.  $R_0$  bleek afhankelijk te zijn van het management op het bedrijf, uitgedrukt in een bepaald risicoprofiel (Vos, 2000). Met de geobserveerde waarde van  $R_0$  en het bijbehorende risicoprofiel (van 4-5) van 14 bedrijven uit Noord NL is het JohneSSim model eerder gevalideerd (Groenendaal *et al.* 1999). Vervolgens is nu in het  $R_0$ -model gebruik gemaakt van het gewogen gemiddelde van de gesimuleerde  $R_0$ 's (door JohneSSim) voor alle 8 risicoprofielen in NL. Dit leverde  $R_0 = 10$  op.

Het  $R_0$ -model berekent via  $R_0$  de feitelijke infectiviteit  $\beta(a)$  van een geïnfecteerd dier ('besmettelijkheid', uitgedrukt in de transmissiesnelheid  $\beta$ , die afhankelijk is van leeftijd  $a$ ). Aangenomen wordt, net als in het model JohneSSim, dat  $\beta(a)$  nul is tot een leeftijd van 2 jaar. In JohneSSim is aangenomen dat het aantal nieuwe besmettingen via de omgeving 6x hoger is bij een hoge uitscheider dan bij een lage uitscheider (Groenendaal, 1999). Rekening houdend met het gesimuleerde aantal latente (83%), lage (12%) en hoge (1%) uitscheiders op 2 jarige leeftijd en op 6.5 jarige leeftijd (resp. 65, 20 en 15%), is volgens JohneSSim de gemiddelde 'besmettelijkheid' van een dier van 6.5 jaar 6x hoger dan die van een dier van 2 jaar (dat er weer 6 uit komt, is toeval). Daarom hebben we in het  $R_0$ -model een lineaire toename verondersteld van  $\beta(a) = y$  bij leeftijd 2 jaar tot  $\beta(a) = 6y$  bij leeftijd  $A_{max} = 6.5$ . De waarde voor het niveau  $y$  is berekend door te schalen met behulp van  $R_0$  en onder andere de overlevingskans (door slacht) van een dier met leeftijd  $a$ .  $R_0$  is input in het model en bepaald dus het niveau van  $\beta(a)$ , niet de vorm van de curve.

- (6) Om zoveel mogelijk overeenstemming te krijgen tussen JohneSSim en het  $R_0$ -model wat betreft de sensitiviteit van de individuele en gepoolde faecesweek, is voor het  $R_0$ -model gebruik gemaakt van de gesimuleerde sensitiviteit (door JohneSSim), afhankelijk van de leeftijd van het geteste dier (zie appendix 1).
- (7) De prevalentie van de pool 'vrije' bedrijven zoals gesimuleerd door JohneSSim wordt gebruikt om het extra effect van deze geïnfecteerde dieren op  $R_0$  te bepalen (veestapels kort na het behalen van status 10 met het standaard certificatieschema). Van deze bedrijven blijft 11.3 % bij het behalen van status 10 niet vrij te zijn van de infectie (Figuur 2). De meeste geïnfecteerde bedrijven hebben echter slechts 1 of enkele geïnfecteerde dieren. De leeftjidsverdeling van de geïnfecteerde dieren is redelijk vergelijkbaar met de leeftjidsverdeling van de hele koppel.

De leeftjidsverdeling van het 1<sup>o</sup> geïnfecteerde dier in het  $R_0$ -model komt overeen met de leeftjidsverdeling van de hele koppel. M.a.w. volgens het model kunnen dieren van alle leeftijden aangekocht worden, die de infectie kunnen introduceren (niet alleen maar bijvoorbeeld varzen). Omdat de leeftjidsverdeling van de geïnfecteerde dieren in de pool van 'vrije' bedrijven vrijwel hetzelfde is, is dit verschil te verwaarlozen. Verder is het aantal geïnfecteerde bedrijven relatief laag, en ook het aantal geïnfecteerde dieren op die bedrijven. Dus het effect van de reeds aanwezige geïnfecteerde dieren op  $R_0$  is gering. Dat zou heel anders kunnen zijn als die prevalentie bijvoorbeeld rond de 90% zou liggen. De wiskundige uitwerking van het effect van extra geïnfecteerde dieren op  $R_0$ , is beschreven door Metz (1978).

#### 4 RESULTATEN

##### *JohneSSim: certificering tot status 10*

Met het standaard certificeringsschema bereikte 26.2% van de gesimuleerde veestapels status 10 (Tabel 7). De gemiddelde totale verdisconteerde kosten tot en met het bereiken van status 10 was voor deze veestapels 3392 Euro (Tabel 8). Van deze veestapels was bij het bereiken van status 10 nog 11% geïnfecteerd. Bij het bereiken van status 10 met het standaard certificeringsschema was de gemiddelde dierprevalentie (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op bedrijven die net status 10 hebben bereikt) 0.64%, met een gemiddelde binnen-bedrijfsprevalentie (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op één bedrijf) in geïnfecteerde status 10 veestapels van 5.7% (Figuur 2). Op hetzelfde tijdstip (jaar 5) was de dierprevalentie over alle veestapels (status 10 veestapels en overige veestapels) gemiddeld 34%.

Met de alternatieve testschema's bereikte 25.3% tot 27.4% van de veestapels status 10 (Tabel 7). De gemiddelde totale verdisconteerde kosten tot en met het bereiken van status 10 varieerden voor de alternatieve testschema's tussen 1905 Euro en 4753 Euro (Tabel 8).

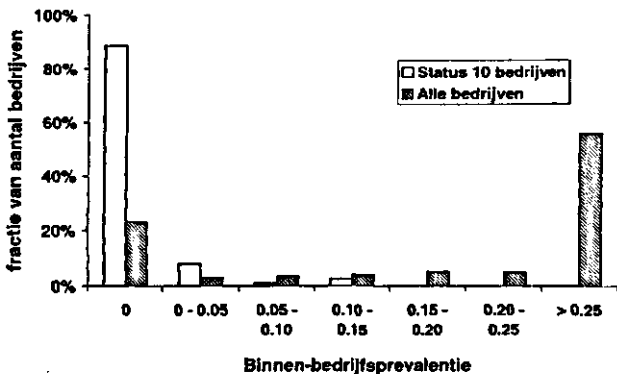
In vergelijking met het huidige certificeringsschema, leidt uitsluitend schema  $F_1T_3$  tot zowel lager gemiddelde totale verdisconteerde kosten als een lagere prevalentie. De overige alternatieve certificeringsschema's leiden tot óf een hogere dierprevalentie bij het bereiken van status 10, óf tot hogere totale verdisconteerde kosten tot dat moment (Figuur 3). Omdat de tijdsduur tot het bereiken van status 10 verschilt per certificeringsschema, werden naast de totale kosten ook de jaarlijkse kosten berekend. Vier alternatieve certificeringsschema's waarbij de gepoolde faecesweek eens per twee jaar werd toegepast ( $F_1$ ,  $T_2$ ,  $F_1T_3$  en  $F_1A_1$ ) leidden tot zowel lagere gemiddelde jaarlijkse verdisconteerde kosten tot status 10 als een lagere dierprevalentie bij het bereiken van status 10 (Figuur 4).

Tabel 7: Kans om een onverdachtstatus te bereiken met verschillende certificeringsschema's. Voor verklaring van de certificeringsschema's, zie Tabel 1. (nb = niet berekend, nvt = niet van toepassing).

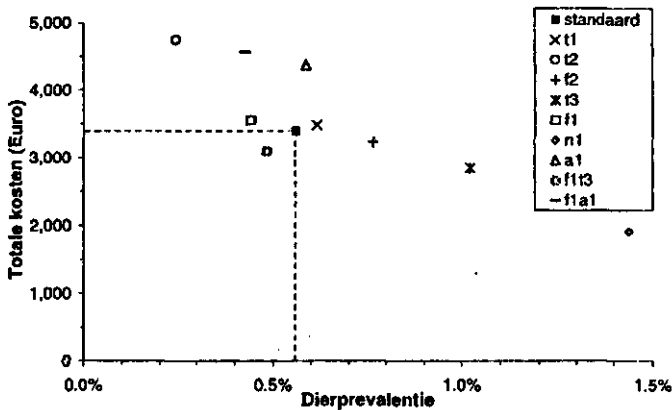
Status	certificeringsschema										
	standaard	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> T <sub>3</sub>	F <sub>1</sub> A <sub>1</sub>	
1	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
6	70 %	70 %	70 %	nvt	70 %	70 %	70 %	70 %	nvt	70 %	70 %
7	40 %	40 %	40 %	54 %	40 %	nb	44 %	40 %	54 %	40 %	40 %
8	31 %	31 %	29 %	37 %	30 %	33 %	34 %	31 %	34 %	30 %	30 %
9	28 %	28 %	28 %	30 %	28 %	nb	30 %	28 %	28 %	27 %	27 %
10	26 %	26 %	25 %	27 %	27 %	27 %	27 %	26 %	26 %	27 %	27 %

Tabel 8: Gemiddelde totale verdisconteerde kosten (Euro) om een onverdachtstatus te bereiken met verschillende testschema's. Voor verklaring van de testschema's, zie Tabel 1. (nb = niet berekend, nvt = niet van toepassing).

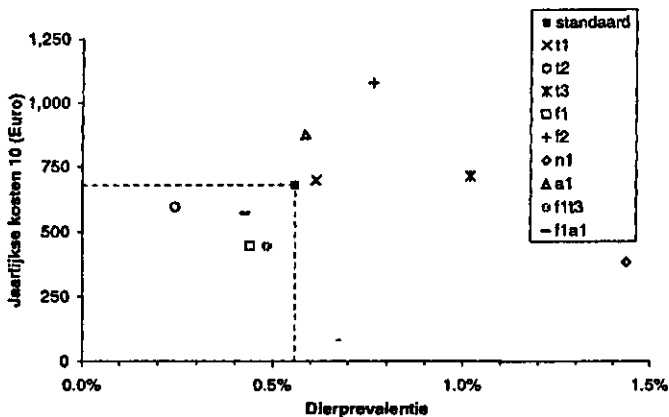
Status	Certificeringsschema										
	Standaard	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	F <sub>1</sub>	F <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	A <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> T <sub>3</sub>	F <sub>1</sub> A <sub>1</sub>	
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
6	425	425	425	nvt	425	425	425	425	nvt	425	
7	1138	1211	1138	663	1138	nb	837	1352	663	1352	
8	1875	1899	2355	1351	1952	1796	1213	2329	1457	2418	
9	2627	2670	3578	2088	2767	nb	1567	3336	2284	3509	
10	3392	3483	4763	2843	3551	3229	1905	4369	3097	4562	



Figuur 2: Binnen-bedrijfs prevalentie (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op één bedrijf) in jaar 5 voor alle veestapels en voor veestapels die niet met het standaard testschema status 10 hebben bereikt.



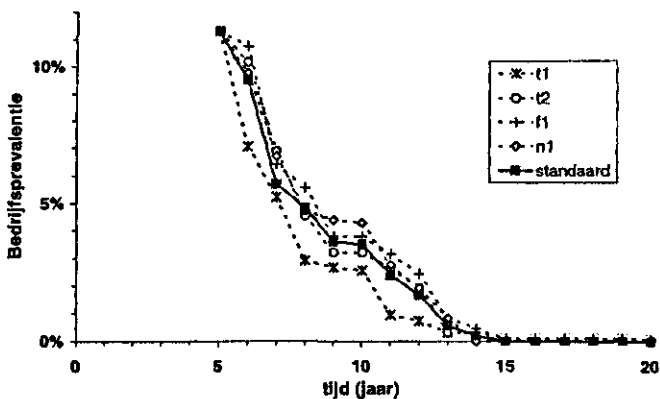
Figuur 3: Dierprevalentie bij het bereiken van status 10 (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op alle bedrijven die niet status 10 hebben bereikt) en gemiddelde totale verdisconteerde kosten voor het behalen van status 10 met verschillende certificeringsschema's. Voor verklaring van de alternatieve certificeringsschema's en de tijdsduur tot het bereiken van status 10, zie Tabel 1.



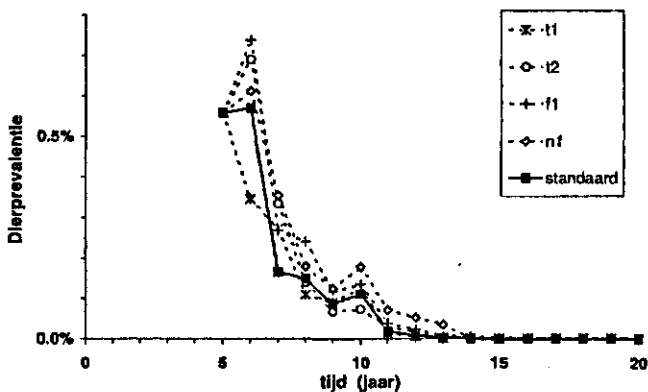
*Figuur 4: Dierprevalentie bij het bereiken van status 10 (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op alle bedrijven die net status 10 hebben bereikt) en gemiddelde jaarlijkse verdisconteerde kosten voor het behalen van status 10 met verschillende certificeringsschema's. Voor verklaring van de alternatieve certificeringsschema's en de tijdsduur tot het behalen van status 10, zie Tabel 1.*

#### *JohneSSim: monitoring van status 10*

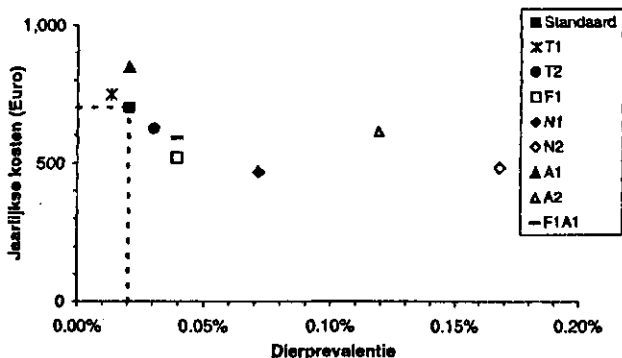
Met het standaard monitoringsschema, en een aantal economisch aantrekkelijke alternatieve monitoringsschema's, daalde de prevalentie van *Map* infecties op gesloten bedrijven in circa tien jaar na het behalen van status 10 tot nul (Figuur 5 en 6). De dierprevalentie was zes jaar na het bereiken van status 10 met het standaard monitoringsschema 0.02% (zie Figuur 6, na 11 jaar, en Figuur 7). De gemiddelde jaarlijkse verdisconteerde kosten tot dat moment waren met het standaard schema 701 Euro. In vergelijking met het standaard monitoringsschema, leidden de alternatieve schema's tot óf een hogere dierprevalentie op zes jaar na het bereiken van de 'Map vrije' status, óf hogere gemiddelde jaarlijkse verdisconteerde kosten tot dat moment (Figuur 7). Een voorbeeld van een testschema dat leidde tot hogere jaarlijkse kosten was het jaarlijks met de gepoolde faecaskweek testen van alle runderen  $\geq 1$  jaar (testschema  $A_1$ ). Een voorbeeld van een testschema dat leidde tot lagere jaarlijkse kosten maar een hogere prevalentie was het tweejaarlijks testen met de gepoolde faecaskweek van alle runderen  $\geq 1$  jaar oud (testschema  $F_1A_1$ ).



Figuur 5: Verloop in de tijd van de bedrijfsprevalentie (i.e. het aantal geïnfecteerde bedrijven / het totaal aantal bedrijven) bij verschillende monitoringsschema's na het behalen van status 10 met het standaard certificeringsschema. Voor verklaring van de monitorings-schema's zie tabel 2.



Figuur 6: Verloop in de tijd van de dierprevalentie (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op alle bedrijven) bij verschillende monitoringsschema's na het behalen van status 10 met het standaard certificeringsschema. Voor verklaring van de monitoringsschema's zie tabel 2.



*Figuur 7: Dierprevalentie (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op alle bedrijven) zes jaar na het bereiken van status 10 en gemiddelde jaarlijkse verdisconteerde kosten vanaf de start van deelname aan het programma tot zes jaar na het bereiken van status 10 bij verschillende monitoringsschema's. Voor verklaring van de alternatieve monitoringsschema's, zie tabel 2.*

#### *JohneSSim: Gevoeligheidsanalyses*

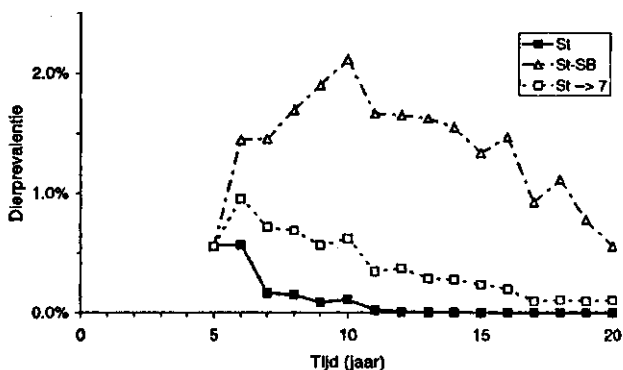
De resultaten van de gevoeligheidsanalyse voor het JohneSSim model zijn:

- 1) Grote verschillen werden gevonden tussen schema's waarbij alle positieve bedrijven de status besmet kregen, en de schema's waarbij positieve bedrijven een onverdachtstatus kunnen behouden na de afvoer van een beperkt aantal positieve dieren.
  - a) Bij statusbehoud na afvoer van positieve dieren ligt de prevalentie van *Map* infecties in veestapels met status 10 langdurig veel hoger dan wanneer alle positieve veestapels de status 'besmet' krijgen (Figuur 8). Ook de totale en jaarlijkse kosten tot het bereiken van status 10 liggen hoger bij het schema St-SB dan bij het standaardschema waarbij positieve veestapels de status 'besmet' krijgen (Figuur 9 en 10). Zowel de totale en jaarlijkse kosten tot het bereiken van status 10, als de prevalentie bij het bereiken van status 10, liggen lager bij de certificeringsschema's F<sub>1</sub>-SB en F<sub>1</sub>T<sub>2</sub>-SB dan bij het schema St-SB (figuur 9 en 10).
  - b) Bij terugval naar status 7 na afvoer van positieve dieren ligt de prevalentie van *Map* infecties in veestapels met status 10 hoger dan wanneer alle positieve veestapels de status 'besmet' krijgen, maar lager dan wanneer veestapels na afvoer van positieve runderen hun oude status behouden (Figuur 8). Ook de totale en jaarlijkse kosten liggen bij schema St→7 hoger dan bij het standaardschema waarbij positieve veestapels de

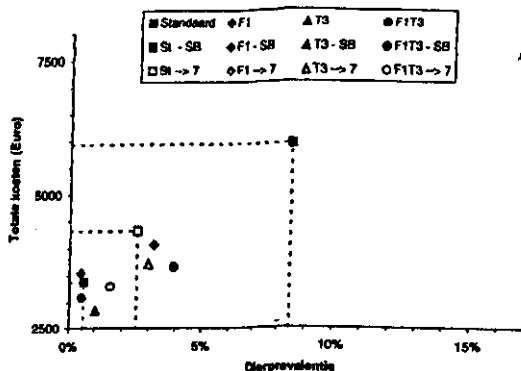


status besmet krijgen, maar lager dan bij schema St-SB (Figuur 9 en 10). Zowel de totale als jaarlijkse kosten tot het behalen van status 10, als de prevalentie bij het behalen van status 10, liggen lager bij schema  $F_1T_3 \rightarrow 7$  dan bij het schema  $St \rightarrow 7$  (Figuur 9 en 10).

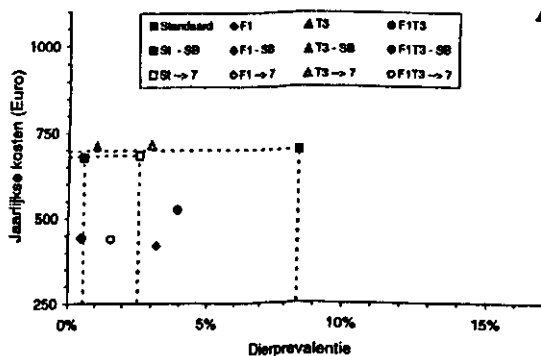
- 2) De dierprevalentie bij het bereiken van status 10 is lager in veestapels van 100 volwassen runderen dan in veestapels van 50 volwassen runderen (Figuur 11).
- 3) De dierprevalentie over veestapels met status 10 is bij een afname van de sensitiviteit van de gepoolde faeceskweek met 25% tenminste twee keer hoger (Figuur 12).
- 4) Bij een relatief goed management (risicoprofiel 1) daalt de prevalentie op status 10 bedrijven binnen een jaar na het bereiken van status 10 naar nul; bij een slecht management (risicoprofiel 8) duurt dit ongeveer acht jaar (Figuur 13).



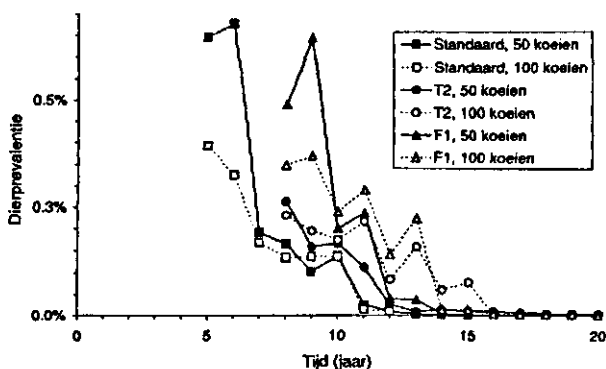
Figuur 8: Verloop in de tijd van dierprevalentie over alle veestapels met status 10 (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op alle status 10 bedrijven; zowel bedrijven die net status 10 hebben bereikt als bedrijven die al langer status 10 hebben), waarbij testschema Standaard (zie Tabel 1 en 2), St-SB (zie Tabel 5) of  $St \rightarrow 7$  (zie Tabel 5) is gebruikt voor zowel de certificering tot status 10 als de monitoring van status 10.



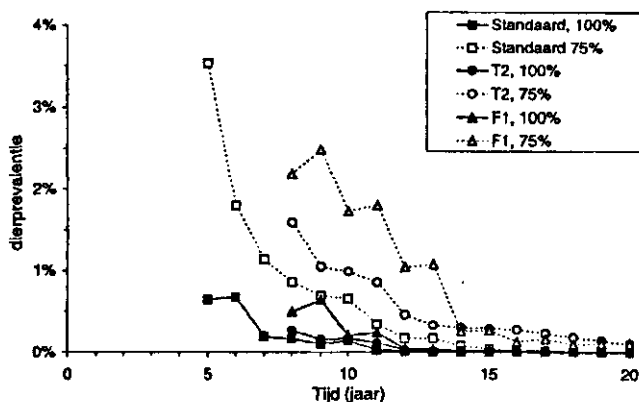
*Figuur 9: Gevoeligheidsanalyse voor het behoud van status of terugval naar status 7 bij afvoer van een beperkt aantal positieve dieren. Dierprevalentie (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op alle bedrijven) bij het bereiken van status 10 en totale verdisconteerde kosten vanaf de start van deelname aan het programma tot het bereiken van status 10 bij verschillende certificerings- en monitoringsschema's. Voor verklaring van testschema's zie Tabel 1, 2 en 5.*



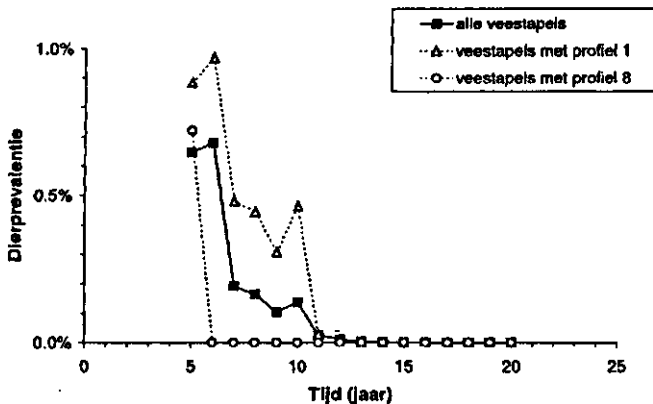
*Figuur 10: Gevoeligheidsanalyse voor het behoud van status of terugval naar status 7 bij afvoer van een beperkt aantal positieve dieren. Dierprevalentie (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op alle bedrijven) bij het bereiken van status 10 en gemiddelde jaarlijkse verdisconteerde kosten vanaf de start van deelname aan het programma tot het bereiken van status 10 bij verschillende certificerings- en monitoringsschema's met en zonder behoud van status bij afvoer van enkele positieve runderen. Voor verklaring van testschema's zie Tabel 1, 2 en 5. In deze figuur overlappen de schema's F1 en F1T3.*



*Figuur 11: Gevoeligheidsanalyse voor bedrijfsgrootte in het JohneSSim model. Verloop in de tijd van de dierprevalentie over alle veestapels met status 10 (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op alle status 10 bedrijven) bij veestapels van 50 of 100 volwassen runderen voor drie certificerings- en monitoringsschema's. Voor verklaring van de schema's zie Tabel 1 en 2.*



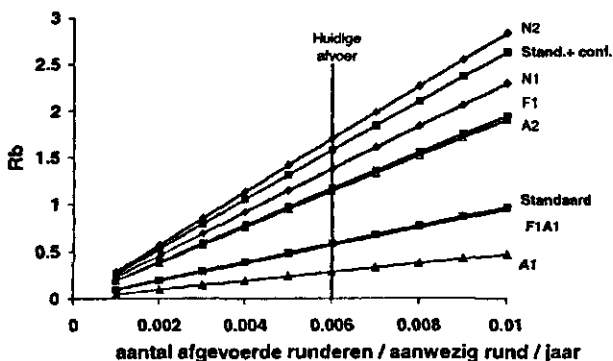
*Figuur 12: Gevoeligheidsanalyse voor sensitiviteit van de gepoolde faecesweek in het JohneSSim model. Verloop in de tijd van de dierprevalentie over alle veestapels met status 10 (i.e. het aantal geïnfecteerde dieren / het totaal aantal dieren op alle status 10 bedrijven) bij (a) een sensitiviteit zoals vermeld in Tabel 3 ("100%"), of (b) een sensitiviteit die een kwart lager ligt ("75%"). Voor verklaring van de certificerings- en monitoringsschema's zie Tabel 1 en 2.*



Figuur 13. Gevoeligheidsanalyse voor risicoprofiel in het JohneSSim model. Verloop in de tijd van de dierprevalentie (aantal geïnfecteerde dieren / alle dieren in alle veestapels) over alle veestapels met status 10 voor (a) alle risicoprofielen, (b) risicoprofiel 1, en (c) risicoprofiel 8, zoals gedefinieerd door Groenendaal et al. (1999). Voor verklaring van de certificerings- en monitoringschema's, zie Tabel 1 en 2.

#### $R_0$ model: monitoring van status 10

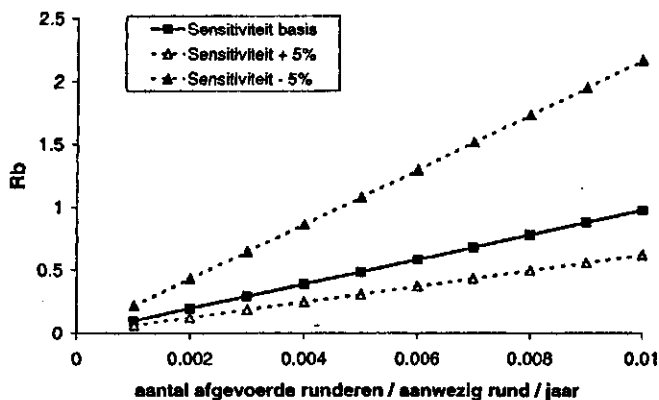
De tussen-bedrijfs transmissie werd met het  $R_0$  model berekend voor een populatie bedrijven waar dierbewegingen tussen de bedrijven plaatsvonden. Figuur 14 geeft de berekende tussen-bedrijfstransmissie  $R_0$  bij verschillende waarden voor de dierbewegingen tussen bedrijven. Deze dierbewegingen zijn uitgedrukt in het aantal dieren afgevoerd naar andere status 10 bedrijven per aanwezig dier per jaar. Voor de 87 status 9- en status 10-bedrijven werd een waarde gevonden van 0.006.  $R_0$  staat voor het aantal nieuwe geïnfecteerde bedrijven per geïnfecteerd bedrijf, en dient beneden de 1 te zijn, wil een *Map* infectie op tijd opgespoord worden. Bij een afvoer van 0.006 is de  $R_0 < 1$  voor het standaard monitoringschema, en voor de alternatieve monitoringschema's  $F_1A_1$  en  $A_1$  (Figuur 14).



Figuur 14: Tussen-bedrijfstransmissie  $R_b$  als functie van de fractie runderen die van een status 10 bedrijf worden afgevoerd naar een ander status 10 bedrijf voor verschillende monitoringsschema's. Voor monitoringsschema's, zie Tabel 2.

#### $R_b$ model: gevoeligheidsanalyse

Van een aantal belangrijke inputparameters is een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd. De inputparameters  $R_0$  (binnen-bedrijfs transmissie van de infectie) en  $A_{max}$  (maximum leeftijd van een geïnfecteerd dier) hebben geen of nauwelijks effect op de waarde van  $R_b$ . Het effect van de parameter mult (dierbewegingen tussen bedrijven) is aangegeven in Figuur 14. Dit heeft een sterk effect op de waarde van  $R_b$ . De alternatieve testmethodes zijn in feite ook effectieve monitoringsprotocollen ( $R_b < 1$ ) als het aantal dierbewegingen tussen bedrijven maar laag genoeg is. Bij mult < 0.003 (i.e. aanvoer / afvoer van minder dan 0.3 rund per jaar bij een bedrijf van 100 runderen) leiden alle alternatieve monitoringsschema's tot  $R_b < 1$  (Figuur 15). Een van de meest gevoelige parameters van het  $R_b$ -model is de testsensitiviteit. Bij een absolute verhoging van de sensitiviteit van de gepoolde faecesweek (zoals als basis aangegeven in Figuur 16, Appendix 1) met 0.05, wordt  $R_b$  0.369 in plaats van de 0.583 van de standaardrun (Figuur 15).



Figuur 15: Gevoeligheidsanalyse van het  $R_b$  model voor de sensitiviteit van de gepoolde faecesweek. Als basis werd aangenomen de sensitiviteit in relatie tot de leeftijd zoals weergegeven in Figuur 16 (Appendix 1). Als alternatief werd de sensitiviteit op elk punt van de curve met (absoluut) 5% verhoogd of verlaagd. Indien de sensitiviteit door een verlaging met 5% minder dan nul zou worden werd aangenomen dat de sensitiviteit nul was.

In de huidige studie werden het JohneSSim model en het  $R_0$  model gecombineerd om bij de bestudering van alternatieve testschema's voor de certificering en monitoring van *Map* onverdachte veestapels rekening te kunnen houden met het effect van de verspreiding van bestaande, maar niet gedetecteerde, infecties in veestapels die de status 10 hadden bereikt. Met het JohneSSim model werd de binnen-bedrijfs transmissie stochastisch gesimuleerd en werden de *Map* prevalentie en kosten van certificering berekend voor veestapels waar, gedurende het certificerings- en monitoringstraject, geen nieuwe insleep van de infectie plaatsvond. Met het  $R_0$  model werd de tussen-bedrijfs transmissie berekend voor een populatie veestapels waarin dierbewegingen tussen bedrijven waren toegestaan, en werd het effect van deze dierbewegingen bestudeerd.

De input van beide modellen werd op elkaar afgestemd (zie ook Appendix 1). Met het JohneSSim model is de prevalentie berekend van bestaande, nog niet gedetecteerde, *Map* infecties op gesloten bedrijven waar gedurende het certificeringstraject geen nieuwe introductie van de infectie plaatsvond. Deze prevalentie is in het  $R_0$  model gebruikt als benadering voor de prevalentie bij de start van de monitoring van de status '*Map* vrij' in een populatie bedrijven waarin dieren werden verplaatst tussen de bedrijven. Deze benadering is correct voor bedrijven waarop tijdens het certificeringstraject voorafgaande aan het behalen van de status '*Map* vrij' geen introductie van de infectie is geweest. Op bedrijven waar wel een introductie van de infectie is geweest, bijvoorbeeld door aanvoer van geïnfecteerde runderen, zal de prevalentie van niet gedetecteerde infecties naar verwachting hoger liggen. Gegevens hierover zijn echter niet beschikbaar. De tussen-bedrijfs transmissie  $R_0$  wordt echter bij lage prevalenties nauwelijks beïnvloed door een beperkte toename van de prevalentie (de Jong, persoonlijke mededeling 2001), zodat de resultaten van het  $R_0$  model kunnen worden geëxtrapoleerd naar bedrijven waarop tijdens het certificeringstraject een nieuwe *Map* infectie is geïntroduceerd.

De resultaten van het JohneSSim model komen sterk overeen met de resultaten van het 'Cohort Onverdacht' (Appendix 2). Dit geeft vertrouwen in de resultaten van simulaties met het JohneSSim model. Deze overeenkomst moet echter met voorzichtigheid worden bekeken en kan niet worden gezien als een volwaardige validatie van het JohneSSim model. Dit is onder meer omdat de geschatte waarde voor de prevalentie bij aanvang van de simulaties als inputparameter van het JohneSSim model gedeeltelijk was gebaseerd op de eerste resultaten van het 'Cohort Onverdacht' (Kalis 1999, Groenendaal *et al.* 1999)

De resultaten van het JohneSSim model geven aan dat bedrijven bij het behalen van de status '*Map* vrij' in werkelijkheid niet altijd vrij zijn van *Map* infecties. Bij het bereiken van de status '*Map* vrij' is nog 11% van de bedrijven geïnfecteerd, en pas circa tien jaar na het behalen van deze status zijn alle oude *Map* infecties gedetecteerd of is de verspreiding ervan tot stilstand gekomen. Wijziging van de naam van de status 'paratuberculose vrij' dient daarom te worden overwogen.

De alternatieve schema's voor de certificering tot status 10 waarbij het koppelonderzoek eens per twee jaar wordt uitgevoerd (schema  $F_1, T_2, F_1T_2$  en  $F_1A_1$ ; zie Tabel 1) leiden niet alleen tot lagere jaarlijkse verdisconteerde kosten, maar ook tot een lagere dierprevalentie bij het bereiken van status 10. Een verklaring voor deze lagere prevalentie is dat over een langere periode meer verschillende dieren worden onderzocht op een *Map* infectie, en geïnfecteerde bedrijven zo beter worden opgespoord. Certificeringsschema  $F_1T_2$  (tweejaarlijks gepoolde faecesweek van alle runderen  $\geq 2$  jaar) waarbij status 6 wordt overgeslagen, leidt bovendien ook tot lagere totale verdisconteerde kosten tot het behalen van status 10 dan het standaardschema, en vormt daarom een aantrekkelijk alternatief.

In februari 2000 werd in een aanpassing van het reglement bepaald dat veestapels met een beperkt aantal faecesweek positieve dieren hun oude status mochten behouden indien de positieve dieren direct werden afgevoerd. Deze wijziging werd doorgevoerd om het Intensief Programma aantrekkelijk te houden voor deelnemers waarbij een infectie was aangetoond. Deze wijziging blijkt echter in de simulaties met het JohnesSSim model een zeer sterke toename te geven van de dierprevalentie over status 10 bedrijven en van de gemiddelde kosten voor het behalen van status 10. Indien het desondanks als ongewenst zou worden beschouwd om veestapels waarin een beperkt aantal positieve dieren is gevonden de status 'besmet' te geven, dan vormen de schema's waarbij veestapels na afvoer van een beperkt aantal positieve dieren terugvallen naar status 7 (zoals schema  $F_1T_5 \rightarrow 7$ ) een redelijk alternatief.

Alle alternatieve schema's voor de monitoring van status 10 leidden, in vergelijking met het standaard monitoringsschema, óf tot een hogere prevalentie van bestaande *Map* infecties op gesloten bedrijven met status 10, óf tot hogere gemiddelde jaarlijkse verdisconteerde kosten. Het standaard monitoringsschema, waarbij jaarlijks alle runderen  $\geq 2$  jaar oud werden onderzocht met de gepoolde faecesweek, en twee alternatieve schema's beperkten de tussen-bedrijfstransmissie afdoende bij de huidige contactstructuur tussen status 10 bedrijven. Bij de betreffende alternatieve monitoringsschema's werden jaarlijks of tweejaarlijks alle runderen  $\geq 1$  jaar onderzocht met de gepoolde faecesweek. Er dient géén confirmatieonderzoek door een individuele faecesweek van de runderen in een positieve pool te worden toegestaan, omdat daarmee de tussen-bedrijfst transmissie  $R_0$  sterk toeneemt. Onder de aanname in de modellen dat de gepoolde en individuele faecesweek onafhankelijk zijn, is de sensitiviteit van de gecombineerde test veel lager dan van alleen de gepoolde faecesweek, en kunnen geïnfecteerde bedrijven te lang status 10 behouden.

Preventieve managementmaatregelen, waaronder een gesloten bedrijfsvoering, reduceren zowel de binnen-bedrijfst transmissie als de tussen-bedrijfst transmissie van *Map* infecties. Dit betekent dat de certificering en monitoring van *Map* onverdachte bedrijven mogelijk goedkoper kan worden uitgevoerd indien de deelnemende bedrijven deze preventieve maatregelen treffen.



Het is daarom gewenst periodiek de bedrijfsvoering van de groep status 10 bedrijven te analyseren om in de toekomst de certificering en monitoring hierop te kunnen afstemmen.

In het  $R_0$  model is afvoer van status 10 bedrijven naar andere status 10 bedrijven opgenomen als een gemiddelde afvoer die onwillekeurig over alle bedrijven is verdeeld. In werkelijkheid echter voert een groot deel van de status 10 bedrijven geen enkel dier af naar andere status 10 bedrijven. Bedrijven die geen dieren afvoeren naar andere status 10 bedrijven veroorzaken minder risico op verspreiding van *Map* infecties binnen de groep status 10 bedrijven. Voor de monitoring van status 10 bedrijven die geen dieren afvoeren naar andere status 10 bedrijven zou daarom wellicht kunnen worden volstaan met een goedkoper monitoringsschema dan voor bedrijven die wel dieren afvoeren naar status 10 bedrijven. Het zou daarom wenselijk zijn in een aanvullende modelstudie onderscheid te maken tussen deze typen bedrijven, om de monitoring van status 10 bedrijven in de toekomst te kunnen differentiëren naar bedrijfstype.

De sensitiviteit van de faecesweek bleek in gevoeligheidsanalyses voor beide modellen van grote invloed op de effectiviteit van de certificering en monitoring van *Map* onverdachte bedrijven. De sensitiviteit van de faecesweek bij jongvee van één tot twee jaar oud (figuur 16, Appendix 1) is van invloed op de effectiviteit van het uitbreiden van het monitoringsonderzoek van status 10 met deze leeftijdsgroep. Op bedrijven met klinische paratuberculose werd bij 2.1% van het jongvee tussen een en twee jaar oud een positieve mestkweek gevonden (Kalis 1999). Onbekend is echter of dit ook mag worden verwacht op laag prevalentie status 10 bedrijven. Een uitbreiding van het monitoringsonderzoek van status 10 bedrijven met een gepoolde faecesweek van het jongvee dient daarom na verloop van tijd te worden geëvalueerd. Verder dienen eventuele wijzigingen in de uitvoering van de faecesweek in het 'Intensief Programma' nauwkeurig te worden onderzocht op effecten op de sensitiviteit van deze test.

Modelstudies kunnen een bijdrage leveren aan de besluitvorming over de monitoring van 'Map vrije' bedrijven. In het huidige onderzoek bleken het JohnESSim model en het  $R_0$  model complementair bij de bestudering van de monitoring van 'Map vrij' bedrijven. Wel dient men zich bij de besluitvorming te realiseren dat modellen per definitie een vereenvoudiging zijn van de werkelijkheid, en dat de resultaten van modelstudies afhankelijk zijn van de gebruikte aannames. In het JohnESSim model werd bijvoorbeeld aangenomen dat runderen jonger dan twee jaar nog niet bijdragen aan de transmissie van *Map*, maar dat deze dieren al wel faecesweek positief kunnen worden. Verder zijn in de huidige studie waarden aangenomen voor de sensitiviteit voor zowel laag infectieuze, hoog infectieuze als klinisch zieke runderen, terwijl gepubliceerde gegevens over test-sensitiviteit met name betrekking hebben op hoge uitscheiders. Nader onderzoek naar onder meer de leeftijd waarop natuurlijk geïnfecteerde dieren op melkveebedrijven infectieus worden, de sensitiviteit van de faecesweek en intradermale Johninatie in relatie tot de leeftijd, en dierverplaatsingen tussen 'Map vrije' bedrijven is daarom van groot belang om de aannames in modellen te verfijnen.

## 8 AANBEVELINGEN

Op basis van de resultaten van de huidige studie wordt aanbevolen:

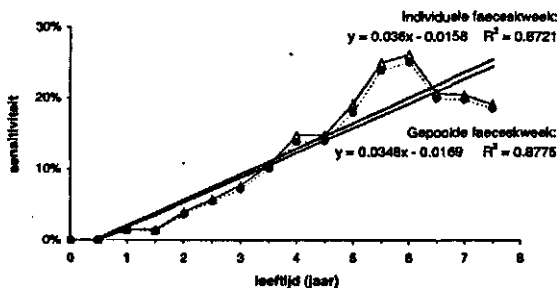
- 1) het huidige certificeringsonderzoek voor het behalen van status 10 te vervangen door schema F<sub>1</sub>T<sub>3</sub>, waarbij bedrijven met de status 'deelnemer preventie' geen onderzoek uitvoeren voor het behalen van status 8, en met een interval van twee jaar een viertal koppelonderzoeken, bestaande uit een gepoolde faecesweek van alle runderen  $\geq 2$  jaar, uitvoeren voor het behalen van achtereenvolgens status 7, 8, 9 en 10;
- 2) het huidige onderzoek voor de monitoring van status 10 bedrijven te vervangen door schema F<sub>1</sub>A<sub>11</sub>, waarbij met intervallen van twee jaar een koppelonderzoek wordt uitgevoerd bestaande uit een gepoolde faecesweek van alle runderen  $\geq 1$  jaar;
- 3) indien het als ongewenst zou worden beschouwd om bedrijven met status 7, 8, 9 of 10 waar bij een beperkt aantal runderen (maximaal 2 runderen of 5% van het aantal volwassen runderen op het bedrijf) een *Map* infectie is aangetoond de status 'besmet' te geven, deze bedrijven status 7 te geven.
- 4) preventieve managementmaatregelen tegen de verspreiding van *Map*, waaronder een gesloten bedrijfsvoering, te stimuleren.

## 7 DANKWOORD

De auteurs zijn prof. dr. M.C.M. de Jong, C.H.J. Kalis, dr. C. van Maanen, H.J. van Weering, en F.G. van Zijderveld zeer erkentelijk voor hun bijdrage aan dit onderzoek. Dit onderzoek werd gefinancierd door het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij, en het Productschap Zuivel.

## Appendix 1: Leeftijdsafhankelijke sensitiviteit van de faecesweek

Met het JohneSSim model werd de relatie tussen de sensitiviteit van de gepoolde en individuele faecesweek en de leeftijd van geteste runderen berekend voor veestapels die net status 10 hadden bereikt met het standaard certificeringsschema (Figuur 16). De regressielijnen voor de leeftijdsgroep 0 – 7.5 jaar zijn gebruikt als inputparameter in het  $R_0$  model, om de twee modellen zoveel mogelijk op elkaar af te stemmen. Indien de gepoolde faecesweek werd geconfirmeerd met de individuele faecesweek, dan werd de sensitiviteit van de gecombineerde test berekend alsof de testen onafhankelijk zijn.



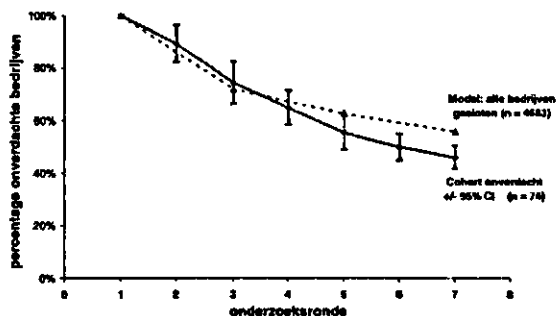
Figuur 16: Leeftijdsafhankelijkheid van de sensitiviteit van de individuele (onderbroken lijn) en gepoolde (onderbroken lijn) faecesweek volgens het JohneSSim model over een periode van 15 jaar na het bereiken van status 10 met het standaard certificeringsschema. Regressielijnen zijn berekend voor de leeftijdsgroep 0 – 7.5 jaar.

## Appendix 2: Validatie JohneSSim model

De resultaten van een modelsimulatie werden vergeleken met de resultaten van het 'Cohort Onverdacht' (projectcode GD 602.952) waarin op gesloten *Map* onverdachte melkveebedrijven alle runderen  $\geq 2$  jaar halfjaarlijks werden onderzocht met de gepoolde faecesweek. Voor de vergelijking werden de resultaten gebruikt van bedrijven in het cohort waarop bij het eerste koppelonderzoek geen *Map* infectie werd aangetoond. In de modelsimulatie werden eveneens alle runderen  $\geq 2$  jaar in gesloten melkveestapels halfjaarlijks onderzocht met de gepoolde faecesweek. Uit de met het model gesimuleerde veestapels die een afspiegeling van de Nederlandse veestapel vormen werden de veestapels geselecteerd waarop bij het eerste

onderzoek geen *Map* infectie werd aangetoond. Na elk volgend koppelonderzoek werd bepaald welke fractie van deze veestapels nog steeds testi-negatief was. Deze fractie werd vergeleken met de fractie consistent test-negatieve bedrijven in het 'Cohort Onverdacht'.

Van de 74 bedrijven in het Cohort Onverdacht waarop in de eerste onderzoeksronde geen *Map* infectie werd aangetoond, werd op 40 bedrijven in een van de volgende zes onderzoeks rondes wel een *Map* infectie aangetoond. De overige 34 bedrijven (46%) waren na 7 onderzoeks rondes nog steeds onverdacht (Figuur 17). Van de 4683 gesimuleerde veestapels waarop bij het eerste onderzoek geen *Map* infectie werd aangetoond, waren volgens het model na 7 onderzoeks rondes nog 2613 veestapels (56%) onverdacht.



Figuur 17: Vergelijking van de resultaten van het 'Cohort Onverdacht' en een simulatie met het JohneSSim model. In zowel het 'Cohort Onverdacht' als in deze simulatie met het JohneSSim model werden in melkveestapels alle runderen  $\geq 2$  jaar halfjaarlijks onderzocht met de gepoolde faeceskweek. Weergegeven zijn de onverdachte veestapels na elke onderzoeksronde als fractie van het aantal bij de eerste onderzoeksronde onverdachte veestapels ( $\pm 95\%$  betrouwbaarheidsinterval).

- Benedictus G, Verhoeff J, Schukken YH & Hesselink JW (1999). Dutch paratuberculosis programme: history, principles and development. *Proc. of the Sixth International Colloquium on Paratuberculosis*. Melbourne, Febr. 14 - 18, 1999, 9 - 21.
- Eckveld, MMR van (2000). Modelling a surveillance programme for paratuberculosis free dairy herds. *Afstudeerverslag, Wageningen Universiteit en ID-Lelystad*.
- Gezondheidsdienst voor Dieren (2000). Reglement programma begeleiding paratuberculose bij runderen. *Deventer, Gezondheidsdienst voor Dieren*.
- Groenendaal H, Jahvingh AW & Horst HS (1999). Modelstudie voorbereiding bestrijding paratuberculose. *Rapport, Landbouwwuniversiteit Wageningen*.
- Groenendaal H & Nielen M (2000). Aanvulling modelstudie voorbereiding paratuberculose. *Rapport Wageningen Universiteit*.
- Kalis CHJ, Hesselink JW, Russchen EW, Barkema HW, Colline MT & Visser IJ (1999). Factors influencing the isolation of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis from bovine fecal samples. *J Vet Diagn Invest* 11:345-51
- Kalis CHJ, Hesselink JW, Barkema HW & Collins MT (2000). Culture of strategically pooled bovine fecal samples as a method to screen herds for paratuberculosis. *J Vet Diagn Invest* 12: 547-51.
- Kalis CHJ, Collins MT, Hesselink JW, Barkema HW (2001). Factors influencing specificity of skin test and gamma-interferon test in the diagnosis of bovine paratuberculosis. *in voorbereiding*.
- Loon, D van (2001). Age-structured modelling of the dynamics of paratuberculosis, a disease with long latent period. *Afstudeerverslag Wageningen Universiteit en ID-Lelystad*.
- Maanen C van (1999) Validation report *Mycobacterium paratuberculosis* antibody detecting ELISA's. *Rapport Gezondheidsdienst voor Dieren*.
- Metz JAJ (1978) The epidemic in a closed population with all susceptibles equally vulnerable; some results for large susceptible populations and small initial infection. *Acta Biotheoretica* 27: 27-123.
- Muskens J, Barkema HW, Russchen E, van Maanen K, Schukken YH & Bakker D. (2000). Prevalence and regional distribution of paratuberculosis in dairy herds in The Netherlands. *Vet Microbiol.* 77: 253-61.
- Reinders JS (1963). Bestrijding van klinische paratuberculose bij runderen. *Proefschrift, Rijksuniversiteit Utrecht*.
- Stegeman JA en Jong MCM de (1997). Plan van aanpak bestrijding paratuberculose; voorstel van ID-DLO en Gezondheidsdienst voor Dieren. *Rapport Gezondheidsdienst voor Dieren en ID-DLO*.
- Vos A (2000). Estimation of within-herd transmission parameters of paratuberculosis in dairy herds. *Afstudeerverslag Wageningen Universiteit en ID-Lelystad*.