



RIVM rapport 250911001

**Campylobacteriose in Nederland**  
Risico's en interventiemogelijkheden

A.H. Havelaar (redactie)

2001/2002



Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en het Ministerie van Landbouw, Visserij en Natuurbeheer in het kader van project 250911, CARMA: Campylobacter Risk Management en Assessment.

## Abstract

### **Campylobacteriosis in the Netherlands: risks and intervention possibilities**

Campylobacter infections pose an important public health problem for the Netherlands. Approximately 100,000 cases of gastroenteritis occur annually as well as 60 cases of Guillain-Barré syndrome and several thousands of cases of reactive arthritis. The associated costs are expected to exceed 100 million euro per year. Animals, including farm animals, wild animals and pets, are the most important reservoirs of Campylobacter. Food products and the environment including the residential environment undergo continuous contamination from these reservoirs. The relative importance of different reservoirs and exposure pathways in the epidemiology of human campylobacteriosis is unknown. Many studies have indicated chicken meat to be an important carrier of infection, while other risk factors are the consumption of pork and beef or raw milk, direct contact with animals, foreign travel and contaminated surface water. Drinking water is not an important source of infection in the Netherlands.

Improved hygienic measures have led to a reduced prevalence of Campylobacter in broiler flocks. However, in 2000, 35% of all flocks were still contaminated and a sizeable decrease is not expected in the short term. Additional measures at later stages in the food chain are necessary, including canalisation of contaminated flocks (logistic slaughtering), decontamination of poultry meat and consumer education. There is little information on the quality of imported poultry products.

Effective prevention of campylobacteriosis in humans will require more knowledge than currently available and research needs are identified. The complex epidemiology of campylobacteriosis and the limited available knowledge make reliable predictions of the expected results of interventions difficult and call for prudence when defining policy objectives. Effective intervention will require a carefully balanced set of measures. A risk assessment model of the contamination chains is recommended to structurally integrate the available knowledge, so that the effects of interventions and the accompanying uncertainty can be quantified. Integration of these models with economic models and policy analyses will provide an optimal basis for risk management decisions.

## Voorwoord

Het CARMA (**C**ampylobacter **R**isk **M**anagement and **A**ssessment)-project is een samenwerkingsverband tussen RIVM, ID-Lelystad, LEI, Keuringsdienst van Waren en RIKILT. Dit rapport is het resultaat van bijdragen van een groot aantal auteurs, in alfabetische volgorde: R.R.Beumer, Vakgroep Levensmiddelenmicrobiologie, Wageningen Universiteit; E.de Boer, Keuringsdienst van Waren, Zutphen; M.-J. Bogaardt, LEI, Den Haag; B. Duim, ID-Lelystad; Y.T.H.P. van Duynhoven, RIVM, Bilthoven; E.G. Evers, RIVM, Bilthoven; A.H. Havelaar, RIVM, Bilthoven; P. van Horne, LEI, Den Haag; W.F. Jacobs-Reitsma, ID-Lelystad; F.M. van Leusden, RIVM, Bilthoven; D.J. Mevius, ID-Lelystad; M.J. Nauta, RIVM, Bilthoven; W. van Pelt, RIVM, Bilthoven; K.J. Poppe, LEI, Den Haag; J.F. Schijven, RIVM, Bilthoven; H.J. Stegeman, RIKILT, Wageningen; L. Verhoeff-Bakkenes, RIVM, Bilthoven; J.A. Wagenaar, ID-Lelystad; A. de Wit, RIVM, Bilthoven; M.A.S. de Wit, RIVM, Bilthoven. Per hoofdstuk wordt verantwoording afgelegd van de individuele bijdragen. Arjen van de Giessen, Loek Stokx, André Henken en Martijn Bouwknecht leverden een belangrijke bijdrage aan de review van het rapport. Tineke Buijtendijk-Olij maakte van alle losse bijdragen een overzichtelijk en samenhangend geheel.

# Inhoud

## Samenvatting 6

## Summary 8

### 1. Inleiding 11

- 1.1 Doelstelling van het CARMA-project 11
- 1.2 Het CCFH Risk Management raamwerk 12
- 1.3 Leeswijzer 17

### 2. Campylobacter: het organisme 19

- 2.1 Microbiologische aspecten 19
  - 2.1.1 Historie 19
  - 2.1.2 Taxonomie en voorkomen species 20
  - 2.1.3 Algemene kenmerken 20
  - 2.1.4 Detectiemethoden humane en dierlijke feces 21
  - 2.1.5 Detectiemethoden levensmiddelen, water, omgeving 21
- 2.2 Fysiologie 25
  - 2.2.1 Groei en morfologie 25
  - 2.2.2 Metabolisme en mediumvereisten 26
  - 2.2.3 Atmosferische condities 26
  - 2.2.4 pH en  $a_w$  26
  - 2.2.5 Temperatuur 27
- 2.3 Inactivering 27
  - 2.3.1 Verhitting 27
  - 2.3.2 Invriezen 27
  - 2.3.3 Uitdrogen 27
  - 2.3.4 Gamma-straling 27
  - 2.3.5 Zonlicht 28
  - 2.3.6 Desinfectantia 28
  - 2.3.7  $H_2O_2$  en superoxide anionen 28
- 2.4 Pathogenese 28
  - 2.4.1 Beweeglijkheid en chemotaxis 28
  - 2.4.2 Adhesie en invasie 29
  - 2.4.3 Toxinevorming 29
  - 2.4.4 Immunrespons gastheer 30
- 2.5 Typering van *Campylobacter* 30
  - 2.5.1 Serotypering en faagtypering 31
  - 2.5.2 Genotypering 31
  - 2.5.3 Gebruik van typeringsmethoden 34
  - 2.5.4 Diersoort-specificiteit 34
- 2.6 Antibioticumresistentie in *Campylobacter* spp. 35
  - 2.6.1 Voórkomen van resistentie in Nederland 36

### 3. Epidemiologie van campylobacteriose bij de mens 41

- 3.1 Ziektebeeld bij de mens 41
  - 3.1.1 Voorkomen van complicaties bij de mens 42
  - 3.1.2 Risicogroepen 43
- 3.2 Gegevensbronnen voor Nederland 43
  - 3.2.1 Voorkomen van *Campylobacter* enteritis bij de mens 44
- 3.3 Risicofactoren, transmissieroutes, reservoirs 49

### 4. Blootstellingsroutes en interventie-mogelijkheden 55

- 4.1 Kippenvlees 55
  - 4.1.1 Besmetting op boerderij-niveau 55
  - 4.1.2 Slacht en verwerking 60
  - 4.1.3 Distributie en detailhandel 61
  - 4.1.4 Interventie 63
- 4.2 Overige voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong 66
  - 4.2.1 Besmetting grondstoffen 66
  - 4.2.2 Besmetting eindproducten 70
  - 4.2.3 Interventie 71
- 4.3 Vis, schelp- en schaaldieren 72

|                               |                                                                  |            |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.3.1                         | Oorzaken van besmetting                                          | 72         |
| 4.3.2                         | Interventiemogelijkheden                                         | 73         |
| 4.4                           | <i>Plantaardige voedingsmiddelen</i>                             | 74         |
| 4.4.1                         | Teeltfase                                                        | 74         |
| 4.4.2                         | Oogstfase                                                        | 75         |
| 4.4.3                         | Interventiemogelijkheden                                         | 77         |
| 4.5                           | <i>Bereiding van voedingsmiddelen door consument</i>             | 78         |
| 4.5.1                         | Kruisbesmetting                                                  | 78         |
| 4.5.2                         | Interventiemogelijkheden                                         | 78         |
| 4.6                           | <i>Milieu (water)</i>                                            | 80         |
| 4.6.1                         | Afvalwater                                                       | 80         |
| 4.6.2                         | Oppervlaktewater                                                 | 81         |
| 4.6.3                         | Interventiemaatregelen                                           | 89         |
| <b>5.</b>                     | <b>Risicomodellering</b>                                         | <b>93</b>  |
| 5.1                           | <i>Blootstellingsmodellering</i>                                 | 93         |
| 5.1.1                         | Conceptuele aandachtspunten                                      | 93         |
| 5.1.2                         | Modelstructuur                                                   | 98         |
| 5.2                           | <i>Reeds verricht werk aan risicomodellen voor Campylobacter</i> | 99         |
| 5.2.1                         | Campylobacter transmissieketens                                  | 107        |
| 5.3                           | <i>Effectenmodellering</i>                                       | 110        |
| 5.3.1                         | Dosis-responsmodellering                                         | 111        |
| 5.3.2                         | Ziekteelast                                                      | 114        |
| 5.4                           | <i>Benodigde gegevens</i>                                        | 116        |
| <b>6.</b>                     | <b>Beleid en opvattingen</b>                                     | <b>119</b> |
| 6.1                           | <i>Nationaal beleid</i>                                          | 119        |
| 6.1.1                         | Ministerie van Volksgezondheid                                   | 119        |
| 6.1.2                         | Ministerie van Landbouw                                          | 121        |
| 6.1.3                         | Productschappen voor Vee, Vlees en Eieren                        | 122        |
| 6.1.4                         | Aanvullend communicatief beleid                                  | 124        |
| 6.2                           | <i>Europees beleid</i>                                           | 125        |
| 6.2.1                         | Wet- en regelgeving                                              | 125        |
| 6.2.2                         | Witboek over voedselveiligheid                                   | 126        |
| 6.3                           | <i>Internationale richtlijnen en normen</i>                      | 129        |
| 6.4                           | <i>Risicoperceptie van consumenten</i>                           | 129        |
| 6.4.1                         | Percepties van consumenten in buitenland                         | 130        |
| 6.4.2                         | Percepties van consumenten in Nederland                          | 130        |
| 6.4.3                         | Opvattingen van experts als proxy voor consumenten               | 131        |
| 6.5                           | <i>Opvattingen over interventiemaatregelen</i>                   | 131        |
| 6.5.1                         | Opvattingen van consumenten                                      | 132        |
| 6.5.2                         | Opvattingen van ketenpartijen                                    | 133        |
| <b>7.</b>                     | <b>Economische aspecten van campylobacteriose</b>                | <b>137</b> |
| 7.1                           | <i>Ziekteelast van campylobacteriose</i>                         | 137        |
| 7.2                           | <i>Ziektegebonden kosten van campylobacteriose</i>               | 137        |
| 7.3                           | <i>Effectiviteit en efficiency</i>                               | 140        |
| 7.3.1                         | Afzetstructuur pluimveevlees                                     | 140        |
| 7.3.2                         | Methodiek voor economische evaluatie in de pluimveevleessector   | 141        |
| 7.4                           | <i>Kosten en baten van interventies</i>                          | 142        |
| 7.4.1                         | Kosten                                                           | 142        |
| 7.4.2                         | Baten                                                            | 143        |
| <b>8.</b>                     | <b>Onderzoeksaanbevelingen</b>                                   | <b>145</b> |
| 8.1                           | <i>Campylobacteriose bij de mens</i>                             | 145        |
| 8.2                           | <i>Transmissieroutes en risicofactoren</i>                       | 145        |
| 8.3                           | <i>Verlagen van de besmettingdruk via kippenvlees</i>            | 146        |
| 8.4                           | <i>Risicomodellering van kippenvlees</i>                         | 147        |
| 8.5                           | <i>Economische aspecten</i>                                      | 147        |
| 8.6                           | <i>Politieke en maatschappelijke factoren</i>                    | 147        |
| <b>Literatuur</b>             |                                                                  | <b>149</b> |
| <b>Bijlage 1 Verzendlijst</b> |                                                                  | <b>166</b> |

## Samenvatting

Infecties met bacteriën van het geslacht *Campylobacter* vormen een belangrijk volksgezondheidsprobleem in Nederland. Jaarlijks leiden deze infecties tot circa honderdduizend gevallen van gastroenteritis, waarvan ruim 23.000 patiënten de huisarts bezoeken en enkele tientallen overlijden. Daarnaast zijn er ongeveer zestig gevallen van het Guillain-Barré syndroom en enkele duizenden gevallen van reactieve artritis. Bij elkaar leiden deze ziektegevallen jaarlijks tot een verlies aan ruim duizend gezonde levensjaren en aanzienlijke economische schade. De omvang van de economische schade is voor Nederland nooit vastgesteld, maar bedraagt naar verwachting meer dan honderd miljoen euro per jaar. Op basis van de gegevens van medisch microbiologische laboratoria wordt geconcludeerd dat zich tussen 1996 en 1999 een lichte daling van de incidentie van met *Campylobacter* geassocieerde gastroenteritis heeft voorgedaan. Deze daling is echter in de jaren 2000 en 2001 weer gevolgd door een stijging. Hoewel de gegevens uit verschillende landen moeilijk te vergelijken zijn, lijkt het er op dat de incidentie van gastroenteritis in Nederland lager is dan in ons omringende landen. De incidentie van gastroenteritis varieert sterk naar plaats, tijd en leeftijd. De hoogste incidentie wordt gezien in de stedelijke omgeving, in de zomerperiode en bij kinderen onder vijf jaar alsmede bij jongvolwassenen (met name vrouwen). De oorzaak van deze variaties is onbekend.

De belangrijkste reservoirs van *Campylobacter* zijn te vinden in de dierenwereld, zowel (landbouw-)huisdieren als in het wild levende dieren. Vanuit deze reservoirs vindt een permanente besmetting van het voedselpakket, het milieu en de directe leefomgeving van de mens plaats. De mens kan dan ook langs vele routes in contact komen met *Campylobacter*. Nationaal en internationaal zijn verschillende methoden toegepast om het relatieve belang van verschillende blootstellingsroutes te bestuderen, waaronder patiënt-controle onderzoek, microbiologisch onderzoek van patiënten en mogelijke besmettingsbronnen, typering van isolaten van verschillende herkomst en statistische methoden. In veel onderzoeken komt kippenvlees als een belangrijke besmettingsbron naar voren, maar dit is zeker niet de enige route waarlangs de mens besmet wordt. Andere geïdentificeerde risicofactoren zijn varkens- en rundvlees, rauwe melk, direct contact met dieren, besmet oppervlaktewater en buitenlandse reizen. In Nederland speelt drinkwater geen rol van betekenis in de epidemiologie van *Campylobacter*. In kwantitatief opzicht is weinig bekend over het relatieve belang van deze risicofactoren. Een voorlopige schatting, gebaseerd op een beperkt aantal Nederlandse gegevens en extrapolatie van buitenlandse gegevens, suggereert dat kippenvlees verantwoordelijk is voor maximaal 40% van alle humane gevallen van campylobacteriose. Overige factoren die van belang lijken, zijn buitenlandse reizen (10-20%), contact met jonge honden (10-20%) en vlees van de barbecue (rond 10%). Deze schattingen zijn echter zeer onzeker.

Verwacht wordt dat maatregelen gericht op het terugdringen van de besmetting van kippenvlees een belangrijke bijdrage leveren aan het terugdringen van de incidentie van ziekte bij de mens. De besmetting van kippenvlees vindt zijn oorsprong in de primaire sector. In de laatste jaren zijn in de vleeskuikenhouderij verscherpte hygiënemaatregelen geïmplementeerd, welke samenvallen met een daling van de prevalentie van besmette koppels van 48% in 1998 naar 35% in 2000. Verdergaande hygiënemaatregelen zijn mogelijk maar zullen niet leiden tot de productie van gegarandeerd *Campylobacter*-vrije kuikens. Van andere maatregelen in de primaire sector, zoals het verlagen van de gevoeligheid van kuikens (bijvoorbeeld vaccinatie) of het bestrijden van eenmaal geïntroduceerde besmettingen is op korte termijn weinig te verwachten. Aanvullende maatregelen, verder in de keten, zijn dan ook noodzakelijk om tot een verdere reductie van de besmetting van kippenvlees met *Campylobacter* te komen. Hierbij valt met name te denken aan kanalisatie van besmette koppels (onder meer logistiek slachten), verbeterde slachthygiëne en behandeling van het eindproduct (decontaminatie, invriezen, doorstraling, milde hittebehandeling, uitdroging *et cetera*). Het overgrote deel van het in Nederland geproduceerde kippenvlees wordt geëxporteerd. Daartegenover wordt een aanzienlijk deel van het in Nederland geconsumeerde kippenvlees geïmporteerd, het voorkomen van *Campylobacter* op geïmporteerde producten is onbekend. Aanvullende importcontrole is dan ook van groot belang. Op korte termijn is het niet te verwachten dat de Nederlandse consument kippenvlees zal kunnen kopen dat vrij is van *Campylobacter*. Hierover dient goede voorlichting gegeven te worden, alsmede over de maatregelen die de consument kan nemen om de kans op ziekte te minimaliseren. Voorkómen van kruisbesmetting in de keuken is daarbij een belangrijk aandachtspunt.

Een effectieve bestrijding van campylobacteriose bij de mens vereist meer kennis en inzicht dan op dit moment beschikbaar is. Onderzoeksbehoeften liggen op het terrein van de epidemiologie van gastroenteritis en complicaties bij de mens, de mogelijkheden de besmettingsdruk via kippenvlees te verlagen, de modellering van risico's van infectie via kippenvlees en andere transmissieroutes, de kosten van campylobacteriose in Nederland, de kosten en baten van interventies alsmede politieke en maatschappelijke factoren met betrekking tot de risicoperceptie en acceptatie van interventies.

De complexiteit van de epidemiologie van campylobacteriose en de beperkte beschikbare kennis maken het moeilijk betrouwbare voorspellingen te doen over de te verwachten effecten van interventie maatregelen, en noodzaken tot voorzichtigheid bij het formuleren van beleidsdoelstellingen. Effectieve bestrijding vraagt een zorgvuldig afgewogen pakket van maatregelen. Een op risicoanalyse gebaseerde modelmatige beschrijving van de besmettingsketens wordt aanbevolen om de beschikbare kennis op een gestructureerde wijze te integreren teneinde de effecten van interventie maatregelen en de onzekerheid daarin te kwantificeren. Integratie van deze modellen met economische modellen en beleidsanalyses leveren een optimale basis voor het onderbouwen van beleidsbeslissingen.

## Summary

Campylobacter infections pose a serious public health problem for the Netherlands. Each year these infections result in approximately 100,000 cases of gastroenteritis. Of these, 23,000 cases are taken up with a general practitioner and several dozen sufferers die as a result. In addition, there are about 60 cases of Guillain-Barré syndrome and several thousands of reactive arthritis. Collectively, all the disease endpoints result in an annual loss of over a thousand healthy life years and considerable economic damage. The extent of the economic damage has never been estimated in the Netherlands, but is expected to come to more than a hundred million euro per year. Data from medical microbiological laboratories indicated a slight decrease in the incidence of Campylobacter-related gastroenteritis between 1996 and 1999. However, this decrease was followed by an increase in 2000 and 2001. Although data from different countries are difficult to compare, the incidence of gastroenteritis in the Netherlands appears to be lower than in surrounding countries. The incidence of gastroenteritis varies with place, time and age, the highest incidence being observed during the summer months in the urbanised population, in children under five and in young adults (particularly women). The reasons for this variability are unknown.

The most important reservoirs of Campylobacter are found among animals, including farm animals, wild animals and pets. Food products and the environment including the domestic environment undergo continuous contamination from these reservoirs, creating many pathways by which humans can come in contact with Campylobacter. Different research methods have been used, both nationally and internationally, to evaluate the relative importance of different exposure pathways, including case-control studies, microbiological analysis of patients and putative reservoirs, the typing of isolates of different origin, and statistical methods. Many studies have indicated poultry to be an important source of contamination, but this is by no means the only important contamination route. Other identified risk factors are the consumption of pork and beef or raw milk, direct contact with animals, contaminated surface water and foreign travel. Drinking water is not important in the epidemiology of Campylobacter in the Netherlands. Little is known about the quantitative importance of these risk factors. A preliminary estimate, based on limited Dutch data and extrapolation of international data, suggests that poultry is responsible for 40%, at the most, of all human cases of campylobacteriosis. Other important factors appear to be foreign travel (10-20%), contact with young dogs (10-20%) and barbecued meat of all kinds (around 10%). However, these estimates are highly uncertain.

Interventions aimed at reducing the contamination of poultry meat are expected to contribute significantly to a reduced incidence of illness in humans. The contamination of poultry originates in the primary production. In recent years, intensified hygienic measures have been implemented in the broiler industry, which coincide

with a reduction in the prevalence of contaminated flocks from 48% in 1998 to 35% in 2000. Further hygienic measures are possible, but will not lead to a guaranteed production of Campylobacter-free broilers. Other measures in the primary sector, which include reducing the sensitivity of animals to infection (e.g. by vaccination), or suppressing inadvertently introduced infections, cannot be expected to be very helpful in the near future. Additional measures at later stages in the food chain are necessary to further reduce the contamination of poultry meat with Campylobacter. Such measures include canalisation of contaminated flocks (e.g. logistic slaughtering), and improved slaughter hygiene and treatment of the end product (decontamination, freezing, irradiation, mild heat treatment, drying *et cetera*). The majority of the Dutch poultry meat produced is exported, and a significant portion of the domestically consumed poultry meat is imported. The occurrence of Campylobacter on imported products is unknown. Intensified checking of imported meat is therefore important. The Dutch consumer is not expected to be able to buy Campylobacter-free poultry meat in the short term. This must be clearly communicated, along with information on measures that the consumer can take to reduce the risk of illness. Prevention of cross-contamination in the kitchen is an important one.

Effective prevention of campylobacteriosis in humans requires more knowledge than currently available. Research is needed in the following fields: epidemiology of gastroenteritis and complications in humans, options to reduce the contamination of poultry meat, modelling the risks of infection by poultry meat and other exposure pathways, the costs of campylobacteriosis, the costs and benefits of interventions, and, finally, the societal and political factors in relation to risk perception and acceptance of interventions.

The complex epidemiology of campylobacteriosis and the limited available knowledge make reliable predictions of the expected results of interventions difficult and call for prudence when defining policy objectives. Effective intervention will require a carefully balanced set of measures. A risk assessment model of the contamination chains is recommended to structurally integrate the available knowledge, so that the effects of interventions and the accompanying uncertainty can be quantified. Integration of these models with economic models and policy analyses will provide an optimal basis for risk management decisions.



# 1. Inleiding

*A.H. Havelaar*

## 1.1 Doelstelling van het CARMA-project

Bacteriën van het geslacht *Campylobacter* zijn zowel in Nederland als internationaal de belangrijkste bacteriële vertegenwoordigers van gastroenteritis. Wereldwijd is er sinds het begin van de tachtiger jaren van de vorige eeuw sprake van een stijging van het aantal geregistreerde gevallen (Friedman et al. 2000a). Deels wordt deze stijging toegeschreven aan meer onderzoek met verbeterde diagnostische methoden, maar in de negentiger jaren is er waarschijnlijk sprake van een werkelijke stijging van de incidentie bij de mens. De Verenigde Staten en Nederland vormen op deze wereldwijde trend een uitzondering. In de tweede helft van de negentiger jaren werd in deze landen een (lichte) daling van de incidentie geconstateerd. In 2000 werd overigens in beide landen wederom een lichte stijging van de incidentie gevonden (R.V. Tauxe, CDC, Atlanta, USA, persoonlijke mededeling; Van Pelt and Valkenburgh 2001). De resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de rol van kippenvlees als besmettingsbron voor de mens zijn echter tegenstrijdig, en wijzen in de richting van het belang van andere besmettingsbronnen zoals andere landbouwhuisdieren (onder andere varken, rund, schaap), huisdieren, recreatiewater, rauwe groente, visproducten, *et cetera* (Van Pelt and Valkenburgh 2001). Ook zijn er aanwijzingen dat een belangrijk deel van de infecties niet in Nederland, maar in het buitenland wordt opgelopen. Voor het onderbouwen van aanvullende beleidsmaatregelen is een gedetailleerd inzicht in de epidemiologie van campylobacteriose bij de mens van groot belang. Ook is het wenselijk vooraf de te verwachten effecten van mogelijke beleidsmaatregelen in te schatten en af te wegen tegen de daaraan verbonden kosten en de acceptatie van de maatregelen door verschillende maatschappelijke groeperingen. Om aan deze informatiebehoefte te voldoen is in 2001 het CARMA (Campylobacter Risk Management and Assessment)-project van start gegaan. Dit project is een samenwerkingsverband van RIVM, ID-Lelystad, LEI, Keuringsdienst van Waren en RIKILT.

De doelstelling van het project is het adviseren over de effectiviteit en doelmatigheid van maatregelen gericht op het terugdringen van campylobacteriose in de Nederlandse bevolking. Deze doelstelling wordt vertaald in het met vertegenwoordigers van de nationale overheid doorlopen van een risk management proces, conform de definities van de Codex Alimentarius Commission on Food Hygiene (CCFH). In het meest recente concept van de CCFH (Anonymous 2001a) wordt het risk management proces onderscheiden in een aantal stappen. Onderstaand volgt een korte samenvatting van deze stappen, en de wijze waarop ze in het CARMA-project worden geïmplementeerd. Uitgangspunt hierbij is dat het risk management een verantwoordelijkheid is van het beleid, de risk assessment is de verantwoordelijkheid van de wetenschap. In

alle stadia van het risk management proces is echter wetenschappelijke ondersteuning noodzakelijk.

## 1.2 Het CCFH Risk Management raamwerk

Het raamwerk bestaat uit een aantal stappen, gegroepeerd in twee hoofdgroepen.

### 1. PRELIMINARY RISK MANAGEMENT ACTIVITIES<sup>1</sup>

#### 1.1. *Identification of risk managers*

De opdrachtgevers van het project, te weten het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (Keuringsdienst van Waren en Directie Gezondheidsbeleid) en het Ministerie van Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (Directie Voedings- en Veterinaire Aangelegenheden) dragen beleidsmatige verantwoordelijkheid voor het terugdringen van campylobacteriose in Nederland en zijn in eerste instantie de risk managers. Gedurende de looptijd van het project is het mogelijk dat andere Ministeries of belanghebbenden (bijvoorbeeld productschappen) als medeverantwoordelijk zullen worden geïdentificeerd.

#### 1.2. *Identification of a food safety issue*

In algemene termen is het probleem gedefinieerd als de noodzaak tot het nemen van aanvullende beleidsmaatregelen ter terugdringing van campylobacteriose bij de mens. Daarbij wordt in eerste instantie gedacht aan maatregelen in de kippenveesketen, maar wordt tevens de vraag gesteld in hoeverre maatregelen ten aanzien van andere besmettingsbronnen noodzakelijk zijn. Ten aanzien van alle maatregelen is de vraag wat de kosten zijn, wat de te verwachten effecten zijn en welke andere (maatschappelijke en politieke) factoren van belang zijn bij het nemen van beleidsmatige beslissingen.

#### 1.3. *Risk profile*

Een risk profile is bedoeld om een voedselveiligheidsprobleem in context te plaatsen, en zoveel mogelijk informatie te verschaffen om verdere acties te ondersteunen. Het is een eerste evaluatie van het probleem met betrekking tot de volksgezondheidsaspecten, de beschikbare wetenschappelijke informatie en de beschikbare interventie maatregelen. Binnen het CARMA-project is, gezien de complexiteit van het probleem, gekozen voor een uitgebreid overzicht van de huidige kennis, resulterend in het voorliggende rapport.

#### 1.4. *Defining goals*

In deze fase worden de doelstellingen van het beleid in algemene termen geformuleerd met de mogelijkheid later op geleide van de resultaten van het onderzoek te worden bijgesteld. De doelstellingen zijn gericht op volksgezondheidsaspecten, rekening houdend met waardeoordelen van het publiek, en wettelijke en economische randvoorwaarden.

Mogelijke invalshoeken zijn het terugdringen van de absolute incidentie van campylobacteriose (bijvoorbeeld met een bepaald percentage binnen een bepaalde periode), interventies gericht op het terugdringen van risico's via be-

---

<sup>1</sup> Vanwege de herkenbaarheid worden de termen in het Codex document niet vertaald.

paalde transmissieroutes of selectie van gekozen maatregelen op basis van kosten-effectiviteit. De keuzes zijn de verantwoordelijkheid van de risk managers (VWS en LNV). Het formuleren van beleidsdoelstellingen op risicobasis is een moeilijk proces, met politieke consequenties die de grenzen van het CARMA-project ver kunnen overstijgen. In dit project zal de nadruk liggen op het rationeel onderbouwen van beleidskeuzes. In verband met het verwerven van draagvlak voor de resultaten van het onderzoek en de daaruit voortvloeiende beleidsmaatregelen verdient het aanbeveling reeds in een vroeg stadium de stakeholders bij het project te betrekken. In de eerste fase van het onderzoek zal daarom een globale stakeholders analyse uitgevoerd worden, waarin wordt ingegaan op de verdeling van de verantwoordelijkheden zoals de betrokken partijen die nu zien, hoe men ze optimaal ziet, zowel ten aanzien van het nemen van initiatieven als de uitvoering daarvan middels controle en handhaving. Bovendien zal worden ingegaan op de doelstellingen die elk van de betrokken stakeholders heeft ten aanzien van de terugdringing van *Campylobacter*. Niet alleen wordt hiermee het draagvlak versterkt, ook kan gebruik worden gemaakt van de kennis van stakeholders en kan mogelijk worden aangesloten bij lopende initiatieven. Hiermee wordt geenszins de uiteindelijke verantwoordelijkheid van de beide ministeries ondergraven maar kan wel het politieke proces worden ondersteund. Op basis van de resultaten van deze fase zal in overleg met de opdrachtgevers (stuurgroep) worden besloten of en op welke wijze de stakeholders als groep verder betrokken zullen worden bij het totale onderzoek.

#### 1.5. *Risk assessment policy*

In deze fase worden de verantwoordelijkheden van de deelnemers aan het project nader afgebakend, ter bescherming van de integriteit van de risicoschatting. Hierbij wordt ook de wijze van interactie tijdens de uitvoering van de risicoschatting afgesproken. Voor zover mogelijk worden afspraken gemaakt over te hanteren aannames, het omgaan met onzekerheid en variabiliteit, de keuze van de door te rekenen scenario's. Ook worden afspraken gemaakt over de eindpunten van de risicokarakterisering, en de evaluatie van de resultaten. Hoewel in het Codex document ervan uitgegaan wordt dat de risk assessment policy vooraf wordt vastgesteld, is er bij het CARMA-project voor gekozen een stuurgroep in te stellen, die het project gedurende de gehele looptijd begeleidt. De voornaamste reden hiervoor is de relatieve onbekendheid van zowel onderzoekers als beleidsmakers met het uitvoeren van een risk assessment en beslissen op basis van de resultaten daarvan.

### 1.6. *Commissioning of microbiological risk assessment*

Op geleide van het risk profile wordt een nadere keuze gemaakt van te beschouwen reservoirs en transmissieroutes en van mogelijkheden tot interventie. Een voorlopige keuze van te evalueren interventies wordt gemaakt op geleide van het risk profile en beleidsmatige overwegingen. Dit onderdeel resulteert in een 'Statement of purpose', hier opgevat als een wederzijds geacordeerde projectbeschrijving voor de risk assessment fase, waarin ook de afspraken uit de voorgaande fasen worden vastgelegd. Op basis van het projectplan wordt de risk assessment uitgevoerd, conform de richtlijnen van CCFH (Anonymous 1999).

### 1.7. *Consideration of the process and the results of the microbiological risk assessment*

Teneinde de risk managers in staat te stellen de resultaten van de risk assessment optimaal te gebruiken, wordt een aantal eisen gesteld aan de uitvoering en presentatie daarvan. Deze hebben betrekking op het weergeven van alle aannames, het expliciet rekening houden met variabiliteit en onzekerheid, verschillende schattingen gebaseerd op verschillende bronnen of aannames, en het review proces.

### 1.8. *Regional considerations*

In internationale context geeft CCFH aan dat bij risk management decisions rekening gehouden kan worden met verschillen in prevalentie van pathogenen in de voedselketen. Binnen het CARMA-project onderstreept dit de noodzaak om aandacht te besteden aan geïmporteerde voedingsmiddelen naast de Nederlandse productie.

## 2. RISK MANAGEMENT OPTIONS ASSESSMENT

### 2.1. *Identification of available options*

Over de uiteindelijke formulering van dit onderdeel bestaat nog geen internationale overeenstemming. De algemene doelstelling van deze fase is het overwegen van alle mogelijke interventies, teneinde een optimale keuze te kunnen maken. Bij het maken van deze keuze speelt het begrip 'Appropriate Level of Protection (ALOP)' een belangrijke rol, omdat het onderdeel uitmaakt van de World Trade Agreement. Op welke basis en in welke vorm een ALOP wordt uitgedrukt is echter nog verre van duidelijk. Doelstellingen kunnen worden geformuleerd op basis van volksgezondheidsdoelstellingen (niet meer dan een aantal ziektegevallen per jaar), of in de vorm van een grens aan het voorkomen van pathogenen in de voedselketen. Deze laatste vorm is ook bekend als 'Food Safety Objective'.

### 2.2. *Selection of preferred microbiological risk management options*

Op geleide van de in de voorgaande fasen verzamelde informatie worden de voor- en nadelen van de mogelijke interventies geïnventariseerd. Hierbij spelen verschillende aspecten een rol: volksgezondheid, technische en economische haalbaarheid, kosten-effectiviteit, ALOP en draagvlak bij betrokken

actoren, sectorpartijen, overheid, controle-instanties en maatschappelijke organisaties alsmede de risicoperceptie van de consument.

### 2.3. *Final management decision*

In deze fase wordt één optie of een combinatie van opties gekozen, rekening houdend met een aantal factoren als de wenselijkheid van een preventieve benadering, haalbaarheid *et cetera*. De mogelijke maatregelen betreffen zowel normstelling, beheersmaatregelen, controle als handhavingsmaatregelen.

Met name de tweede hoofdgroep van het CCFH Risk Management raamwerk is nog volop in discussie, en er bestaat zowel nationaal als internationaal nog weinig ervaring mee. In het CARMA-project zal dan ook uitgebreid aandacht worden besteed aan de onder-bouwing van beslissingen, gebaseerd op de resultaten van een risk assessment. De algemene opzet van het CARMA-project is samengevat in Figuur 1.1.

In een voorbereidende fase (waarvan dit rapport het eindresultaat is) wordt de beschikbare informatie onderzocht en geëvalueerd op bruikbaarheid. Hierbij zijn verschillende aspecten van belang:

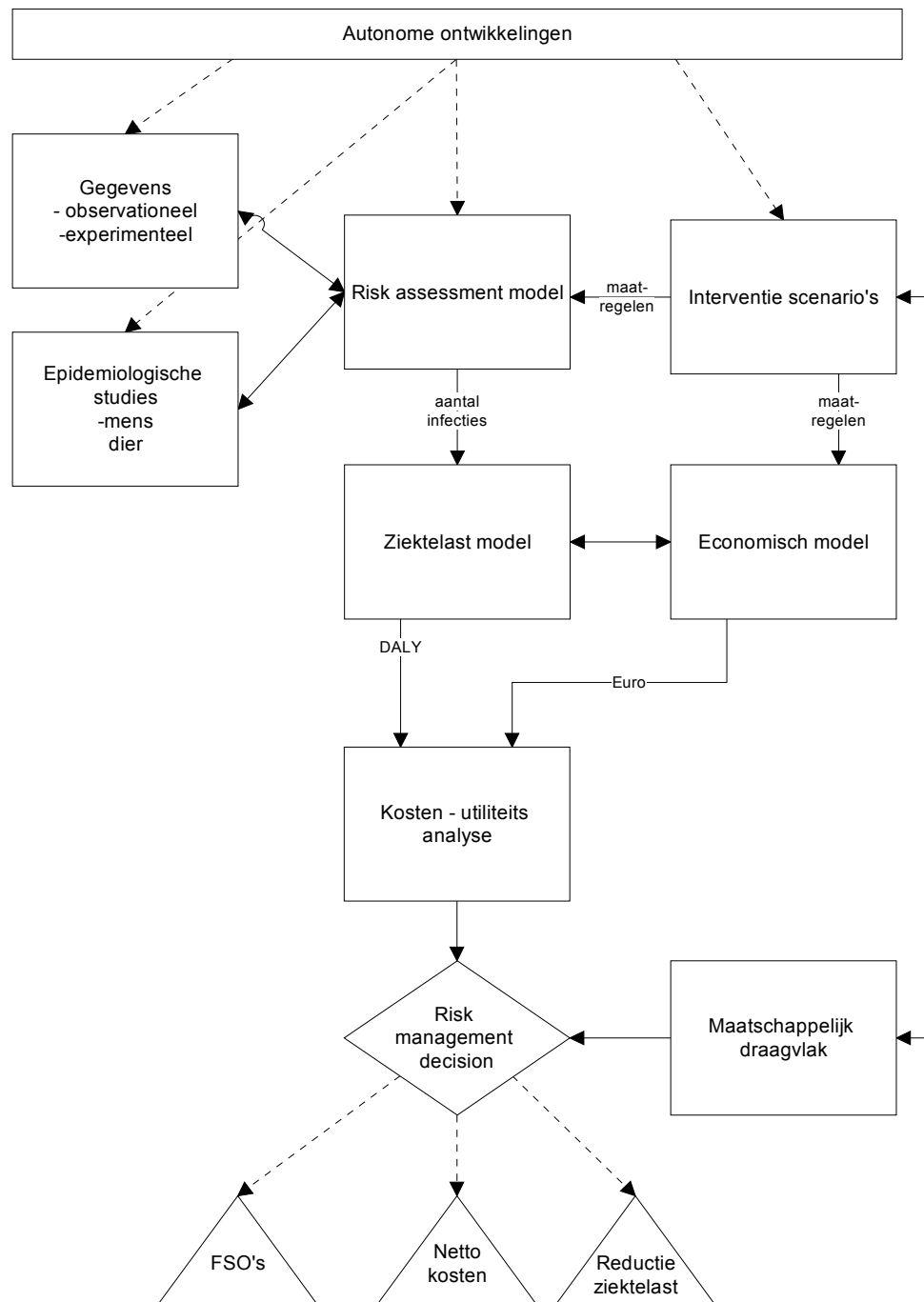
- gegevens om het relatieve belang van verschillende besmettingsroutes te schatten;
- gegevens om parameterwaarden in het risicomodel te bepalen;
- gegevens om resultaten van het risicomodel te valideren; en
- ontbrekende kennis die van belang is voor de risk assessment.

De informatie is zowel afkomstig uit epidemiologisch onderzoek bij mens en dier als uit observationeel en experimenteel microbiologisch onderzoek.

De verzamelde gegevens worden gebruikt voor de weging van het belang van verschillende besmettingsroutes in een algemeen transmissiemodel. Vervolgens wordt voor ieder van de belangrijke besmettingsroutes een risicomodel gebouwd. Dit model beschrijft de transmissie van *Campylobacter* en de effecten daarvan op de incidentie van met *Campylobacter* geassocieerde ziekte in de uitgangssituatie. De maatschappelijke effecten van ziekte worden in het ziektelastmodel uitgedrukt in een samengestelde gezondheidsmaat Disability Adjusted Life Years (DALY's) en in het economische model worden de met ziekte gepaard gaande kosten berekend. In overleg met risk managers en stakeholders worden interventiescenario's geselecteerd, en wordt nagegaan op welke wijze deze leiden tot veranderingen in de output van het risicomodel. Bij het kiezen van de scenario's wordt rekening gehouden met autonome ontwikkelingen, dat wil zeggen ontwikkelingen die in de maatschappij gaande zijn en de omvang en aard van het probleem van campylobacteriose kunnen beïnvloeden. Te denken valt aan nieuwe Nederlandse of Europese maatregelen, veranderingen in de productieketen, een andere voedselkeuze door de consument *et cetera*. Dergelijke ontwikkelingen kunnen een effect hebben op de gebruikte gegevens, op de structuur van het risicomodel en op de keuze van interventiemaatregelen.

Reductie van ziekte leidt tot reductie van de ziektelast en van de daarmee gepaard gaande kosten. Daarnaast worden de kosten van de interventies berekend. Al deze gegevens vormen de basis voor de kosten-utiliteit analyse. In tegenstelling tot een kosten-baten analyse worden de immateriële effecten van ziekte niet uitgedrukt in geld, maar in een samengestelde maat voor gezondheid, zoals de DALY. Verschillen-

de interventies worden dan vergeleken op basis van hun (netto) kosten per gewonnen DALY, de kosten-utiliteits ratio. De aldus berekende effecten, kosten en de kosten-utiliteits ratio's vormen een belangrijke basis voor het nemen van beleids-beslissingen. Echter, andere maatschappelijke en politieke factoren spelen bij deze beslissing tevens een belangrijke rol. Ook deze factoren worden in kaart gebracht, en gepresenteerd in een vorm die geschikt is voor het beslisproces. Een belangrijke overweging hierbij is ook dat maatregelen met een laag draagvlak vaak met hoge kosten gepaard gaan vanwege de noodzaak tot intensieve handhaving; in omgekeerde zin zullen maatregelen met lage kosten vaak ook een hoger draagvlak hebben.



*Figuur 1.1. Algemene opzet van het CARMA-project.*

## 1.3 Leeswijzer

In dit rapport (het Risk Profile) worden ter voorbereiding op de analyses en de verdere besluitvorming de gegevens betreffende campylobacteriose in Nederland samengevat. In Hoofdstuk 2 wordt een algemene beschrijving gegeven van de bacteriën in het geslacht *Campylobacter*, en aan de meest recente kennis met betrekking tot de fysiologie, de pathogenese, genetische aspecten, diagnostiek, typering en resistentie tegen antimicrobiële middelen. In Hoofdstuk 3 worden de epidemiologische gegevens betreffende campylobacteriose bij de mens samengevat. Daarbij wordt aandacht besteed aan de resultaten van recent surveillance onderzoek naar de incidentie en veroorzakers van gastroenteritis, naar het optreden van complicaties, en aan de informatie die verschillende gegevensbronnen (patiënt-controle onderzoek, typering, resistentiepeiling) bieden over de oorzaken van campylobacteriose bij de mens. In Hoofdstuk 4 wordt uitgebreid ingegaan op het voorkomen van *Campylobacter* in mogelijke reservoirs voor besmetting van de mens. Hierbij worden zoveel mogelijk kwantitatieve gegevens uit Nederlands onderzoek samengevat, waar nodig aangevuld met voor Nederland relevante gegevens uit internationaal onderzoek. Ook worden in Hoofdstuk 4 de mogelijke interventiemaatregelen beschreven, per relevant geachte transmissieroute. Deze gegevens vormen de basis voor toekomstige keuzes van beleidsscenario's. In Hoofdstuk 5 wordt een overzicht gegeven van de stand van zaken ten aanzien van risicomodellering, zowel de stand van zaken ten aanzien van de algemene aanpak als de nationale en internationale ontwikkelingen ten aanzien van modellering van de transmissie van *Campylobacter* naar de mens. In Hoofdstuk 6 worden het overheidsbeleid ten aanzien van (de bestrijding van) campylobacteriose beschreven alsmede de opvattingen van verschillende maatschappelijke groeperingen ten opzichte van het probleem, en ten opzichte van mogelijke oplossingsrichtingen. In Hoofdstuk 7 worden de economische aspecten beschreven: hoe kunnen de kosten (in economische zin en als ziektelast) die samenhangen met campylobacteriose worden geanalyseerd, hoe kunnen de kosten en baten van beleidsmaatregelen worden beschreven en hoe wordt rekening gehouden met de effectiviteit van deze maatregelen? Het rapport wordt afgerond (Hoofdstuk 8) met aanbevelingen voor noodzakelijk observationeel en experimenteel onderzoek, teneinde de nauwkeurigheid van de risicoschattingen te vergroten, en daarmee het inzicht in de te verwachten effecten van beleidsmaatregelen.



## 2. Campylobacter: het organisme

*J.A. Wagenaar, W.F. Jacobs-Reitsma, L. Verhoeff-Bakkenes, D.J. Mevius, B. Duim*

### 2.1 Microbiologische aspecten

#### 2.1.1 Historie

De eerste beschrijving van *Campylobacter* dateert van 1886 toen Theodor Escherich de aanwezigheid van vibrio's waarnam in de dikke darm van een kind dat gestorven was aan een darmaandoening (Escherich 1886). Hij was toen niet in staat de bacterie te kweken. McFadyean en Stockman waren in 1913 de eersten die kweek van *Campylobacter* beschreven (McFadyean and Stockman 1913). De isolatie vond plaats uit de uterus van een schaap en de maaginhoud van de verworpen vrucht. Ook zij beschreven het als een 'vibrio'. Waarschijnlijk was dit de eerste beschrijving van *Campylobacter fetus*, nu bekend als veroorzaker van abortus bij het schaap. Smith en Taylor gaven in 1919 voor het eerst een naam aan een nu als *Campylobacter* bekende bacterie: *Vibrio fetus* die ze beschreven als veroorzaker van abortus bij het rund (Smith and Taylor 1919).

Verband met diarree werd voor het eerst gelegd bij klinische gevallen bij het rund. Uit delen van het jejunum isoleerde men een bacterie die gelijkenis vertoonde met *V. fetus*. Op grond van antigene verschillen werd echter hieraan de naam *Vibrio jejuni* gegeven (Jones et al. 1931). Uit diarreegevallen bij het varken isoleerde men vibrio's die *Vibrio coli* genoemd werden (Doyle 1944). De eerste beschrijving van humane diarree ten gevolge van *Campylobacter* dateert uit 1938. In de VS werd een explosie beschreven die in verband werd gebracht met de consumptie van melk. Ruim 300 personen kregen klinische problemen. Men was toen niet in staat uit feces op vaste media te kweken, maar bij een aantal patiënten werd *V. jejuni* aangetroffen in bloedkweken (Levy 1946).

De eerste isolaties van 'related vibrio's' uit feces van humane diarreegevallen werden verricht door Butzler et al. (1973) en Dekeyser et al. (1972). Deze isolaties vonden plaats met behulp van de filtermethode omdat selectieve media nog niet beschikbaar waren. De echte doorbraak volgde echter pas in 1977 met de publicatie van Skirrow: *Campylobacter*, a 'new' disease. In deze publicatie werd het eerste selectieve medium beschreven, dat geschikt was voor direct uitplaten van feces zonder voorbereidingen. Daarmee werd het mogelijk om ook binnen routinelaboratoria *Campylobacter* uit feces te isoleren en werd vervolgens de grote betekenis van *Campylobacter* als veroorzaker van diarree bij de mens pas echt duidelijk. Skirrow beschrijft in het genoemde artikel ook de al veel eerder gedane suggestie van King dat kippen de belangrijkste bron van infectie zouden kunnen zijn. Skirrow's eigen eerste resultaten laten zien dat pluimvee inderdaad drager kan zijn van *Campylobacter* en de resultaten

wijzen op de mogelijkheid dat de infectie via het voedsel wordt overgedragen (Skirrow 1977).

Begin jaren '80 werd duidelijk dat *Campylobacter* niet alleen de oorzaak kon zijn van diarree bij de mens, maar dat er ook een associatie was met het Guillain-Barré syndroom (GBS), een neurologische aandoening (Nachamkin et al. 2000). Daarnaast is *Campylobacter*, evenals andere darmpathogene bacteriën, bekend als veroorzaker van reactieve artritis. Incidenteel treden andere complicaties op (Skirrow and Blaser 2000).

### 2.1.2 Taxonomie en voorkomen species

Bij de eerste beschrijvingen van *Campylobacter* werd de naam *Vibrio* gebruikt. In 1963 werd *Campylobacter* als officiële naam ingevoerd (Sebald and Veron 1963). Op dit moment omvat het genus *Campylobacter* 16 species (Logan et al. 2000; Vandamme 2000; Lawson et al. 2001). Van oorsprong worden *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, en meer recent *C. upsaliensis* en *C. helveticus* ook wel de zogenaamde 'thermofiele *Campylobacter*' genoemd. Strikt genomen zouden ook *Campylobacter hyointestinalis*, *Campylobacter mucosalis* en *Campylobacter sputorum* hiertoe moeten worden gerekend, omdat ook deze species in staat zijn om bij 42 °C te groeien.

Als veroorzaker van diarree bij de mens is *C. jejuni* subsp. *jejuni* (in het vervolg *C. jejuni*) veruit de belangrijkste *Campylobacter*. *C. coli* is tweede in belang. *C. lari*, een species dat geassocieerd wordt met onder andere watervogels, is zelden gerelateerd aan infecties bij de mens. In dergelijke gevallen is de infectie meestal te wijten aan de consumptie van vis of schelpdieren die besmet geraakt zijn door fecale besmetting afkomstig van meeuwen (Jones et al. 2001). *C. upsaliensis* wordt nagenoeg alleen bij kinderen beschreven als veroorzaker van diarree. Dit species wordt geassocieerd met besmetting van de hond. *C. helveticus* wordt voornamelijk beschreven in associatie met de kat. De overige species spelen in Westerse landen geen rol van betekenis als ziekteverwekker bij de mens.

In dit risk-profiel wordt de nadruk gelegd op *C. jejuni* en *C. coli* hoewel in beschrijvingen soms ook andere (thermofiele) *Campylobacter* soorten voorkomen.

### 2.1.3 Algemene kenmerken

*Campylobacters* zijn Gram-negatieve, oxidase-positieve, spiraalvormige bacteriën van 0,2 – 0,8 µm breed en 0,5 – 5 µm lang. Ze bezitten een polaire flagel, resulterend in zeer karakteristieke kurkentrekkerachtige bewegingen. Verouderende cultures gaan geleidelijk over van deze beweeglijke spiralen in uiteindelijk onbeweeglijke coccoïde vormen. *Campylobacters* zijn micro-aërofiel, en kunnen alleen groeien bij een verlaagde zuurstofspanning van 3-5% en een verhoogde CO<sub>2</sub>-spanning van 3-15%.

Voor de thermofiele *Campylobacter* ligt de optimale groeitemperatuur tussen de 37°C en 42 °C. In het algemeen groeit *Campylobacter* niet boven de 45 °C en niet onder de 30 °C. Overleving is echter wel mogelijk en is langer bij koelkast- dan bij kamertemperatuur. Belangrijk daarbij is de directe omgeving waarin de bacteriën zich bevinden. *Campylobacter* is namelijk ook zeer gevoelig voor uitdroging en voor invloeden van lucht (zuurstof-radicalen) en licht.

Onderscheid tussen verschillende species kan gemaakt worden op grond van biochemie (fenotypisch). Echter, biochemisch zijn er slechts weinig testen bruikbaar en *Campylobacter* groeit langzaam waardoor deze testen niet altijd betrouwbaar te interpreteren zijn en onderscheid tussen species soms niet duidelijk is. De laatste tijd wordt steeds meer gebruik gemaakt van testen die onderscheid maken op basis van eiwitprofielen, vetzuuranalyse en DNA/RNA (zie Hoofdstuk 2.4). Binnen een species kan nog onderscheid worden gemaakt met behulp van fenotypische testen als serotypering of faagtypering of met de recentere genotypische testen zoals PFGE, Fla-typering, RAPD, AFLP of MLST (zie ook Hoofdstuk 2.4).

#### **2.1.4 Detectiemethoden humane en dierlijke feces**

De geschiedenis van de ontwikkeling van de verschillende media voor *Campylobacter* is uitgebreid beschreven door Corry et al. (1995). Momenteel wordt gewerkt aan een 'update' van dit overzicht (Corry and Atabay 2001).

Bij de eerste methoden voor isolatie van *Campylobacter* vanuit humane feces werd gebruik gemaakt van membraanfiltratie. Door hun beweeglijkheid en relatief kleine omvang is *Campylobacter* wel, maar de meeste andere bacteriën niet, in staat om een 0,45 – 0,65 µ filter te passeren en daarna uit te groeien op de onderliggende voedingsbodem (Dekeyser et al. 1972). De doorbraak in *Campylobacter* isolatie kwam echter in 1977 met de publicatie van Skirrow, waarin het eerste selectieve medium beschreven werd. Skirrow agar werd daarmee de eerste in een reeks media die in de jaren daarna werden ontwikkeld voor de isolatie van *Campylobacter* uit fecesmonsters. Skirrow agar wordt nog steeds gebruikt, maar in Nederland wordt momenteel het meest gebruik gemaakt van mCCDA (modified Charcoal Cefoperazone Deoxycholate Agar) (Bolton et al. 1984b; Hutchinson and Bolton 1984) als selectief medium voor isolatie van *Campylobacter* uit humaan monstermateriaal. Bij isolatie worden de species *C. jejuni* en *C. coli* meestal als één groep beschouwd omdat er geen selectieve media zijn die specifiek zijn voor één van beide species.

Isolatie van *Campylobacter* uit dierlijk materiaal verloopt zoals de isolatie vanuit humane feces. Voor sommige diersoorten, zoals runderen en schapen, wordt naast directe uitstrijk ook een ophoping ingezet, om de isolatiekansen te vergroten. Voor mestmateriaal afkomstig van pluimvee of varkens is dat minder noodzakelijk omdat daarin doorgaans vrij hoge aantallen *Campylobacter* aanwezig zijn. Het CAT medium (Aspinall et al. 1993) is speciaal geschikt voor isolatie van *C. upsaliensis*, een species dat vooral geassocieerd is met honden.

#### **2.1.5 Detectiemethoden levensmiddelen, water, omgeving**

De selectieve voedingsbodems werden in eerste instantie ontwikkeld voor isolatie van *Campylobacter* uit humane feces. Dit was ook de basis voor de ontwikkeling van methoden voor de isolatie vanuit levensmiddelen, water, en omgevingsmonsters als grond en lucht.

In dit type monstermateriaal is echter meestal sprake van veel lagere aantallen cellen dan in feces. Bovendien zijn de cellen mogelijk subletaal beschadigd door bijvoorbeeld invriezen, zodat bijna altijd een (selectieve) ophoping vereist is, voorafgaand

aan de isolatie op een vast medium. Ook deze ophopingsmedia, veelal afgeleid van de vaste voedingsbodems, zijn in de loop der jaren steeds verder ontwikkeld. Bepaalde anti-microbiële agentia in deze selectieve media, zoals cephalothin, colistin en polymyxine B, kunnen echter ook *Campylobacter* remmen.

Bij watermonsters wordt naast ophopen van monstermateriaal ook wel filtratie toegepast om de concentratie van het aantal cellen in een monster te vergroten. Een bepaalde hoeveelheid water wordt daarbij door een 0,2 µ filter getrokken, eventueel voorafgegaan door een grovere filtratie, waarna de filters in het geheel worden opgehoopt in vloeibaar medium. Een dergelijk filter direct op selectieve plaat bebroeden geeft minder goede resultaten vanwege de sterke neiging van *Campylobacter* tot zwerming en vanwege overgroei met stoorflora.

Naast filtratie wordt ook centrifugeren, zoals bijvoorbeeld van spoelvroeststof van vleeskuikenkarkassen, wel toegepast om de celconcentratie in monstermateriaal te vergroten.

De isolatiemethoden voor *Campylobacter* vanuit levensmiddelen, water en omgeving zijn dus meestal kwalitatief, dat wil zeggen gebaseerd op aantonen van aan- dan wel afwezigheid. Door de opkomst van risicoanalyse studies is er echter steeds meer vraag naar kwantitatieve gegevens. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van de MWA (Meest Waarschijnlijke Aantal)-methode. Met name voor water wordt dit al wel toegepast. Daarnaast bestaat de mogelijkheid van een directe telling door uitplaten van (een decimale verdunning van) monstermateriaal op een selectieve voedingsbodem. De detectiegrens voor direct tellen is bij gebruik van standaard materialen en methoden 100 kve per gram vast monstermateriaal. Misschien met uitzondering van kippenvleesproducten zullen de meeste levensmiddelen echter onder deze detectiegrens zitten, zodat teruggeregpen moet worden op een (bewerkelijker) MWA-methode en ophopingen. De theoretische detectiegrens voor een ophoping is 1 kve per ingezette hoeveelheid monstermateriaal.

Een directe telling op een selectief medium kan toch nog worden bemoeilijkt door de aanwezigheid van stoorflora, terwijl *Campylobacter* op deze platen niet altijd gemakkelijk als zodanig herkend worden. Er zijn nog geen commerciële chromogene media voor *Campylobacter* beschikbaar, waarbij via biochemische kenmerken en/of het uiterlijk van de kolonies duidelijk herkenbaar onderscheid te maken valt. Campy-Line agar (Line 1999) is hiertoe wel een eerste aanzet.

### ***Temperatuur en tijd***

De optimale groeitemperatuur van de thermofiele *Campylobacter* ligt tussen de 37 °C en 42 °C, waarbij er in de praktijk bij 41,5 °C, 42 °C of zelfs 43 °C voorgeschreven en bebroed wordt. Vergelijkingen wijzen uit dat mogelijk zowel bij 37 °C als bij 42 °C een enkele stam minder goed of niet zal groeien. Een temperatuur van 37 °C wordt evenwel beschouwd als meer optimaal dan 42 °C. Voordeel van bebroeden bij 42 °C is dat het tevens als selectiemiddel voor de thermofiele *Campylobacter* gebruikt kan worden en dan ook vaak veel minder last geeft met stoorflora. Bebroeden bij 37 °C is noodzakelijk wanneer men geïnteresseerd is in isolatie van andere dan de thermofiele *Campylobacter*.

Vaste voedingsbodems, waarbij monstermateriaal zonder voorophoping is opgebracht, moeten 'volgens voorschrift' meestal 48 uur worden bebroed. Toch kan er vaak na 24 uur ook al worden afgelezen. Bij heel verse blindedarmmest van vleeskuikens is dat zelfs makkelijker, omdat daar de overgroei van stoorflora met de tijd verergert.

Negatieve platen zet men na een voorlopige aflezing op dag 1 gewoon nog een dag terug (NB: zo kort mogelijk onderbreken van de microaerobe bebroeding!) Met name voor de niet-jejuni/coli species kan het de opbrengst nog vergroten door tot minimaal 5 dagen te blijven bebroeden. Voor de gangbare *Campylobacter* zal dit echter maar zeer sporadisch nog extra positieve monsters opleveren.

Ook voor het ophopen geldt dat de te kiezen tijd-temperatuur combinatie sterk afhankelijk is van de monstrematrix, de daarin aanwezige overige flora en het aantal en de conditie van de *Campylobacter* zelf. Monstermateriaal waarin veel last van stoorflora wordt verwacht (kippenproduct) moet bij voorkeur na 24 uur bij 42 °C worden overgeënt. Minder sterk besmet monstermateriaal (zwemwater), met daarin mogelijk subleetaal beschadigde *Campylobacters* kunnen beter pas na 48 uur bebroeden worden uitgeplaat.

Sommige ophopingsmethoden gaan nog uit van één (Bolton) of meer (Park en Sanders) resuscitatiestappen bij 31 °C en 37 °C voordat er bij 42 °C wordt bebroed. Ook de platen waarop na de selectieve ophoping is uitgestreken worden doorgaans volgens voorschrift 48 uur bebroed, maar juist in deze omstandigheden is aflezen na 24 uur meestal al goed mogelijk. Voordeel van aflezen na 24 uur is niet alleen de tijd-winst in het verkrijgen van een uitslag, maar ook dat het gekweekte materiaal goed vers is en daardoor microscopisch makkelijker te beoordelen op karakteristieke beweeglijkheid en vorm, en makkelijker is door te kweken voor eventuele verdere typering.

### **Bevestiging**

Bij de bevestiging beperkt men zich vaak tot identificatie van de totale groep van thermofiele *Campylobacter* (zie Tabel 2.1). De microscopische beoordeling van de morfologie is hierbij essentieel. Tevens wordt de groei bij 25 °C bepaald, een oxidase-test ingezet en wordt een strijk/steek-enting op/in Triple Sugar Iron agar uitgevoerd.

*Tabel 2.1. Bevestiging van thermofiele Campylobacter (naar ISO-10272).*

| Morfologie      | Gebogen of spiraalvormige staafjes              |
|-----------------|-------------------------------------------------|
| Beweeglijkheid  | Karakteristieke kurkentrekkerachtige bewegingen |
| Groei bij 25 °C | -                                               |
| Oxidase         | +                                               |
| Glucose         | -                                               |
| Lactose         | -                                               |
| Sucrose         | -                                               |
| Gas             | -                                               |

Met enkele additionele testen wordt de species bepaald (zie Tabel 2.2).

Tabel 2.2. Identificatie van thermofiele *Campylobacter* species (naar ISO-10272, Anonymous 1995).

| Bepalingen                                              | <i>C. jejuni</i> | <i>C. coli</i> | <i>C. lari</i> <sup>#</sup> | <i>C. upsaliensis</i> |
|---------------------------------------------------------|------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------|
| Hippuraat-hydrolyse                                     | +                | -              | -                           | -                     |
| Katalase                                                | +                | +              | +                           | - of zwak +           |
| Indoxylacetaat-hydrolyse                                | +                | +              | -                           | +                     |
| Gevoeligheid voor cephalothin                           | R                | R              | R                           | S                     |
| Gevoeligheid voor nalidixinezuur*                       | S                | S              | R                           | S                     |
| + = positief; - = negatief; S = gevoelig; R = resistent |                  |                |                             |                       |

<sup>#</sup> Klassieke *C. lari*.

\* Bij de interpretatie van de data moet rekening worden gehouden met de recente opkomst van quinolonen-resistente (en daarmee ook nalidixinezuur-resistente) *Campylobacter* stammen.

### Snelle detectie

In sommige gevallen, bijvoorbeeld wanneer men logistiek wil slachten, is een snellere detectie van *Campylobacter* noodzakelijk dan bij de kweekmethode wordt gerealiseerd. Recent zijn enkele detectiesystemen voor *Campylobacter* ontwikkeld waarbij het resultaat binnen 1-2 dagen bekend is. Voorbeelden hiervan zijn de enzyme immunoassays EiaFoss (Foss Electric, Denemarken), Vidas (bioMérieux, Frankrijk) en ProspectT (Alexon Trend, USA) en detectie met behulp van de PCR-methode. Deze detectiesystemen worden momenteel geëvalueerd en de eerste resultaten zijn hoopgevend (Borck et al. 2001, Wagenaar et al. 2001a).

### Gestandaardiseerde methoden voor *Campylobacter* isolatie

Internationaal gezien zijn er verschillende gestandaardiseerde methoden in gebruik, waarvan een overzicht wordt gegeven in Tabel 2.3.

Tabel 2.3. Gestandaardiseerde methoden voor het aantonen van *Campylobacter* in levensmiddelen (naar Post 1996).

| Land              | Instantie                                                                                                                                               | Ophopingsmedia                                           | Isolatiemedia                                                                        |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Australië         | Standards Australia Committee<br>FT/4<br>Food Microbiology                                                                                              | Preston broth                                            | Preston agar<br>Skirrow agar                                                         |
| USA/Canada        | FDA/BAM 2001                                                                                                                                            | Bolton broth                                             | Abeyta-Hunt-Bark agar<br>mCCDA                                                       |
| Frankrijk         | AFNOR: general guidance for<br>detection thermofilic <i>Campylobacter</i> .<br>Norme Francaise ISO 10272                                                | Preston broth<br>Park & Sanders broth                    | Karmali agar<br>Skirrow agar<br>mCCDA<br>Preston agar                                |
| UK                | MAFF/DoH Steering group on the<br>Microbiological Safety of Foods                                                                                       | Park & Sanders broth<br>Exeter broth                     | mCCDA<br>Exeter agar                                                                 |
| UK/internationaal | BS 6763; ISO-10272<br>Methods for microbiological<br>examination of food and animal<br>feeding stuffs. Detection of<br>thermofilic <i>Campylobacter</i> | Preston broth<br>Park & Sanders broth (injured<br>cells) | Karmali agar<br>Skirrow agar of mCCDA<br>of Preston agar of Butzler<br>(Virion) agar |
| Nordic countries  | UDC 579.84:579.67<br>2nd ed. 1990<br>Nordic Committee on Food<br>Analysis                                                                               | Preston broth                                            | Preston agar<br>mCCDA                                                                |

De belangrijkste Amerikaanse standaard (Bacteriological Analytical Manual van de FDA), met zeer uitgebreide omschrijvingen voor onderzoek van uiteenlopende levensmiddelen, is ook te raadplegen via: [www.cfsan.fda.gov/~ebam/bam-7.html](http://www.cfsan.fda.gov/~ebam/bam-7.html). Er is een Nederlandse Norm (NEN) voor detectie van *Campylobacter* in water. Momenteel wordt er ook gewerkt aan een internationale ISO norm voor *Campylobacter* in water.

De reeds bestaande ISO 10272 voor detectie van *Campylobacter* in levensmiddelen en diervoeder is momenteel onder revisie (Jacobs-Reitsma and De Boer 2001). Belangrijkste voorstellen tot wijziging betreffen het opsplitsen in een deel detectie en een deel telling, het vervangen van de Park en Sanders ophopingsmethode door de Bolton ophopingsmethode, en de voorkeur voor mCCDA als verplicht medium in plaats van Karmali agar.

Voor gebruik binnen het Plan van Aanpak Salmonella en *Campylobacter* in de vleeskuikenhouderij (tegenwoordig: Actieplan 2000+), zoals in 1997 opgestart door het Productschap voor Vee, Vlees en Eieren, is een Branchemethode voor detectie van *Campylobacter* in blindedarmmest en eindproduct (borstvel, filet) vastgesteld. Blindedarmmest wordt direct uitgestreken op mCCDA platen en afgelezen na 24–48 uur micro-aëroob bebroeden bij 42 °C. Vijfentwintig gram eindproduct wordt opgehoopt in 225 ml CCDB ophopingsbouillon en na 24 uur bebroeden overgeënt op mCCDA.

De Keuringsdienst van Waren hanteert voor het onderzoek van kippenproducten uit de detailhandel eveneens de ophopingsmethode in CCDB en vervolgens uitplaten op mCCDA, maar gaat uit van 1 ml van de initiële verdunning in 9 ml ophopingsmedium.

## 2.2 Fysiologie

### 2.2.1 Groei en morfologie

In delende cultures zijn *Campylobacters* kleine (0,5 - 0,8 µm lang en 0,2 - 0,5 µm breed) spiraalvormige gram-negatieve bacteriën met taps toelopende uiteinden (Griffiths and Park 1990). De meeste *Campylobacter* soorten bezitten een enkel polair flagel, maar sommige species hebben een flagel aan beide polen. De flagellen in combinatie met de spiraalvorm zorgen voor een hoge beweeglijkheid met behulp van 'kurkentrekker-achtige' bewegingen (Griffiths and Park 1990; Ketley 1995). Onder minder gunstige omstandigheden transformeren *Campylobacters* tot coccoïde cellen (Rollins and Colwell 1986). Deze verandering correleert met een afname in kweekbaarheid (met de huidige detectiemethoden), terwijl diverse enzymen actief blijven (Ketley 1995; Koenraad et al. 1997; Mansfield and Abner 2000). De niet-kweekbare vorm is waarschijnlijk een degeneratieve vorm, welke sneller ontstaat bij hogere temperatuur (Koenraad et al. 1997). Het bleek niet mogelijk om kuikens en muizen met de niet-kweekbare vorm te infecteren (Beumer et al. 1992; Medema et al. 1992; Fearnley et al. 1996; Van de Giessen et al. 1996b).

Andere studies beschrijven echter dat de 'viable-non-culturable' cellen wel infectieus kunnen zijn in proefdiermodellen. De vraag is echter of het in deze studies inderdaad de 'viable-non-culturable' cellen waren die infectie veroorzaakten, of dat er toch nog een miniem aantal kweekbare cellen aanwezig was (Jones et al. 1991; Stern et al. 1994; Cappelier et al. 1999a; 1999b; Talibart et al. 2000). Voor de risicoschatting van *Campylobacter* wordt de aanname gemaakt dat het 'viable-non-culturable' stadium niet infectieus is voor mens en dier.

### 2.2.2 Metabolisme en mediumvereisten

*Campylobacter* kent een micro-aëroob metabolisme. Ze beschikken over een complete citroenzuurcyclus en hebben een elektronen transportketen, met zuurstof als terminale elektronenacceptor (Griffiths and Park 1990; Hazeleger et al. 1998; Kelly 2001).

Koolhydraten worden niet gemetaboliseerd, niet oxidatief en niet fermentatief.

Aminozuren dienen als koolstof- en energiebron (Mansfield and Abner 2000).

Sommige *Campylobacter* soorten (bijvoorbeeld *C. fetus*) kunnen groeien onder anaërobe omstandigheden met behulp van formiaat en fumaraat, *C. jejuni* kan echter niet groeien onder anaërobe condities, ook niet in de aanwezigheid van alternatieve elektronenacceptoren (Veron et al. 1981; Sellars et al. 2001). Wel spelen alternatieve elektronenacceptoren als nitraat, fumaraat, trimethylamine oxide (TMAO) of dimethyl sulfoxide (DMSO), een belangrijke rol bij de groei van *C. jejuni* onder zuurstof-limiterende condities (Sellars et al. 2001).

*Campylobacter* heeft een complex medium nodig om te kunnen groeien. Verschillende auteurs hebben de voor groei vereiste aminozuren en groeifactoren onderzocht. De resultaten blijken echter zeer stamafhankelijk.

*Campylobacter* is zeer gevoelig voor superoxide radicalen en waterstofperoxide, hoewel er geen gebrek is aan superoxide-dismutase en katalase (Park et al. 1991). Aan *Campylobacter* media worden vaak bloedderivaten, actief kool of natriumpyruvaat toegevoegd, componenten die ophoping van (fotochemisch) gevormde zuurstofderivaten voorkomen, waardoor de oxidatieve schade verminderd wordt (Bolton et al. 1984a; Kelly 2001).

### 2.2.3 Atmosferische condities

*Campylobacter* groeit slechts onder micro-aërobe condities met een verhoogd CO<sub>2</sub>-gehalte (3-15% O<sub>2</sub>, 3-10% CO<sub>2</sub>, 85% N<sub>2</sub>) (On 1996; Altekruze et al. 1999).

De zuurstoftolerantie is afhankelijk van species en stam. Enkele species kunnen ook aëroob of anaëroob groeien (Griffiths and Park 1990; Holt et al. 1994).

### 2.2.4 pH en a<sub>w</sub>

*Campylobacter* is gevoelig voor pH-waardes lager dan 5, en voor organische zuren (Altekruze et al. 1999). *Campylobacter* kan slechts groeien bij een wateractiviteit (A<sub>w</sub>) groter dan 0,97. *Campylobacter* is dan ook gevoelig voor NaCl-concentraties hoger dan 2% (Abram and Potter 1984; Altekruze et al. 1999). Deze gevoeligheid neemt toe bij hogere temperatuur (Lowrie et al. 1974; Svedhem et al. 1981).

### 2.2.5 Temperatuur

Thermofiele *Campylobacter* soorten groeien optimaal bij temperaturen tussen 37 °C en 42 °C (Butzler and Skirrow 1979; Griffiths and Park 1990).

Buiten het temperatuurgebied van 30 °C tot 45 °C kan *Campylobacter* niet groeien (Doyle and Roman 1981; Griffiths and Park 1990; Park et al. 1991; Grant et al. 1993; Hazeleger et al. 1998). Hazeleger et al. (1998) beschrijven een plotselinge afname in de groeisnelheid van maximaal tot nul bij een afwijking van een paar graden van de minimale of de maximale groeitemperatuur. Dit gedrag is voor de maximale groeitemperatuur gebruikelijk bij de meeste bacteriën. Voor de minimale groeitemperatuur is dit gedrag echter opmerkelijk, bij de meeste bacteriën neemt de groeisnelheid langzaam af en is een echte minimum groeitemperatuur moeilijk aan te geven. Dat *Campylobacter* niet groeit onder 30 °C zou het gevolg kunnen zijn van de afwezigheid van 'cold shock proteins' of van een verandering in de structuurenzymen bij temperaturen onder 30 °C (Hazeleger et al. 1998). Onder 30 °C kan *Campylobacter* wel overleven. De duur van overleving neemt toe bij lagere temperaturen (Rollins and Colwell 1986; Hazeleger et al. 1995; Buswell et al. 1998).

## 2.3 Inactivering

### 2.3.1 Verhitting

*Campylobacter* is hittegevoelig en wordt makkelijk gedood door pasteurisatie (Waterman 1982; Sorqvist 1989; Humphrey 1995). De decimale reductietijd bij 55 °C is ongeveer 1 minuut en de z-waarde<sup>2</sup> is 5 °C (Waterman 1982; Sorqvist 1989).

### 2.3.2 Invriezen

*Campylobacter* is gevoelig voor invriezen (Altekruse et al. 1999). Het aantal vitale *Campylobacter* gedurende invriezen neemt af in de tijd, na enkele weken invriezen worden echter op kip nog steeds vitale *Campylobacter* gevonden (Lee et al. 1998). De gevoeligheid voor invriezen blijkt ook uit het feit dat in Nederland op diepvrieskippen minder *Campylobacter* werd gevonden dan op verse kippen (Dufrenne et al. 2001).

### 2.3.3 Uitdrogen

*Campylobacter* is gevoelig voor uitdrogen, aangezien ze slechts kunnen groeien bij een wateractiviteit ( $a_w$ ) groter dan 0,97 (Abram and Potter 1984; Altekruse et al. 1999). Deze gevoeligheid neemt toe bij hogere temperatuur (Lowrie et al. 1974; Svedhem et al. 1981).

### 2.3.4 Gamma-straling

De afdodingsgraad van gamma-straling is mede afhankelijk van het product. Doorstraling is minder effectief voor ingevroren producten dan voor gekoelde producten of producten bij kamertemperatuur (Radomyski et al. 1994).

---

<sup>2</sup> De z-waarde geeft aan binnen welk temperatuurinterval de decimale reductietijd met een factor 10 toe- of afneemt.

Campylobacter spp. zijn gevoeliger voor straling dan andere pathogenen, zoals Salmonella spp. en *Listeria monocytogenes*. Patterson (1995) beschrijft bij *C. jejuni* op kip een reductie van  $10 \log_{10}$  bij een stralingsdosis van 2,5 KGy.

### 2.3.5 Zonlicht

Het zou kunnen zijn dat zonlicht een significant negatief effect heeft op het overleven van Campylobacter. Dit zou deels de seizoensgebonden overleving van het organisme in oppervlaktewater kunnen verklaren. Hier zijn echter geen literatuurgegevens over bekend (Thomas et al. 1999). Naast een indirect effect van zonlicht door verhoging van de temperatuur van het water worden onder invloed van zonlicht mogelijk zuurstofradicalen gevormd, waar Campylobacter zeer gevoelig voor is, hoewel er geen gebrek is aan superoxide-dismutase en katalase (Park et al. 1991; Kelly 2001).

### 2.3.6 Desinfectantia

Campylobacter is normaal gevoelig voor desinfectantia. Desinfectantia, zoals natrium hypochloriet, *o*-phenylphenol, jodium-polyvinylpyrrolidine, alkylbenzyl dimethyl-ammonium chloride, glutaraaldehyde, formaldehyde en ethanol hebben een anti-bacteriële activiteit bij de algemeen gebruikelijke concentraties (Wang et al. 1983).

### 2.3.7 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en superoxide anionen

Campylobacter is extreem gevoelig voor H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en superoxide anionen. Deze gevoeligheid neemt nog extra toe na invriezen of mild verhitten (Humphrey 1988).

## 2.4 Pathogenese

*C. jejuni* en *C. coli* zijn de belangrijkste Campylobacter species die in staat zijn diarree te veroorzaken bij de mens. Beide species komen voor bij dieren, in het algemeen zonder daarbij ziekte te veroorzaken. De belangrijkste uitzondering hierop is *C. jejuni* die in staat is fertiliteitsproblemen te veroorzaken bij rund en schaap. Het ziektebeeld is duidelijk anders dan bij de mens. Het feit dat *C. jejuni* en *C. coli* alleen bij de mens in staat zijn ziekte te veroorzaken heeft het onderzoek naar virulentiefactoren van de bacterie geremd: er is geen goed proefdiermodel waarbij ziekte geïnduceerd kan worden.

Naast het veroorzaken van diarree bij de mens kan een infectie ook leiden tot het GBS of tot het Miller-Fisher syndroom, beide neurologische aandoeningen bij de mens. Bij Campylobacter is een aantal virulentiefactoren beschreven die de bacterie de mogelijkheid geven zich in de gastheer te handhaven en ziekte te veroorzaken. Deze virulentiefactoren zijn:

1. beweeglijkheid en chemotaxis;
2. adhesie en invasie;
3. toxinevorming; en
4. oppervlaktestructuren.

### 2.4.1 Beweeglijkheid en chemotaxis

Om zich in de darm te kunnen handhaven (zowel bij dragers als de mens!) en zich door de mucuslaag te kunnen bewegen, vertoont Campylobacter een grote beweeg-

lijkheid. De bacterie is sterk beweeglijk doordat deze één of meer flagellen bezit en een kurkentrekker-vorm heeft die ervoor zorgt dat er weinig remming is bij de voortbeweging. Het belang van de flagellen wordt aangetoond door het feit dat bacteriën zonder flagel zich veel slechter kunnen handhaven in de darm van de kip. Het blijkt mogelijk een subunit vaccin te maken van flagel-eiwit dat kolonisatie reduceert (Widders et al. 1998). Chemotaxis is het mechanisme waarbij *Campylobacter* aangetrokken of afgestoten wordt door bepaalde stoffen. Ook dit mechanisme is noodzakelijk voor kolonisatie. Dit is aangetoond met mutanten die geen chemotaxis meer vertoonden. Deze stammen waren niet meer in staat te koloniseren.

### 2.4.2 Adhesie en invasie

In weefselkweekcellen zijn veel *C. jejuni* stammen in staat op het celoppervlak te binden en de cellen binnen te dringen. Dit is beschreven voor cellijnen afkomstig van verschillende celtypen. Overigens verschilt de mate van aanhechting en invasie sterk van stam tot stam. Aanhechting zal bij het veroorzaken van ziekte bij de mens een rol spelen omdat de bacterie een nauwe interactie aan dient te gaan met de darmwand om daarbij bijvoorbeeld toxine dichtbij de gastheercel af te geven. Onduidelijk blijft in hoeverre invasie noodzakelijk is bij het veroorzaken van klinische symptomen bij de mens. Mogelijk speelt het een rol bij het ontwijken van de gastheerrespons en uiteraard bij het transloceren waarna een infectie kan leiden tot een systemische infectie. Er zijn verschillende factoren beschreven die van invloed zouden zijn op de adhesie en invasie van *Campylobacter*, onder andere de flagel, het LPS, verschillende membraaneiwitten, eiwitsynthese van de bacterie en metabole activiteiten van de gastheercel. Ook is beschreven dat adhesie en invasie van enterocyten helemaal niet belangrijk zijn in de pathogenese omdat *Campylobacter* ook goed in staat is om de mucus te koloniseren (Lee et al. 1986).

Om de invloed van diverse celstructuren op de invasie na te gaan, zijn diverse *Campylobacter* mutanten gemaakt waarbij verschillende genen uitgeschakeld zijn. Dit is gedaan voor genen betrokken bij de vorming van de flagel, LPS-synthese en de vorming van oppervlakte-eiwitten.

Naast factoren die bij de bacterie aanwezig zijn, spelen ook gastheerfactoren een rol bij aanhechting en invasie.

### 2.4.3 Toxinevorming

Hoewel er verschillende toxinen geproduceerd door *Campylobacter* zijn beschreven, is er weinig bekend over hun mechanisme en relatie tot ziekte. Toxineproductie door enteropathogenen zijn onder te verdelen in 2 klassen, afhankelijk van hun manier van interactie met de gastheercellen: enterotoxinen en cytotoxinen.

#### *Enterotoxinen*

Enterotoxinen worden gedefinieerd als uitgescheiden eiwitten met de mogelijkheid om aan een cellulaire receptor te binden, de cel binnen te dringen en het intracellulair cyclisch AMP-niveau te verhogen.

Enterotoxine-activiteit bij *Campylobacter* werd voor het eerst beschreven in 1983 en dit toxine werd *C. jejuni* toxine (CJT) genoemd. Later is gebleken dat hierbij twee

verschillende vormen onderscheiden konden worden: een hittestabiel en een hittelabiel toxine. Onduidelijk blijft of er een relatie is tussen het voorkomen van deze toxinen en het ziektebeeld dat deze stammen veroorzaken bij de mens. Mogelijk speelt hierbij een rol dat expressie van het toxine gereguleerd is waardoor het in vitro niet in alle stammen tot expressie komt.

### **Cytotoxinen**

Cytotoxinen zijn eiwitten die targetcellen doden. Er zijn verschillende cytotoxinen aangetoond in *Campylobacter*. In 1997 heeft Wassenaar (1997) de verschillende cytotoxinen geproduceerd door *Campylobacter* onderverdeeld in 6 groepen. Deze toxinen verschillen in het celtype waarbij ze het effect laten zien. Ook zijn er verschillen in gevoeligheid voor eiwitplitsende enzymen. Voor sommige toxinen is er wel enige associatie tussen toxinevorming en de klinische verschijnselen. Deze associatie is echter in veel gevallen zwak en voor sommige toxinen niet aanwezig of soms niet onderzocht.

#### **2.4.4 Immunosrespons gastheer**

Na infectie van de mens met *Campylobacter* ontstaat een specifieke immunosrespons die in staat is het optreden van klinische symptomen te voorkomen bij herinfectie. Dit speelt waarschijnlijk een rol bij mensen die regelmatig blootgesteld worden aan *Campylobacter*, zoals in ontwikkelingslanden. Hierbij treden voornamelijk bij jonge kinderen klinische symptomen op terwijl volwassenen symptoomloos besmet kunnen zijn. Het is niet duidelijk in hoeverre een effectieve immuniteit op kan treden bij personen die beroepsmatig regelmatig blootgesteld worden aan *Campylobacter*, zoals bijvoorbeeld vleeskuikenhouders en vangploegmedewerkers. Bij immuungecompromiteerde patiënten kunnen extra-intestinale infecties ontstaan.

Het optreden van het GBS na het doormaken van een *Campylobacter*-infectie, wordt waarschijnlijk veroorzaakt door immunologische mimicry tussen gesialyserde polysacchariden van de *Campylobacter* en gangliosiden. Hierdoor treedt demyelinisatie op van perifere zenuwbanen.

## **2.5 Typering van *Campylobacter***

Typering van *Campylobacter* wordt uitgevoerd voor het onderzoek naar de genetische verwantschap tussen stammen zodat meer inzicht verkregen wordt in de fylogenie en epidemiologie van *Campylobacter*. Op deze manier kan bijvoorbeeld de bron van een geïnfecteerde patiënt bevestigd worden en kan bevestigd worden dat verschillende cases tot één explosie behoren. Door stammen uit verschillende gastheren te typeren kunnen mogelijk ook pathogeniciteitsfactoren worden opgespoord. Omdat genotypingstechnieken verschillen in reproduceerbaarheid, eenvoud, onderscheidend vermogen en prijs, is er tot op heden geen techniek die als ‘de ware’ gekenschetst kan worden. Afhankelijk van de mogelijkheden van het laboratorium en het doel waarvoor de techniek gebruikt wordt, kan de methode van voorkeur verschillend zijn.

### 2.5.1 Serotypering en faagtypering

Er zijn voor *C. jejuni* en *C. coli* twee serotyperingssystemen ontwikkeld in de jaren '80. Het Penner typeringssysteem is gebaseerd op hitte-stabiele antigenen (Penner and Hennessey 1980), terwijl het Lior systeem gebaseerd is op hitte-labiele antigenen (Lior et al. 1982). Het Penner systeem is het meest gebruikte serotyperingssysteem. De afgelopen jaren is er in het Verenigd Koninkrijk een nieuw systeem ontwikkeld dat gebaseerd is op het Penner systeem: het LEP-systeem dat een aantal praktische wijzigingen heeft ten opzichte van het Penner systeem (Frost et al. 1998). In zowel het LEP-systeem als het Penner systeem blijken sommige stammen niet typeerbaar omdat de (geabsorbeerde) antisera de typen niet herkennen. Inmiddels is het LEP-systeem aangepast door het aantal antisera uit te breiden zodat het aantal ontypeerbare stammen lager wordt. Ten tweede wordt dit systeem in de praktijk gecombineerd met een faagtyperingssysteem: met behulp van deze faagtypering wordt een verder onderscheid gemaakt binnen een aantal grote hoofdgroepen van serotypen (Frost et al. 2000).

Er is een beperkt aantal laboratoria dat gebruik maakt van serotypering omdat de beschikbaarheid van antisera beperkt is en het zelf maken van de antisera erg arbeidsintensief is. Het meest gebruikte systeem is dat volgens Penner; het Lior systeem wordt nauwelijks meer gebruikt. Hoewel het Penner systeem wel wat bijgedragen heeft aan kennis van de epidemiologie van *Campylobacter*, zijn duidelijke conclusies op grond van deze typering achterwege gebleven. Het LEP-systeem, dat nu een aantal jaren in combinatie met het faagtyperen gebruikt wordt in het Verenigd Koninkrijk, lijkt meer epidemiologische conclusies toe te laten. In Nederland is geen sero- of faagtyperingssysteem beschikbaar.

### 2.5.2 Genotypering

#### *Pulsed Field Gel Electrophoresis*

Diverse genotyperingsmethoden worden gebruikt voor het typeren van *Campylobacter*. De methode die veelal als gouden standaard gebruikt wordt is de Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) (Yan et al. 1991). Men beschouwt deze methode als gouden standaard omdat het een techniek is die langer bekend is en ook voor de typering van vele andere bacteriën gebruikt wordt. Hierbij wordt het chromosomaal DNA in een beperkt aantal fragmenten geknipt en na gelelektroforese geanalyseerd. De methode is erg arbeidsintensief omdat bij het isoleren en knippen van het genomisch DNA met restrictie-enzymen, dit beschermd moet worden tegen breken: hiervoor worden alle incubatiestappen uitgevoerd terwijl het monster ingebed is in agarose. Bij PFGE wordt een analyse gemaakt van het totale genoom van de bacterie. Deze methode is beschikbaar in Nederland maar door de arbeidsintensiviteit wordt de methode niet gebruikt voor grootschalig typeren van *Campylobacter*. Uitwisseling van gegevens tussen verschillende laboratoria is beperkt mogelijk.

#### *Flagelline (Fla) typering*

Bij flagelline typering wordt een PCR uitgevoerd van één gen: het flagellinegen (Nachamkin et al. 1993; Ayling et al. 1996). Er worden twee methoden gebruikt: het

is mogelijk alleen het *flaA* gen te gebruiken terwijl er ook een systeem is waarbij beide flagellinegenen (*flaA* en *flaB*) worden gebruikt. In beide gevallen wordt het gen geamplificeerd met behulp van PCR. Hierna wordt het PCR-product geknipt met restrictie-enzymen. De methode bestaat uit een combinatie van PCR en analyse van de digestieproducten (RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism). De gecombineerde methode wordt derhalve PCR-RFLP genoemd. Er wordt dus slechts één gen van het genoom gebruikt voor de analyse. Daarnaast is het van belang te realiseren dat recombinatie van flagellinegenen beschreven is: stammen kunnen deze genen uitwisselen en zodoende van flagelline PCR-RFLP-patroon wisselen (Harrington et al. 1997).

De methode is in Nederland beschikbaar. De methode is eenvoudig uitvoerbaar maar door de uitwisseling van flagellinegenen is de methode niet geschikt om op grote (geografische) schaal en over langere tijd typering in het kader van de epidemiologie uit te voeren. Uitwisseling van gegevens tussen laboratoria is mogelijk maar moeilijk.

#### ***Amplified Fragment Length Polymorphism (AFLP)***

Bij AFLP wordt een analyse gemaakt van het gehele genoom door selectief kleine fragmenten verspreid over het gehele chromosoom met behulp van PCR te amplificeren en analyseren (Duim et al. 1999; Kokotovic and On 1999). Een AFLP-patroon van een bacteriestam bestaat uit 40-100 banden van 50 tot 500 baseparen. De methode vindt grotendeels geautomatiseerd plaats. De methode heeft een hoge resolutie (een groot onderscheidend vermogen) en daardoor is er een grote diversiteit niet alleen tussen maar ook binnen *C. jejuni* en *C. coli* stammen. De methode levert reproduceerbare resultaten. Uitwisseling van gegevens tussen laboratoria is sterk afhankelijk van de gebruikte apparatuur. Bij gebruik van verschillende apparatuur is uitwisseling vooralsnog niet mogelijk.

#### ***Ribotyping***

Deze methode maakt gebruik van hybridisatiepatronen van rRNA genen waarvan *Campylobacter* er drie in het genoom heeft (Fitzgerald et al. 1996). Doordat het aantal ribosomale genen beperkt is (en daarmee het aantal banden op gel), is het onderscheidend vermogen van de methode beperkt. De methode kan volledig geautomatiseerd uitgevoerd worden met behulp van een zogenaamde riboprinter. Groot nadeel van deze apparatuur zijn de hoge kosten die ermee gepaard gaan. Voordeel is dat uitwisseling van patronen tussen verschillende laboratoria goed mogelijk is.

#### ***Random Amplification of Polymorphic DNA (RAPD)***

Bij deze methode worden primers gebruikt die random fragmenten amplificeren (Hernandez et al. 1995). Het onderscheidend vermogen van de techniek is groot, maar de reproduceerbaarheid binnen laboratoria en tussen laboratoria is een kritisch punt. Hoewel er kits op de markt zijn om de techniek zoveel mogelijk gestandaardiseerd uit te voeren, is de reproduceerbaarheid toch onvoldoende. De methode wordt weinig gebruikt in vergelijking met andere methoden.

### ***Multi Locus Sequence Typing (MLST)***

In tegenstelling tot alle voorgaande methoden is MLST op dit moment alleen gebruikt voor de typering van *C. jejuni*, terwijl de andere methoden ook gebruikt worden voor *C. coli*. Bij MLST worden 7 huishoudgenen geamplificeerd en hiervan de DNA-sequentie bepaald (Dingle et al. 2001; Suerbaum et al. 2001). Hiervoor worden juist huishoudgenen gebruikt omdat deze in de loop van de evolutie slechts in beperkte mate van sequentie veranderen. De data zijn zeer goed uitwisselbaar tussen laboratoria omdat er 'harde' data geproduceerd worden (DNA-sequenties). Nadeel is dat de methode bewerkelijk is en (nog) niet gemakkelijk op een groot aantal stammen toegepast kan worden. De methode is bij uitstek geschikt om de populatiestructuur van *Campylobacter* in kaart te brengen. Uit deze populatiestructuur kunnen conclusies getrokken worden over uitwisseling van genen en daarmee de aan- of afwezigheid van clonale lijnen.

### ***Gebruik van typeringsmethoden voor speciesdeterminatie***

Met de technieken PFGE, AFLP en MLST is het mogelijk het species van de *Campylobacter* te bepalen (On and Harrington 2000; Dingle et al. 2001; Duim et al. 2001; Suerbaum et al. 2001). Met ribotypering is dit tot op zekere hoogte mogelijk. Met fla-typering en RAPD is speciesdeterminatie niet mogelijk.

### ***Stabiliteit van typeringsmethoden***

Een belangrijke voorwaarde voor het betrouwbaar gebruik van de resultaten van typeringstechnieken is dat de techniek reproduceerbaar is als techniek (dezelfde stam levert, uitgaande van dezelfde bacterie-stock steeds eenzelfde resultaat) en dat een stam in de loop van de tijd (bij verspreiding en bij contact met andere stammen) een stabiel type heeft (Wassenaar et al. 2000; Wassenaar and Newell 2000). De reproduceerbaarheid voor zowel fenotypische (serotypering) als genotypische technieken is voor alle methoden onderzocht. Doorgaans vertonen stammen na langdurig passeren in vitro een stabiel type. Echter, in enkele genotyperingsstudies bleek dat stammen na in vitro passage een wijziging van PFGE-patroon vertoonden (*C. coli*). Voor *C. jejuni* is aangetoond dat stammen van eenzelfde oorsprong, wanneer ze geïsoleerd worden van producten uit eenzelfde vleeskuikenslachterij, een klein verschil in PFGE-patroon vertoonden. Ook bij *C. jejuni* stammen waarmee kippen geïnfecteerd werden bleek een verschil aantoonbaar in PFGE-type tussen de stammen waarmee geïnfecteerd werd en de stammen die teruggeïsoleerd werden. Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat een PFGE genotype van een stam niet in alle gevallen stabiel is. In hoeverre dit stam-afhankelijk is, is tot nu toe onduidelijk.

Een ander belangrijk fenomeen in de stabiliteit van *Campylobacter* is de uitwisseling van genen van de ene *Campylobacter*-stam naar de andere *Campylobacter*-stam. Dit werd voor het eerst aangetoond voor het flagellinegen dat bij cocultivatatie van stammen, tussen die stammen uitgewisseld kon worden. De uitwisseling van genen is mogelijk doordat (een deel van de) *Campylobacter*-stammen natuurlijk competent zijn wat betekent dat de stammen in staat zijn DNA op te nemen uit de omgeving. Onlangs is bij ID-Lelystad aangetoond dat een menginfectie in kippen met twee natuurlijk competente *C. jejuni*-stammen binnen 10 dagen kan leiden tot de isolatie van

stammen met een totaal verschillend PFGE-patroon dan de uitgangsstammen (De Boer et al. in press). De basis van deze verandering wordt in ieder geval voor een deel bepaald door uitwisseling van genen tussen stammen en voor een ander deel door mutaties binnen één stam. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met de recente studies die verricht zijn naar de populatiestructuur van *Campylobacter*: hierbij beschrijft men dat de populatie zwak clonaal is waarbij onder meer diversiteit optreedt door uitwisseling van genen. Het is bekend dat er clonale lijnen binnen *Campylobacter* zijn waarbij de uitwisseling van DNA waarschijnlijk niet goed verloopt. Op dit moment wordt er onderzoek uitgevoerd om na te gaan op welk niveau deze uitwisseling bij sommige stammen moeilijker gaat dan bij andere stammen.

Om het belang van de uitwisseling van genetisch materiaal op de genotyperings-technieken na te gaan en om na te gaan bij welk deel van de stammen dit een rol speelt, is meer onderzoek noodzakelijk. Het mag duidelijk zijn dat deze instabiliteit van het genoom gevolgen heeft voor de interpretatie van de genotyperingsgegevens.

### 2.5.3 Gebruik van typeringsmethoden

Typeringsmethoden worden doorgaans ingezet om meer inzicht te verkrijgen in de epidemiologie van infectieziekten. Bij bijvoorbeeld *Salmonella*-infecties is het serotyperingssysteem zeer waardevol gebleken: verspreiding van bepaalde typen in de humane populatie kan gevolgd worden en veelal kunnen ook bronnen geïdentificeerd worden. Hoewel meer inzicht noodzakelijk is, lijkt de epidemiologische bruikbaarheid van typeringssystemen verstoord te worden door de instabiliteit van *Campylobacter*. In ieder geval een deel van de stammen blijft niet stabiel in de tijd doordat zij in staat zijn DNA op te nemen van andere stammen. Hierdoor is het vooralsnog niet mogelijk om alle stammen over langere tijd en grote geografische afstand aan elkaar te relateren. Hierdoor is het niet mogelijk om wereldwijde epidemiologie te bedrijven zoals voor *Salmonella* wel mogelijk gebleken is met gebruik van algemeen gebruikte seroen faagtyperingssystemen. Echter, voor het vervolgen van stammen binnen korte tijd en binnen een beperkt gebied, kunnen de verschillende typeringsmethoden wel gebruikt worden. Hierbij maakt het niet zoveel uit welke techniek ingezet wordt. Om echter zeker te zijn van het feit dat ook hier een onverhoopte recombinatie van stammen de typering verstoren, is het raadzaam een combinatie van twee technieken te gebruiken. Hiervoor zouden bijvoorbeeld AFLP of ribotypering in combinatie met flageltypering gebruikt kunnen worden.

### 2.5.4 Diersoort-specificiteit

Door met verschillende genotyperingsmethoden *C. jejuni*- en *C. coli*-isolaten te typeren die geïsoleerd zijn uit verschillende diersoorten, is gebleken dat er geen diersoortspecificiteit van stammen aangetroffen wordt (Duim et al. 2000). De genotypen die gevonden worden zijn zeer divers. Er kan geen verband aangetoond worden van bepaalde genetische clusters van stammen en de gastheer waaruit de stammen geïsoleerd zijn. Dit sluit overigens niet uit dat bepaalde genen/loci van de bacterie wel gekoppeld zijn aan bepaalde gastheren. Zolang echter deze specifieke loci niet bekend zijn en deze niet specifiek gevolgd kunnen worden in de *Campylo-*

bacter-populatie, zijn we aangewezen op methoden die een analyse zijn van het totale genoom (AFLP, PFGE) of van loci die tot nu toe ook geen gastheer-associatie hebben (flagelline locus).

## 2.6 Antibioticumresistentie in *Campylobacter* spp.

Daar *Campylobacter* spp. uit met name vleeskuikens als een van de belangrijkste bronnen voor campylobacteriose bij de mens wordt gezien, vormt het ontstaan en ontwikkelen van antibioticumresistentie als gevolg van selectiedruk in dieren een extra volksgezondheidsrisico. Als onderdeel van het Nationale Resistentie Monitoringsprogramma wordt dan ook het vóórkomen van eventuele trends in resistentie in *Campylobacter* spp. vervolgd. Dit monitoringsprogramma is gestart in 1998, wordt gecoördineerd door ID-Lelystad en uitgevoerd in samenwerking met het RIVM (Mevius et al. 2000; 2001).

Het programma richt zich op zoönotische aspecten van antibioticumresistentie in dieren. Resistentie kan op verschillende manieren van dier naar de mens overgaan. De voedselketen wordt als belangrijkste route van transmissie gezien. Om deze reden worden de belangrijkste voedselproducerende landbouwhuisdieren, te weten runderen, varkens en kippen, in het programma opgenomen. Het doel van dit programma is om het voorkomen van nieuwe resistenties en eventuele trends waar te kunnen nemen en daarmee informatie te verkrijgen over potentiële volksgezondheidsrisico's.

Tabel 2.4. Antibioticumresistentiemechanismen in *Campylobacter* spp.

| Antibioticum                                                               | Resistentiemechanisme                              | Resistentie-gen of mutatie                                            | Overdraagbaar | Ref. |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------|------|
| Kanamycine<br>Neomycine<br>Gentamicine<br>Streptomycine<br>Streptothricine | inactivatie door enzymen                           | aph(3')-Ia, aph(3')-III,<br>aph(3')-IV, ant(6)-II,<br>ant(3')Ia, sat4 | +             |      |
| β-lactam                                                                   | β-lactamaseproductie<br>verminderde permeabiliteit | ND                                                                    | ND            |      |
| Chlooramfenicol                                                            | inactivatie door enzymen                           | Cat                                                                   | +             | a,b  |
| Fluoroquinolonen                                                           | chromosomale mutatie                               | enkelvoudige puntmutaties<br>in gyrA of parC                          | -             |      |
| Macroliden                                                                 | chromosomale mutatie                               | enkelvoudige puntmutatie<br>in het 23S rDNA gen                       | -             |      |
| Sulfonamiden                                                               | chromosomale mutatie                               | mutaties in het folP gen                                              | -             |      |
| Tetracyclinen                                                              | afschermen van de<br>bindingsplaats                | tet(O)                                                                | +             |      |
| Trimethoprim                                                               | vervanging van de<br>bindingsplaats                | dfr1, dfr9                                                            | ND            |      |
| Metronidazole                                                              | ?                                                  | ?                                                                     | ND            | c    |
| Multipele res                                                              | chromosomale mutaties                              | efflux pomp                                                           | -             | d    |

<sup>a</sup> Aarestrup and Engberg 2001.

<sup>b</sup> Taylor and Courvalin 1988.

<sup>c</sup> Stanley and Jones 1998.

<sup>d</sup> Charvalos et al. 1995.

Recentelijk is door Aarestrup en Engberg in het in mei 2001 verschenen themanummer van *Veterinary Research* met als thema: 'Mechanisms of resistance to antibiotics in animal and zoonotic pathogens' een overzichtsartikel gepubliceerd over antibioticumresistentie in thermofiele *Campylobacter* (Aarestrup and Engberg 2001). Voor dit hoofdstuk is dit artikel één van de belangrijkste bronnen. In Tabel 2.4 is een overzicht van in de literatuur beschreven resistentiemechanismen opgenomen. De overdraagbare resistentiegenen zijn afkomstig van óf *Enterobacteriaceae* óf streptokokken (Aarestrup and Engberg 2001). Daar beide species een belangrijk onderdeel vormen van de normale fecale flora van landbouwhuisdieren, is transmissie in die dieren onder selectiedruk een fenomeen wat mogelijk een belangrijke bijdrage levert aan het voorkomen van overdraagbare resistentie in *Campylobacter* spp. De chromosomale resistenties ontwikkelen zich tijdens het toedienen van antibiotica. Voor fluoroquinolonen-resistentie is dat beschreven door Endtz et al. (1991). Voor macroliden-resistentie in *C. coli* is de relatie met het gebruik van tylosine in varkens beschreven (Aarestrup and Engberg 2001). Metronidazole-resistentie is beschreven in *Campylobacter* spp. en de verwante *Helicobacter pylori* (Goodwin et al. 1998; Stanley and Jones 1998; Debets-Ossenkopp et al. 1999; Mevius et al. 2000). In *H. pylori* word een chromosomale puntmutatie in het nitroreductase-gen (*rdxA*) als oorzaak beschreven (Goodwin et al. 1998; Debets-Ossenkopp et al. 1999), in *Campylobacter* spp. is de genetische basis nog niet bekend.

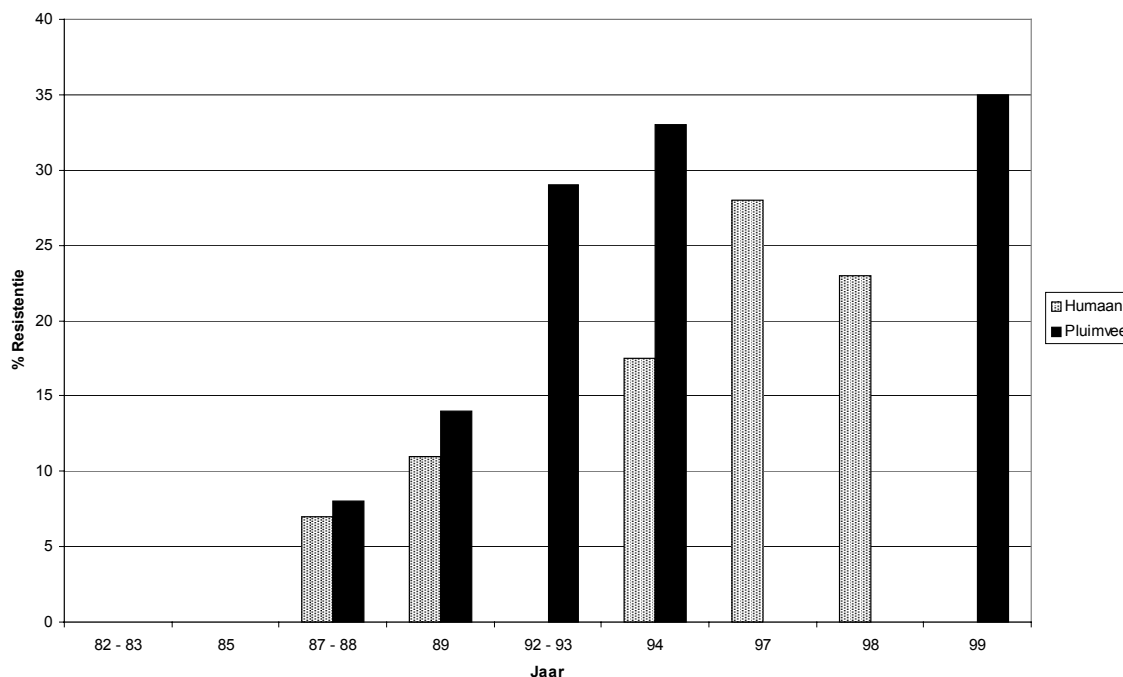
### **2.6.1 Vóórkomen van resistentie in Nederland**

In *Campylobacter* spp. geïsoleerd uit darminhoud van Nederlandse landbouwhuisdieren komt resistentie tegen de volgende antibiotica voor: amoxicilline, doxycycline, trimethoprim / sulfamethoxazol, sulfamethoxazol, nalidixinezuur, ciprofloxacine, streptomycine, neomycine, erythromycine en metronidazol (zie Tabel 2.5). Met uitzondering van de resistentie tegen fluoroquinolonen dienen deze resultaten als nulmeting te worden beschouwd, want voor de fluoroquinolonen bestaan de eerste gegevens sinds 1982 (Endtz et al. 1991).

Tabel 2.5. Resistentie % van *Campylobacter* spp. geïsoleerd uit mensen en landbouwhuisdieren (Mevius et al. 2000, 2001).

| Antibiotica     | Mensen |       | Vleesvarkens |       | Vleeskuikens |       | Vleeskalveren |       |
|-----------------|--------|-------|--------------|-------|--------------|-------|---------------|-------|
|                 | 1998   |       | 1999         |       | 1999         |       | 1998          |       |
|                 | N      | R (%) | N            | R (%) | N            | R (%) | N             | R (%) |
| Amoxicilline    | 77     | 7,8   | 228          | 4,4   | 104          | 4,6   | 27            | 11,1  |
| Carbadox        | 77     | 0     | 171          | 0     | 71           | 0     | 27            | 0     |
| Ciprofloxacin   | 77     | 23,4  | 249          | 15,7  | 117          | 35,0  | 27            | 59,3  |
| Cotrimoxazol    | 77     | 20,8  | 249          | 24,5  | 117          | 13,7  | 27            | 66,7  |
| Doxycycline     | 77     | 16,9  | 249          | 37,8  | 117          | 29,1  | 27            | 74,1  |
| Erythromycine   | 77     | 0     | 249          | 22,1  | 117          | 0     | 27            | 11,1  |
| Gentamicine     | 77     | 0     | 249          | 0     | 117          | 0     | 27            | 0     |
| Metronidazole   | -      | -     | 78           | 39,7  | 46           | 67,4  | -             | -     |
| Nalidixinezuur  | -      | -     | 78           | 23,1  | 46           | 47,8  | -             | -     |
| Neomycine       | -      | -     | 78           | 3,8   | 46           | 6,5   | -             | -     |
| Sulfamethoxazol | -      | -     | 78           | 43,6  | 46           | 39,1  | -             | -     |
| Streptomycine   | -      | -     | 78           | 52,6  | 46           | 4,3   | -             | -     |
| Chlooramfenicol | -      | -     | 78           | 0     | 46           | 0     | -             | -     |

De waargenomen verschillen in quinolonen-resistentie tussen diersoorten en de mens worden deels verklaard door speciesverschillen. De humane, kippen- en kalverisolaten zijn voornamelijk *C. jejuni* en die van het varken 100% *C. coli*. In *C. coli* komt meer resistentie voor dan in *C. jejuni*. Het mechanisme hierachter is onbekend. In Tabel 2.5 is dit te lezen voor de quinolonen (ciprofloxacin en nalidixinezuur) en erythromycine. De quinolonen-resistentiepercentages van *C. coli* uit varkens zijn opvallend hoog, in ogenschouw nemend dat deze klasse van antibiotica in die diersoort zeer weinig wordt gebruikt. In vleeskuikens en kalveren komen de hoogste quinolonen-resistentiepercentages voor. Dit zijn de diersoorten met het hoogste gebruik van die middelen. Erythromycine-resistentie wordt alleen in *C. coli* gezien uit varkens. Dit is deels gerelateerd aan het gebruik van macroliden als groeibevorderaar en therapeutikum (tylosine) en aan de genoemde speciesverschillen. Hoewel de tabellen niet compleet zijn, lijken de resistentiepercentages bij vleeskalveren het hoogst. Dit is ook de diersoort met het hoogste antibioticumgebruik per dier. Het voorkomen van resistentie in *Campylobacter* is voornamelijk te relateren aan het therapeutisch gebruik van antibiotica bij landbouwhuisdieren. Groeibevorderaars zijn middelen met een activiteit gericht op vooral gram-positieve bacteriën. Tylosine en spiramycine, beide decennia lang als groeibevorderaars onder andere bij vleeskuikens gebruikt, hebben geen effect gehad op het voorkomen van macroliden-resistentie in *C. jejuni*.

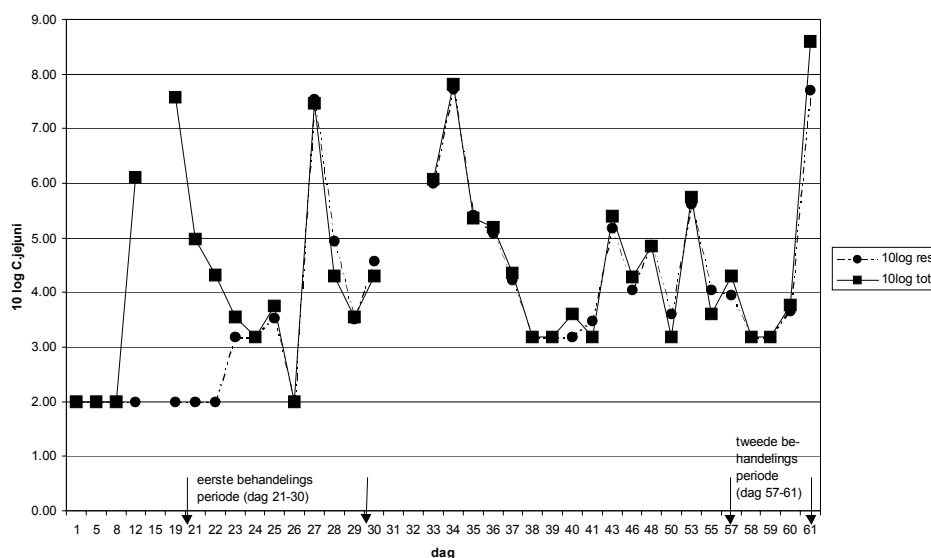


Figuur 2.1. Fluoroquinolonen-resistentie in *Campylobacter* spp. van 1982-1999.

In de afgelopen 15 jaar heeft een sterke toename plaatsgevonden van antibioticaresistentie van *Campylobacter*-isolaten. Het betreft hier met name resistentie tegen quinolonen (Endtz et al. 1991; Engberg et al. 2001). Tot de quinolonen-groep van antibiotica behoren onder meer flumequine, ciprofloxacin, enrofloxacin en ofloxacin. In Figuur 2.1 wordt het verloop van fluoroquinolonen-resistentie in Nederland weergegeven (Endtz et al. 1990; Jacobs-Reitsma 1994; Smith et al. 2000; Mevius et al. 2001). Tussen 1985 en 1989 is de prevalentie van ciprofloxacin-resistente vleeskuikenisolaten toegenomen van 0% tot 14%, terwijl in diezelfde periode de prevalentie bij de mens toenam van 0% tot 11%. In 1992/1993 werd reeds 29% van de onderzochte vleeskuikenisolaten kruisresistent tegen verschillende soorten quinolonen bevonden (Jacobs-Reitsma et al. 1994b). Verder blijkt uit gegevens uit één streeklaboratorium met betrekking tot isolaten uit de mens, een aanzienlijke stijging in resistentie tegen ofloxacin van ca. 10% in 1994 tot bijna 30% in 1997 teruglopend tot 21% in 2000 (Talsma et al. 1999; Van Pelt et al. 2001) (zie Figuur 2.3). De waargenomen toename van quinolonen-resistente *Campylobacter*-isolaten bij vleeskuikens en de mens is in verband gebracht met het gebruik van deze antibiotica in de veterinaire en medische zorg (Endtz et al. 1991; Engberg et al. 2001). In 1999 werd naar schatting 17% en in 2000-2001 13% van de koppels slachtkuikens behandeld met een fluoroquinolon, gelijkmatig verdeeld over het jaar (Van Pelt et al. 2001). De in Figuur 2.1 waarneembare variatie tussen de peilingen in resistentie over de jaren heen wordt voor een belangrijk deel bepaald door verschil in gebruikte methoden. In de negentiger jaren is niet uit te sluiten dat ook humaan gebruik van fluoroquinolonen heeft bijgedragen aan de

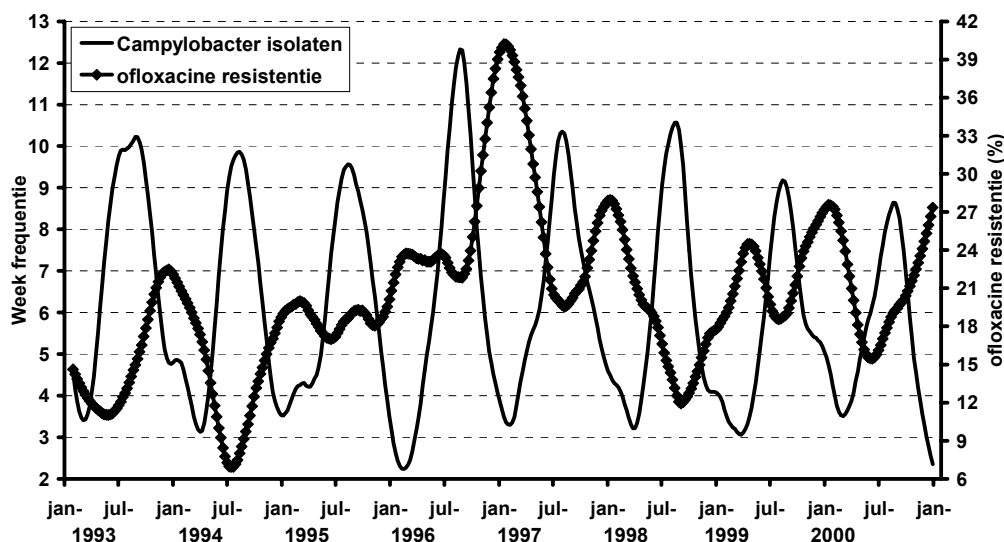
resistentiepercentages, echter nog altijd worden vleeskuikens als belangrijkste bron beschouwd van de resistente stammen.

Nog niet gepubliceerd onderzoek op ID-Lelystad heeft aangetoond dat indien jonge kuikens, gekoloniseerd met een fluoroquinolonen-gevoelige kloon van *C. jejuni*, behandeld worden met enrofloxacin, deze binnen 4 dagen alleen nog resistente *Campylobacter* uitscheiden in eenzelfde hoeveelheid als niet-behandelde controledieren (zie Figuur 2.2).



Figuur 2.2. Selectie van FQ-resistente *C. jejuni* gedurende toediening van 10 mg/kg enrofloxacin (ID-Lelystad, ongepubliceerde gegevens).

Tussen 1992 en 2000 werd humane campylobacteriose 3-6x frequenter gevonden in de zomer dan in de winter, in tegenfase daarmee was resistentie tegen fluoroquinolonen tot 4x lager in de zomer (Figuur 2.3). Het resistentiepercentage bij *Campylobacter*-isolaten van mensen woonachtig in dorpen is 2/3 van die in de grote steden. Voorts is deze resistentie bij de jongste kinderen 2/3 van die bij volwassenen. Het is moeilijk voorstelbaar dat deze verschillen te verklaren zijn door verschillen in consumptie van kippenvlees. Wel is een hypothese dat de verschillen een aanwijzing zijn voor een belangrijke bijdrage van bronnen van *Campylobacter* anders dan (direct) afkomstig van vleeskuikens. Het is echter nog onbekend of eenzelfde seizoenseffect bestaat bij vleeskuikens of dat er seizoensverschillen zijn in speciesverdeling. Sinds mei 2000 vindt daarom behalve van menselijke isolaten ook monitoring plaats van *Campylobacter*-isolaten van ongeveer 25% van de geslachte koppels, naar species (Wagenaar et al. 2001b) en resistentie (door de slachterij) (Van Pelt et al. 2001). Reeds is gebleken dat de situatie complexer is dan verwacht, zo is het resistentieniveau ook bij onbehandelde koppels al bijzonder hoog.



Figuur 2.3. Seizoenseffecten in het vóórkomen van *Campylobacter*-infecties bij de mens en quinolonen-resistentie. Gegevens van 1 streeklaboratorium met een dekking van 690.000 inwoners.

Problemen welke kunnen voorkomen bij de behandeling van patiënten lijdend aan campylobacteriose veroorzaakt door resistente stammen worden beschreven in het dit jaar verschenen rapport van de Werkgroep Veterinair Antibioticum Beleid (Anonymus 2001h). In dit rapport wordt aangegeven dat in het algemeen campylobacteriose bij de mens geen indicatie is voor antibioticumtherapie. Dit is alleen noodzakelijk voor risicopatiënten. Voor risicopatiënten lijdend aan een voedselinfectie wordt onder Nederlandse omstandigheden in het algemeen niet een precieze bacteriële diagnose en antibiogram afgewacht, maar direct een empirische therapie ingesteld. Deze therapie is gericht op de mogelijke gram-negatieve verwekkers (*Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Campylobacter*). Daar deze species van nature gevoelig zijn voor fluoroquinolonen worden deze middelen (niet alleen in Nederland) als eerste keuze middelen gebruikt. In verband met het frequent voorkomen van fluoroquinolonenresistentie in *Campylobacter* wordt in het Dijkzigt Ziekenhuis in zo'n geval een combinatietherapie ingesteld met macroliden. De belangrijkste directe consequentie is dus dat de therapiekeuze moet worden aangepast, echter goede (eerste keuze) alternatieven zijn voorhanden.

### 3. Epidemiologie van campylobacteriose bij de mens

*W. van Pelt, M.A.S. de Wit, A.H. Havelaar, Y.T.H.P. van Duynhoven*

Hoewel *Campylobacter*-species reeds in het begin van de vorige eeuw voor het eerst werden geïsoleerd, werd het organisme enkele decennia lang beschouwd als uitsluitend dierpathogeen. Pas in de zeventiger jaren werd duidelijk dat het organisme één van de belangrijkste oorzaken van gastroenteritis bij de mens is (Skirrow 1977; Bänffer and Severin 1982; Galbraith 1998).

De bacteriën die nu *Campylobacter* worden genoemd werden voor het eerst geïsoleerd in 1909 uit uterinen materiaal van schapen met een abortus. In 1938 vond een explosie plaats van acute gastroenteritis in twee gevangenissen, waarbij 151 personen in het ziekenhuis werden opgenomen met klachten als overgeven, buikkramp, diarree en koorts. Deze explosie werd geassocieerd met consumptie van rauwe melk en wordt vanwege de beschrijving van de uit de patiënten geïsoleerde bacteriën beschouwd als de eerste gedocumenteerde explosie van een *Campylobacter* voedselinfectie (Levy 1946). In de zeventiger jaren werden betere technieken voor de isolatie van *Campylobacter* ontwikkeld, waarmee de eerste surveys naar het voorkomen van deze kiem bij patiënten met diarree werden uitgevoerd (Butzler et al. 1973; Skirrow 1977). De resultaten van diverse epidemiologische studies hebben ertoe geleid dat *Campylobacter* nu wereldwijd beschouwd wordt als de meest voorkomende bacteriële oorzaak van humane gastroenteritis (Tauxe 1992). Het genus *Campylobacter* bestaat uit 16 species. De belangrijkste pathogene species voor de mens zijn *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* en *C. upsaliensis*, welke behoren tot de thermofiele groep van *Campylobacter* spp. (Vandamme and De Ley 1991). Binnen deze groep wordt *C. jejuni* verreweg het meest bij de mens gevonden (Endtz et al. 1991; Skirrow and Blaser 1992).

#### 3.1 Ziektebeeld bij de mens

*Campylobacter jejuni/coli* veroorzaakt bij de mens voornamelijk acute enteritis (Blaser et al. 1983a; Guerrant et al. 1990). Het klinisch beeld van *Campylobacter* enteritis varieert van symptoomloze uitscheiding tot ernstige ziekte. De incubatietijd is meestal 3-5 dagen. De infectie is gewoonlijk zelflimiterend en duurt meestal niet langer dan een week (Rijntjes 1987). In Nederland werd recent gevonden dat 83% van de consulten voor een *Campylobacter* enteritis bij de huisarts samenging met buikkrampen, 55% met koorts en 35% met bloed in de feces (De Wit et al. 2001a). In dit onderzoek werd bloed in de feces minder vaak gevonden bij patiënten met een *Salmonella*-infectie (21%) en was ongebruikelijk bij infecties met virale en parasitaire gastroenteritis-verwekkers.

### 3.1.1 Voorkomen van complicaties bij de mens

Campylobacter enteritis gaat soms over in complicaties zoals reactieve artritis, peritonitis, meningitis, urineweginfecties, en andere extra-intestinale infecties (Blaser et al. 1986). *C. jejuni* wordt geassocieerd met het Guillain-Barré syndroom (GBS) (Mishu and Blaser 1993; Rees et al. 1995; Allos 1997) en het Miller-Fisher syndroom (Jacobs et al. 1995). Van alle gevallen van GBS kan circa 20 % (milde gevallen) tot 38 % (ernstige gevallen) worden toegeschreven aan een recente besmetting met *C. jejuni* (Havelaar et al. 2000). Een recente Nederlandse studie rapporteerde een incidentie van GBS van 1,3 per 100.000 persoonjaren (Van Koningsveld et al. 2000). Jaarlijks treden circa 59 gevallen van GBS op als gevolg van Campylobacter-besmetting, waarvan het merendeel (49 gevallen) ernstige vormen betreft. Havelaar et al. (2000) schatten de incidentie van met Campylobacter geassocieerde gastroenteritis op 310.000 gevallen per jaar, oftewel 1 geval van GBS per 5000 gevallen van Campylobacter gastroenteritis. Echter, de op populatieonderzoek in 1991 (De Wit et al. 2000) gebaseerde incidentieschatting is waarschijnlijk te hoog vanwege een beperkte onderzoeksduur en een hoge mate van non-respons. Zie Hoofdstuk 3.2.1 voor de meest recente incidentieschattingen van Campylobacter-infecties in Nederland. De werkelijke kans op GBS na een Campylobacter enteritis is derhalve hoger dan 1 per 5000. McCarthy en Giesecke (2001) schatten 1 per 3000 en Nachamkin et al. (1998) 1 per 1000 in de Verenigde Staten. GBS-patiënten hebben onder andere last van rugpijn, spierzwakte en tintelende ledematen. In ernstige gevallen treedt verlamming op, ook van gezichts- en ademhalingspijpen. Uit een Nederlandse studie bleek dat het klinische beloop van GBS waarbij Campylobacter-infectie kon worden aangetoond veel ernstiger was dan het klinisch beloop bij patiënten met andere infecties (Visser 1997). Zo was in 54% van de gevallen kunstmatige beademing noodzakelijk, terwijl dat bij andere gevallen van GBS circa 20% is. Slechts 25% van de patiënten kent een compleet herstel, het merendeel blijft enige restsymptomen van de ziekte houden. Van de ernstige gevallen van GBS houdt echter 31% van de patiënten irreversibele ernstige klachten, zoals problemen met lopen.

Een tweede complicatie die kan optreden na Campylobacter enteritis is de gewrichtsontsteking reactieve artritis. Uit explosie-studies kan afgeleid worden dat 1-3% van de personen met gastroenteritis op basis van een *C. jejuni*-infectie reactieve artritis ontwikkelt (Havelaar et al. 2000). In Nederland zou dat gaan om enkele duizenden gevallen per jaar. De gemiddelde duur van de symptomen is 2 tot 10 weken, vrijwel alle patiënten herstellen compleet. Naast GBS en reactieve artritis zijn nog andere complicaties van campylobacteriose bekend. Naar schatting 10-30 gevallen van bacteremie per jaar hangen samen met Campylobacter-besmetting (Havelaar et al. 2000). Verder komen incidenteel andere complicaties, zoals peritonitis en meningitis, voor (Blaser et al. 1986).

Over het aantal sterfgevallen als gevolg van Campylobacter enteritis bestaat veel onzekerheid. Havelaar et al. (2000) schatten de case-fatality-ratio op 1/10.000 gevallen, met een minimum van 1/100.000 en een maximum van 2/10.000. In Nederland zou dat neerkomen op circa enkele tientallen gevallen per jaar. Deze

sterfgevallen komen vooral voor bij oudere gastroenteritis-patiënten: in meer dan driekwart van alle sterfgevallen is de patiënt ouder dan 65 jaar (Havelaar et al. 2000). Goede gegevens hierover zijn nog niet beschikbaar. Mogelijk met Nederland vergelijkbare sterftecijfers zijn uit Denemarken verkrijgbaar (nog niet gepubliceerd). De Denen hebben betrouwbare schattingen doordat zij de mortaliteitsregistratie kunnen koppelen aan de laboratoriumgegevens van patiënten met een doorgemaakte *Campylobacter*-infectie.

### 3.1.2 Risicogroepen

*Campylobacter*-infecties komen in de geïndustrialiseerde wereld voor in alle leeftijdsgroepen. Risicogroepen zijn jonge kinderen van 0-5 jaar en jong-volwassenen van 20-35 jaar (Skirrow 1987; Tauxe 1992). Zwangere vrouwen hebben een verhoogd risico op infectie door een verlaagde weerstand (Weinberg 1984). Systemische infecties treden meestal op bij personen met een verzwakte conditie of ziekte (Tauxe 1992). Diverse patiënt-controle onderzoeken vinden dat beroepsmatige expositie aan rauw vlees of het dagelijks werken of contact hebben met kippen een verhoogd risico geeft voor infecties (Adak et al. 1995; Studahl and Andersson 2000).

## 3.2 Gegevensbronnen voor Nederland

In Nederland zijn weinig epidemiologische gegevens over patiënten met *Campylobacter*-infecties beschikbaar. De bevindingen op basis van de gegevens uit onderstaande bronnen worden verderop besproken.

1. In het laatste decennium van de vorige eeuw is een aantal epidemiologische studies uitgevoerd om schattingen te verkrijgen voor Nederland van de incidentie van gastroenteritis en de daaraan gerelateerde pathogenen (bacteriën, virussen en parasieten), waaronder *Campylobacter* spp.
  - Twee studies in de algemene bevolking, één in vier gebieden in 1991 (De Wit et al. 2000) en één met nationale spreiding in 1999 (Sensor) (De Wit et al. 2001b).
  - Twee studies bij patiënten welke de huisarts consulteerden (de 'NIVEL'-studies), één in de periode 1992-1993 (Goosen et al. 1995) en één in 1996-1999 (De Wit et al. 2001a).Recente gegevens met betrekking tot onder meer risicofactoren zijn voor *Campylobacter* spp. beschikbaar uit de NIVEL (N=89) en Sensor (N=7) onderzoeken. De representativiteit voor de Nederlandse situatie van de deelnemers aan deze onderzoeken is weliswaar bekend, maar het betreft lage aantallen patiënten met een *Campylobacter*-infectie. Door deze lage aantallen is de bruikbaarheid van deze gegevens voor gedetailleerde analyse en nauwkeurige schatting van risicofactoren beperkt (zie ook Hoofdstuk 8.2).
2. Laboratoriumsurveillance vindt plaats sinds april 1995 vanuit 15 van de 16 Nederlandse streeklaboratoria (Van Pelt et al. submitted). Deze laboratoria dekken naar schatting effectief 62% van de Nederlandse bevolking (9,75 miljoen inwoners). Dit betreft slechts geaggregeerde patiëntgegevens, i.e. weekfrequenties van

- laboratorium-bevestigde infecties. Nederland doet wat dit betreft minder dan de meeste andere Europese landen, i.e. 14 van de 17 EU-lidstaten (inclusief Noorwegen en Zwitserland) voert wél een surveillance op patiëntniveau (Takkinen et al. 2001) met basale gegevens over leeftijd, geslacht en vaak de woonplaats en soms de recente reisgeschiedenis.
3. Twee streeklaboratoria (met een dekking van iets meer dan 1 miljoen inwoners) leveren hun gegevens elektronisch (Van Pelt et al. submitted). Hierdoor zijn er individuele gegevens over geslacht, leeftijd en antibiotica-resistentie voor de periode 1996-2000. Uit één van deze laboratoria is ook de woonplaats van de patiënten bekend, waardoor de rol van regio / urbanisatie bestudeerd kan worden.
  4. Van isolaten uit twee streeklaboratoria wordt door ID-Lelystad sinds mei 2000 speciesbepaling uitgevoerd met behulp van PCR aangevuld met AFLP-genotypering (Amplified Fragment Length Polymorphism). Dit is de enige recente gegevensbron voor de speciesverdeling van *Campylobacter* bij de mens voor Nederland.
  5. Het natrekken van explosies van voedselinfecties vindt plaats door de Keuringsdienst van Waren (KvW) naar aanleiding van klachten met betrekking tot voedsel waar het vermoeden bestaat van een strafbaar feit. Explosies van *Campylobacter* worden echter vrijwel niet gevonden.

### **3.2.1 Voorkomen van *Campylobacter* enteritis bij de mens**

#### ***Meest recente puntschattingen***

In de meeste westerse landen (Tauxe 1992; Trends 1999) zijn thermofiele *Campylobacter* spp. de meest frequent gevonden bacteriële veroorzakers van acute gastroenteritis en belangrijker dan *Salmonella* spp., zo ook in Nederland (De Wit et al. 2001a; De Wit et al. 2001b; Van Pelt et al. Submitted; Van Pelt and Valkenburgh 2001) (Tabel 3.1).

De 1999-schatting van de gastroenteritis-incidentie in de algemene bevolking was 283 per 1000 persoonsjaren, i.e. 4,5 miljoen episodes per jaar voor heel Nederland (Tabel 3.1). In 2% van de gastroenteritis-gevallen werd *Campylobacter* geïsoleerd, i.e. 6,8 per 1000 persoonsjaren, ruim 100.000 gevallen per jaar. Voor de periode 1996 en 1999 wordt de incidentie van het aantal gastroenteritis-consulten, geschat op 14/1000 persoonsjaren (na correctie voor onderrapportage), wat neerkomt op ongeveer 220.000 consulten per jaar. In 10,5% werd *Campylobacter* geïsoleerd, wat neerkomt op meer dan 23.000 consulten per jaar. Indien het aantal fecesmonsters wat door de streeklaboratoria werd getest tussen 1996 en 2000 als proxy wordt genomen van het aantal consulten (huisartsen plus ziekenhuizen) voor gastroenteritis in de regio, zou dit neerkomen op 163.000 per jaar waarvan bij 5650 *Campylobacter* werd geïsoleerd. Laboratoriumsurveillance ziet dus 1 op de 4 consulten voor *Campylobacter* enteritis.

*Tabel 3.1. Incidentie van gastroenteritis in Nederland en de bijdrage van Campylobacter spp. en Salmonella spp.<sup>1</sup>*

|                                          | Patiënten/<br>100.000/jr. | Patiënten/100.000<br>persoonsjaren |                       | Voor heel Nederland geschatte<br>aantallen patiënten per jaar |            |                       |
|------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------|------------|-----------------------|
|                                          | Laboratoria               | Huisartsen                         | Algemene<br>bevolking | Laboratoria                                                   | Huisartsen | Algemene<br>bevolking |
| Geschatte gastro-<br>enteritis patiënten |                           | 1.400                              | 28.300                | 163.384                                                       | 220.000    | 4.460.000             |
| Onderzochte feces                        | 1037                      |                                    |                       | 163.384                                                       |            |                       |
| Campylobacter spp.                       | 35,9                      | 150                                | 680                   | 5.650                                                         | 23.200     | 107.000               |
| Salmonella spp.                          | 23,7                      | 50                                 | 340                   | 3.729                                                         | 8.600      | 53.500                |

<sup>1</sup> Gegevens uit de laboratoriumsurveillance in 15 streeklaboratoria (1996-2000) (Van Pelt et al. submitted), vergeleken met schattingen verkregen met het NIVEL-huisartsen-peilstation-onderzoek (1996-1999) (De Wit et al. 2001a) en de Sensor-studie in de algemene bevolking (1999) (De Wit et al. 2001b). Geschatte jaarlijks voorkomende infecties Campylobacter spp. en Salmonella spp. zijn uitgedrukt als het aantal onderzochte feces, het aantal patiënten/100.000 inwoners/jr. en het voor heel Nederland geschatte aantal patiënten (15,76 miljoen inwoners in 1999).

### ***Trend***

De 1991-schatting van de gastroenteritis-incidentie in de algemene bevolking was hoger dan die in 1999, i.e. 447 per 1000 persoonsjaren waarvan 4,5% Campylobacter (310.000 per jaar), wat zou kunnen wijzen op een grote afname tussen 1991 en 1999. De afname was echter waarschijnlijk deels het gevolg van een overschatting om methodologische redenen, onder andere omdat het onderzoek in 1991 in het piekseizoen voor Campylobacter plaatsvond. Niettemin tonen de gegevens gerapporteerd door de streeklaboratoria (bij vrijwel gelijkblijvende fecesdiagnostiek) een afname sinds 1996 (Tabel 3.2) van Campylobacter spp. (tot 1999, in 2000 en 2001 weer een toename) en vooral een afname van Salmonella spp. Nederland (en de VS) is daarmee echter een uitzondering. De incidentie van Campylobacter nam in 15 Europese landen tussen 1995 en 1999 (sterk) toe: in 1998 was de gemiddelde incidentie 61,3 / 100.000 inwoners, in 1999 16% hoger, i.e. 70,7 / 100.000 inwoners (Takkinen et al. 2001). De afname van Campylobacter bij de mens tussen 1996-1999 en toename in 2000 en wederom in 2001 loopt vrijwel parallel met die bij slachtkuikens (gegevens RIVM-KvW, zie Tabel 4.4) en kippenproducten (KvW, zie Tabel 4.8). De monitoring van slachtkuikens door de PVE (Productschap voor Pluimvee, Vlees en Eieren) ziet echter in 2000 en 2001 wél een doorgaande afname van Campylobacter (vergelijk Figuur 3.2).

*Tabel 3.2. Trend in de incidentie van campylobacteriose en salmonellose in Nederland<sup>1</sup>.*

|                    | 1996    | 1997    | 1998    | 1999    | 2000    | 2001    |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Onderzochte feces  | 170.000 | 165.000 | 165.000 | 165.000 | 155.000 | 150.000 |
| Campylobacter spp. | 6053    | 5900    | 5545    | 5214    | 5566    | 5814    |
| Salmonella spp.    | 4511    | 4031    | 3579    | 3337    | 3202    | 3231    |

<sup>1</sup> Voor heel Nederland geschatte aantal onderzochte feces en het aantal gevonden Campylobacter spp. en Salmonella spp. (op basis van gegevens uit 15 streeklaboratoria welke 62% van de Nederlandse bevolking dekken) (Van Pelt et al. submitted).

### ***Leeftijd, geslacht***

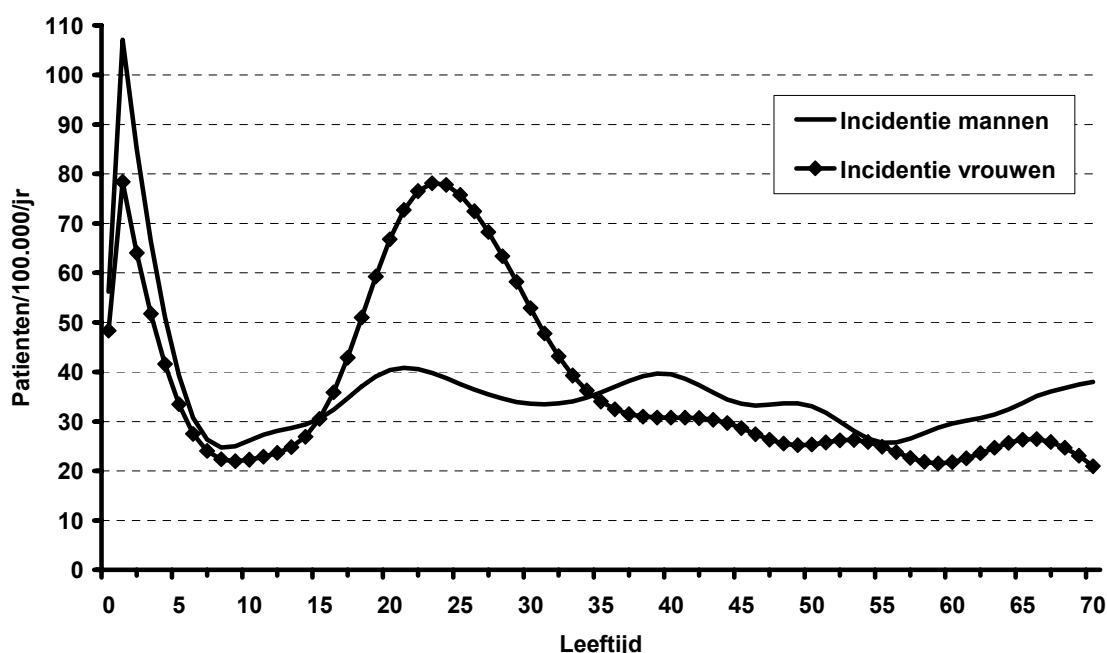
Campylobacter-infecties komen in de geïndustrialiseerde wereld voor in alle leeftijds-groepen. De incidentie heeft meestal een bimodale leeftijdsdistributie (Skirrow 1987; Kapperud et al. 1992; Adak et al. 1995; Altekruse et al. 1999; Nachamkin 1999; Studahl and Andersson 2000), zo ook in Nederland (De Wit et al. 2001a; Van Pelt et al. submitted), met de hoogste incidentie bij jonge kinderen (0-4), gevolgd door een tweede toename bij jong volwassenen (Figuur 3.1, Tabel 3.3).

*Tabel 3.3. Leeftijdsverdeling van Campylobacter-patiënten in Nederland.*

| Leeftijdsgroepen | Campylobacter-incidentie patiënten / 100.000 / jaar |                                 |
|------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
|                  | Huisartsen-peilstations                             | 2 Streeklaboratoria             |
|                  | 1996-1999<br>N=88<br>(x 150)                        | 1996-2000<br>N=2443<br>(x 35,9) |
| 0 jaar           | 0,00                                                | 1,56                            |
| 1-4              | 1,60                                                | 1,86                            |
| 5-14             | 1,39                                                | 0,77                            |
| 15-29            | 1,43                                                | 1,42                            |
| 30-59            | 0,86                                                | 0,89                            |
| 60+              | 0,50                                                | 0,68                            |

Incidentie Campylobacter spp. patiënten / 100.000 inwoners / jaar per leeftijdsklasse gestandaardiseerd door te delen door de overall incidentie (vergelijk Tabel 3.1). Leeftijdsdistributie van de streeklaboratoria geschat met de gegevens van 2 laboratoria met een geschatte gezamenlijke bevolking van 1.01 miljoen inwoners. Referenties als in Tabel 3.1.

Voor baby's wordt een lagere incidentie gevonden dan voor iets oudere kinderen, in tegenstelling tot baby's in derdewereldlanden met hyperendemische condities (Skirrow and Blaser 1992; Taylor 1992). De toename bij jong-volwassenen in Nederland lijkt vrijwel geheel te kunnen worden toegeschreven aan vrouwen tussen 20 en 30 jaar (Figuur 3.1), andere studies vonden dit juist voor mannen (Tauxe 1992).



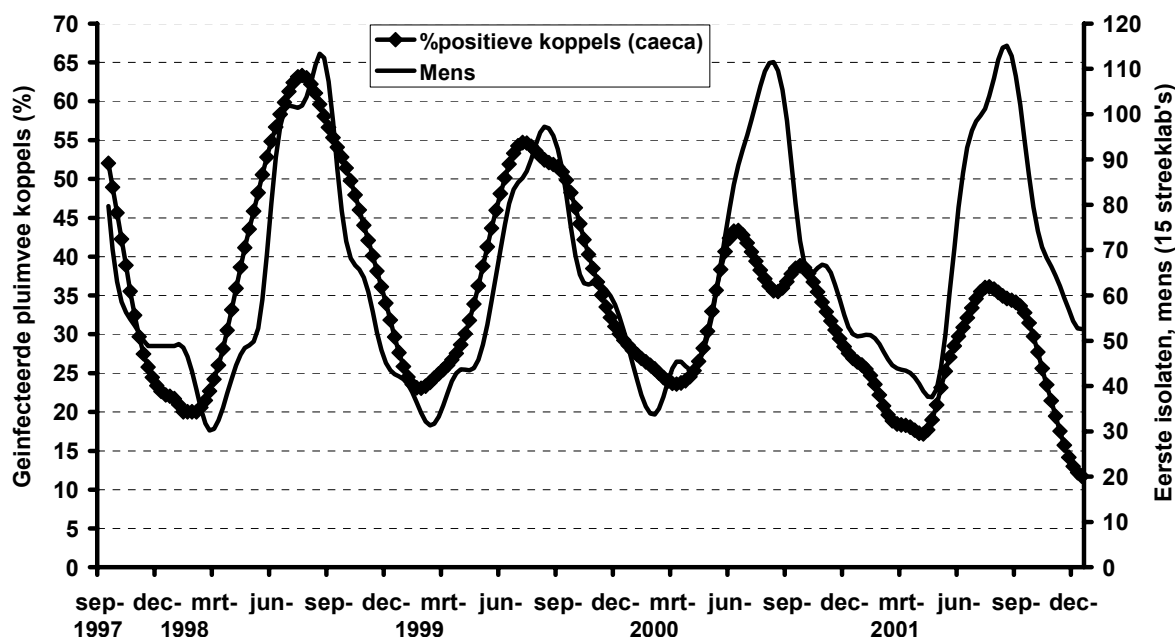
Figuur 3.1. Incidentie van campylobacteriose naar leeftijd en geslacht. Gegevens tussen 1996 en 2000 uit twee streeklaboratoria met 1.010.000 inwoners.

### Seizoen

Infecties met *Campylobacter* tonen vrijwel altijd een duidelijke seizoenstrend (Skirrow 1987) met een piek in de zomer en de vroege herfst. In Nederland loopt het seizoen voor het optreden van infecties bij de mens synchroon met die gevonden voor positieve bevindingen in de vleeskuikenhouderij (Figuur 3.2). Dit wordt niet gevonden voor *Salmonella*, waar wel bij de mens maar niet bij vleeskuikens een duidelijke seizoenstrend wordt gevonden (Van Pelt and Valkenburgh 2001). Figuur 3.2 toont echter in 2000 en 2001 bij vleeskuikens voor *Campylobacter* een minder geprononceerd piekseizoen dan bij de mens en daarnaast de eerder genoemde algemene stijging bij de mens en daling bij vleeskuikens. Het piekseizoen voor *Campylobacter* in vleeskuikens begint enkele weken eerder dan dat bij de mens en duurt ook enkele weken langer en lijkt derhalve ook wat dat betreft niet direct gekoppeld. In een vergelijkende studie tussen Europese landen waren begin, einde en piek van het *Campylobacter*-seizoen sterk afhankelijk van de breedtegraad (Nylen 1997) en lijken de seizoenstrend van vleeskuikens en mens ook niet duidelijk samen te vallen (Newell et al. 1999).

### Urbanisatie

Uit één streeklaboratorium (geschatte dekking: 690.000 inwoners) zijn gegevens over de woonplaats van de patiënten bekend (Van Pelt et al. 2001; Van Pelt et al. submitted). Over de periode 1996-2000 werd een sterk verband gevonden met de urbanisatiegraad. Incidenties zijn in de dorpen de helft van die gevonden in de steden. Verschillen in consultatiegedrag spelen hierbij mogelijk nog een rol.



Figuur 3.2 . Seizoensvariatie in voorkomen van laboratorium-bevestigde *Campylobacter*-infecties bij de mens (laboratoriumsurveillance) en *Campylobacter*-positieve koppels (caeca, gegevens PVE uit Van Pelt and Valkenburg, 2001; 4e kwartaal 2001 geschat).

### Explosies

Explosies van infecties treden zelden op in de ontwikkelde landen, het merendeel van de infecties is sporadisch (Nachamkin 1999). In Nederland werden door de KvW tussen 1987 en 1994 8 en tussen 1997 en 2000 5 explosies gerapporteerd waarbij *Campylobacter* betrokken was (Duynhoven et al. 2000; Havelaar et al. 2000). Ter vergelijking: *Salmonella* met een incidentie de helft van die van *Campylobacter* in de algemene bevolking (Tabel 3.1) werd ongeveer 7 keer vaker aangetroffen in nage-trokken explosies. In Engeland en Wales waren in 1995 en 1996 0,04% van de laboratorium-bevestigde *Campylobacter*-infecties afkomstig uit een bekende explosie (Adak et al. 1995; Evans et al. 1998). Voor Nederland zou dit uitkomen op minder dan 0,1%. Door het gebruik van de gegevens uit de laboratoriumsurveillance voor het detecteren van clusters in tijd, en/of regio en/of leeftijd, zoals op het RIVM geïmple-menteerd voor *Salmonella*, blijkt (bij het natrekken van signalen) dat het aantal explosies voor *Salmonella* veel hoger ligt dan het aantal door de KvW onderzochte explosies. Dit zou ook kunnen gelden voor *Campylobacter*. Met de huidige surveil-lance kan dit echter niet worden onderzocht.

### *Campylobacter*-species-verdeling

Uit recente typeringen met behulp van PCR en AFLP (zie Hoofdstuk 2.5.2) van humane *Campylobacter*-isolaten is gebleken dat *C. jejuni* in circa 84% van de patiënten gevonden wordt, *C. coli* bij circa 7% en 9% overigen, waaronder *C. lari* (Wagenaar et al. 2001b; De Wit et al. 2001a). Deze verhouding geldt ruwweg voor de meeste Europese landen, wat geconcludeerd kan worden op basis van de uit die landen terugkerende geïnfecteerde reizigers in 2000 (Swift et al. 2001). Een hoger aandeel van *C. jejuni* werd

begin jaren '90 gevonden in Nederland (90-99%) (Endtz et al. 1991) en de VS (99%) (Tauxe 1992).

### 3.3 Risicofactoren, transmissieroutes, reservoirs

Uit diverse patiënt-controle studies blijkt dat een groot deel van de solitaire gevallen van campylobacteriose in ontwikkelde landen opgedaan wordt in het buitenland (Tabel 3.4). Schattingen voor de Scandinavische landen, Engeland en Nederland laten zien dat het aantal gevallen met circa 20% zou verminderen indien deze risicofactor uitgeschakeld zou kunnen worden.

Risicofactoren in het land zelf zijn met name de consumptie en het bewerken van kippenvlees, het contact met landbouwhuisdieren, met name kippen, de consumptie van rauwe melk en onbehandeld water, en in mindere mate ook het contact met huisdieren (honden en katten). Kruisbesmetting en hygiëne binnen het huishouden blijken steeds belangrijke maar moeilijk meetbare factoren.

Opmerkelijk in de diverse recente patiënt-controle onderzoeken is de hoge fractie *Campylobacter*-infecties die onverklaard blijft (>50%), i.e. niet kan worden geassocieerd met een van de bekende risicofactoren. Deels is dit het gevolg van de beperkte power van de analyses door de combinatie van lage aantallen en het feit dat geen sprake is van één dominante risicofactor. Dit blijkt bijvoorbeeld uit het grote aantal significante (bekende) risicofactoren in de voorlopige analyses in de grootste patiënt-controle studie tot dusverre binnen Foodnet (Friedman et al. 2000b).

Een overduidelijke associatie met het voorkomen van *Campylobacter* wordt gevonden voor kippenvlees, met name in de studies uitgevoerd in de tachtiger jaren in de vorige eeuw. *Campylobacter* is frequent aanwezig in de darmflora van pluimvee. Tijdens het slachtproces van pluimvee wordt *Campylobacter* vanuit de darminhoud naar de karkassen overgebracht en vindt kruisbesmetting plaats, hetgeen leidt tot hoge besmettingspercentages van eindproducten (Tabel 3.4). Door het thermofiele karakter van de voor de mens pathogene *Campylobacter* spp. vindt onder typische bewaaromstandigheden geen groei plaats op rauw voedsel van dierlijke oorsprong. *C. jejuni* wordt bijvoorbeeld op kippenvlees bij kamertemperatuur snel geïnactiveerd maar kan weken overleven in bevroren toestand, hoewel de aantallen wel teruglopen (Oosterom et al. 1983). Dit verklaart deels waarom *Campylobacter* in tegenstelling tot *Salmonella* (wel groei op voedsel) zelden in explosies optreedt. Uit verschillende Nederlandse studies is gebleken dat circa driekwart van de *Campylobacter*-isolaten van vleeskuikens *C. jejuni* betreft en ongeveer één kwart *C. coli* (Endtz et al. 1991; Jacobs-Reitsma et al. 1994a), ook in 2000-2001 (vergelijk Tabel 3.4). In de negentiger jaren springt de rol van kippenvlees er niet meer zo ondubbelzinnig uit. Indien al significant, blijkt slechts een klein deel van de humane campylobacteriose door kip (consumptie, bewerking) te kunnen worden verklaard of lijkt zelfs beschermend te zijn voor het krijgen van een *Campylobacter*-infectie. Al in de tachtiger jaren waren er aanwijzingen dat herhaalde blootstelling aan *Campylobacter* leidt tot immuniteit voor campylobacteriose (Blaser et al. 1985; Sjogren et al. 1989). Dit wordt in sommige studies gezien als verklaring voor het gevonden lagere infectierisico voor personen die regelmatig (thuis) kip consumeren

(Adak et al. 1995; Eberhardt-Phillips et al. 1997; Friedman et al. 2000b; Effler et al. 2001). Haaks hierop lijkt echter de bevinding te staan dat beroepsmatig contact met kippen of rauw kippenvlees de hoogste risicofactor is voor een infectie (Adak et al. 1995; Eberhardt-Phillips et al. 1997; Friedman et al. 2000b; Studahl and Andersson 2000). Er lijkt een verschil in risico te bestaan, gevonden in sommige studies, tussen kip gegeten in restaurant (risico) of gegeten thuis (geen risico of beschermend).

In Zweden is het *Campylobacter* bestrijdingsprogramma bij vleeskuikens ongekend succesvol, maar neemt desondanks het aantal humane gevallen van campylobacteriose toe (Berndtson 1996; Swedish report 1996). Toch worden in een recente Zweedse studie kippen nog steeds als belangrijkste oorzaak voor campylobacteriose aangewezen (Studahl and Andersson 2000). Dit bleek ook in een natuurlijk experiment in 1999 in België waarbij, in verband met PCB's en dioxine-verontreinigd diervoer, over een periode van 4 weken alle kippenvlees en eieren uit de verkoop zijn gehaald en vernietigd (Vellinga 2002). Dit leidde in deze 4 weken, tot een abrupte reductie in de incidentie van *Campylobacter* van 40% (om daarna weer even abrupt terug te keren op het normale niveau). Dit betreft dus het gesommeerde effect van de goed in patiënt-controle onderzoek te meten bijdrage van directe consumptie en de moeilijk te meten bijdrage van kruiscontaminatie. Hierbij moet echter bedacht worden dat dit een Europees land is met de hoogste incidentie *Salmonella* Enteritidis (10 keer hoger dan in Nederland (Van Pelt et al. 1999)) en een tweemaal zo hoge incidentie van *Campylobacter* als in Nederland; beide aanwijzingen voor een sterkere aan kippenvlees gerelateerde bacteriële problematiek dan in Nederland. Feit is dat in Nederland het meest recente patiënt-controle onderzoek, getest in het laatste NIVEL-onderzoek, geen directe significante associatie toont met de consumptie van kippenvlees (De Wit 2001). Alles overziende lijkt het op rekening schrijven van 40% van de *Campylobacter*-infecties in Nederland aan kippenvlees een heel ruime bovengrens.

De meeste patiënt-controle onderzoeken tonen ook dat consumptie van of werken met varkens- en rundvlees een risicofactor is (Tabel 3.4). Varkens zijn frequent besmet met *Campylobacter* (Oosterom et al. 1985) en in mindere mate zijn ook rundvee en schapen reservoirs voor *Campylobacter* (Blaser et al. 1983a). Dit wordt ook gevonden in recente abattoir monitoringsprogramma's in de UK (Newell 2000) en in Denemarken, en in de monitoring van landbouwhuisdieren in Nederland (zie verder Hoofdstuk 4).

Tabel 3.4. Patiënt controle studies van laboratorium bevestigde sporadische campylobacteriose.

| Patiënt | Controle | Jaar        | Populatie                           | Land                  | Associatie voedsel / risicofactor                                                                                      | Diercontact                                | Auteurs                    |
|---------|----------|-------------|-------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------|
| 55      | 14       | 1980        | Goteburg                            | Zweden                | kip bereiding                                                                                                          | Pups, hond met diarree                     | Norkrans 1982              |
| 40      | 80       | 1981        | Denver, Ft Colins                   | Colorado              | ongezuiverd water, slecht gekookte kip, rauwe melk                                                                     | katten                                     | Hopkins 1984               |
| 54      | 54       | 6-9/1982    | Rotterdam                           | Nederland             | kip, rundvlees, voedsel van barbecue                                                                                   |                                            | Oosterom 1984              |
| 10      | 15       | 1982        | Larimer county                      | Colorado              | kip bereiding                                                                                                          |                                            | Hopkins 1983               |
| 53      | 106      | '82-'83     | dorpskinderen                       | Iowa                  | rauwe melk                                                                                                             |                                            | Schmid 1987                |
| 218     | 526      | '82-'83     | HMO patiënten                       | Washington state      | te weinig gekookte kip(48%)                                                                                            | dieren met diarree                         | Harris 1986b<br>Saeed 1993 |
| 45      | 45       | '83-'84     | studenten                           | Georgia               | te weinig gekookte kip(70%)                                                                                            | katten                                     | Deming 1987                |
| 15      | 90       | '84-'85     | 0-5 jarigen (1 stad)                | Engeland              |                                                                                                                        | Pups                                       | Salfield 1987              |
| 52      | 103      | '98-'90     | 3 provincies                        | Noorwegen             | kip, sausij, kruisbesmetting                                                                                           | honden                                     | Kapperud 1992              |
| 29      | 42       | voorjr '90  | Manchester                          | Engeland              | melkfles (vogels)                                                                                                      |                                            | Lighton 1991               |
| 598     | 738      | 5/'90-1/'91 | PHLS                                | Engeland & Wales      | >>50%?; beroeps-exp rauw vlees; ongezuiverd water; beschermend: gekookte kip, bewerken rauwe kip, beroeps dier contact | huisdier met diarree                       | Adak et al. 1995           |
| 282     | 318      | 8/'93-1/'94 | >18 jr., controles negatieve feces  | Engeland (Nottingham) | 50%?; kip+ bewerken rauwe kip(50%); buitenland                                                                         | Pups                                       | Neal and Slack 1995        |
| 621     | 621      | 6/'94-2/'95 | 4 hoog incidente centra:223/100.000 | Nieuw Zeeland         | reizen, rauw/ slecht gekookt kippenvlees, kip eten buitenshuis, rauwe melk, onbehandeld water. beschermend: kip thuis  | contact kalveren,pups                      | Eberhardt-Phillips 1997    |
| 229     | 229      | 1993-'96    | IID-study                           | England & Wales       | 80%?; buitenland (9%); kip uit restaurant(11%); kip thuis NS; keukenhygiëne NS                                         | Pups NS                                    | Rodrigues et al. 2001      |
| 101     | 198      | 1995        | 1 provincie                         | W-Zweden              | rauwe melk; kip; varken; barbecue                                                                                      | dagelijks werken of contact kip, boerderij | Studahl and Anderson 2000  |
| 227     | 250      | 5/'96-9/'97 |                                     | Denemarken            | 50%?; slecht gekookte kip (7%); vlees van barbecue (18%); drinkwater (7%); buitenland (18%)                            |                                            | Neimann et al. 1998        |
| 211     | 211      | 5-9/'98     |                                     | Hawai                 | kip uit restaurant; (antibioticagebruik risicofactor). vager: ham, kalkoen; beschermend: kip thuis                     | (geïndiceerd: pups; kip)                   | Effler et al. 2001         |
| 89      | 157      | 5/'96-5/'99 | 35 representatieve HA-praktijken    | Nederland             | >65%?(mede door geringe power); buitenland (17%); bij niet-reizenden: barbecue (11%); kip NS.                          | hond (16%)                                 | De Wit 2001                |
| 1463    | 1317     | 1/'98-3/'99 | Foodnet                             | Verenigde Staten      | reizen, slecht gekookt kippevlees, vlees eten buitenshuis, rauwe melk, rauwe schelpdieren. beschermend: kip thuis      | contact landbouwhuisdieren, pups           | Friedman 2000b             |

Explosies van *Campylobacter enteritis* in ontwikkelde landen zijn relatief vaak geassocieerd met de consumptie van rauwe melk en onbehandeld water. Tussen 1995 en 1999 registreerden 11 Europese landen 154 explosies waarvan 123 in Engeland en Wales, Zweden, Duitsland en Spanje (Goosen et al. 1995). 45% van de explosies was voedsel gerelateerd exclusief 18% aan ongepasteuriseerde melk, 15% was water-gerelateerd en van 22% was de oorzaak niet bekend. In de jaren '80 gerapporteerde incidenties in Nederland van *Campylobacter* in rauwe melk zijn laag, variërend van 0% tot 6% (Oosterom et al. 1982; Humphrey and Hart 1988). Besmetting kan met name optreden via de feces van de koe (Waterman et al. 1984; Beumer et al. 1988). *Campylobacter* is hitte-gevoelig en overleeft niet in melk na pasteurisatie of in vlees na koken (Doyle and Roman 1981; Oosterom et al. 1983). In Nederland doen zich slechts weinig explosies voor, waarschijnlijk omdat melk en water gewoonlijk niet op grote schaal onbehandeld worden gedronken. Om dezelfde reden wordt verondersteld dat melk en water geen significante rol zouden spelen bij het veroorzaken van sporadische infecties in Nederland. Mogelijk dat de rol van rauwmelkse producten toch wordt onderschat (Tabel 3.4). 4% van de controles en 6% van de patiënten met een *Campylobacter*-infectie in de NIVEL- en Sensor-onderzoeken had rauwe melk geconsumeerd in de nagevraagde week (De Wit 2001). In een recente patiënt-controle studie uit Zweden (Studahl and Andersson 2000) werd een duidelijke rol van rauwmelkse producten gevonden. Voorts werden in mei 2001 17 Duitse middelbare scholieren op Ameland met *Campylobacter* besmet via rauwe melk en heeft een paar jaar daarvoor een soortgelijk incident plaatsgevonden in dezelfde setting (Fernandes T, personal communication). Deze explosies zijn niet terug te vinden in de standaard explosie-rapportages.

Honden (Torre 1993) en in mindere mate katten (Bruve et al. 1980) worden beschouwd als reservoirs van *Campylobacter*. De gerapporteerde besmettingspercentages van honden en katten variëren zeer sterk. Duidelijk is wel dat puppies en kittens vaker positief zijn voor *Campylobacter* dan oudere dieren (Burnens et al. 1992). Bij hond en kat blijken naast respectievelijk *C. upsaliensis* en *C. helveticus* ongeveer 50% van de geïsoleerde stammen *C. jejuni* te zijn. Tot nu toe wordt er vanuit gegaan dat alle *C. jejuni* isolaten pathogeen kunnen zijn voor de mens. Vanwege dit dragerschap bij hond en kat is *Campylobacter*-besmetting van de mens door direct contact met deze dieren niet verbazingwekkend. In de literatuur zijn casuïstieken beschreven waarbij verband tussen infectie bij de mens en het contact met het huisdier aannemelijk (Blaser et al. 1978; Svedhem and Norkrans 1980; Blaser et al. 1982; Miller et al. 1987) of bewezen (Wolfs et al. 2001) is. Op één duidelijk beschreven casuïstiek na (Miller et al. 1987), betreft het hier sporadische gevallen. Drie patiënt-controle studies die werden uitgevoerd in de Verenigde Staten geven contact met huisdieren aan als risicofactor. In een uitgebreide patiënt-controle studie, uitgevoerd in de staat Washington in 1981, werd 6% van de gevallen toegeschreven aan contact met huisdieren (Harris 1984). In een studie onder studenten in Georgia werd 30% van de gevallen toegeschreven aan contact met katten (Deming et al. 1987). In een studie uitgevoerd in Colorado werd contact met katten als risicofactor geïdentificeerd (Hopkins and Scott 1983). In Europa wijzen 3 studies contact met huisdieren aan als

risicofactor voor campylobacteriose (Salfield and Pugh 1987; Adak et al. 1995; Neal and Slack 1997). In Nieuw-Zeeland wijst één studie op huisdieren (Eberhardt-Philips et al. 1997). Sinds mei 2000 doet ID-Lelystad onderzoek naar besmetting door huisdieren, door vergelijking van AFLP-patronen van door een streeklaboratorium ingestuurde isolaten uit patiënten en uit feces van hun huisdieren (Wagenaar et al. 2001b). In het recente Nederlandse patiënt-controle onderzoek blijkt de rol van 'hondenbezit' een belangrijke risicofactor. De puntschatting geeft aan dat deze risicofactor verantwoordelijk zou zijn voor 16% van de infecties met *Campylobacter*, bijna zo groot als de rol van reizen (17%).

Naast het contact met gezelschapsdieren kunnen ook infecties via landbouwhuisdieren optreden. Met name moet hier gedacht worden aan kinderboerderijen waar het contact van de mens op een gevoelige leeftijd (kind) met het dier (koeien, kippen) zeer intensief is. Voor zover bekend zijn er tot nu toe geen veronderstelde of bewezen gevallen van campylobacteriose ten gevolge van contact met dieren op de kinderboerderij. Direct contact van mensen met levend besmette vleeskuikens treedt op bij boeren, vangploegen en bij slachthuismedewerkers. In een Zweeds onderzoek (Studahl and Anderson 2000) werd gevonden dat werken, wonen of bezoeken van een boerderij een significante risicofactor was, evenals direct contact met kippen. Omdat door mensen op een boerderij ook vaker rauwe melk of water uit een eigen put wordt gedronken, was het niet goed mogelijk de relatieve rol van verschillende risicofactoren verder te onderzoeken. Van slachthuismedewerkers is slechts anekdotisch bekend dat personen die voor het eerst werk starten bij een vleeskuikenslachterij, na één of twee dagen ziek thuis zijn om daarna het werk zonder verdere problemen te kunnen voortzetten. Slechts één geval is bekend waarbij direct contact op een slachthuis zeer aannemelijk gemaakt kon worden (Toszeghy et al. submitted). Van vangploegen is geen informatie beschikbaar.

De rol van de seizoenen op natuurlijke reservoirs zou mogelijk een belangrijke motor kunnen zijn voor de breedtegraad-afhankelijke verschillen tussen landen in de seizoenstrends van voorkomen van *Campylobacter* bij de mens en bij vleeskuikens, alsook een verklaring voor de losse koppeling tussen de twee (Nylen 1997; Newell et al. 1999) (Figuur 3.2). Ook het seizoensafhankelijk in tegenfase zijn van het aantal infecties en de mate van resistentie bij de mens (en mogelijk ook bij vleeskuikens) en de verschillen in voorkomen afhankelijk van urbanisatiegraad zou verband kunnen houden met een nog onbegrepen rol van de natuurlijke reservoirs.



## 4. Blootstellingsroutes en interventiemogelijkheden

*E. de Boer, W.F. Jacobs-Reitsma, J.A. Wagenaar, H.J. Stegeman, F.M. van Leusden, R.R. Beumer, J.F. Schijven*

### 4.1 Kippenvlees

Campylobacter komt frequent in kippen en ander pluimvee voor, terwijl de dieren zelf niet ziek worden ten gevolge van deze besmetting. Hoewel in Nederland besmet kippenvlees vermoedelijk de belangrijkste bron van campylobacteriose bij de mens is, zijn de bewijzen daarvoor indirect. Dit wordt mede veroorzaakt door het feit dat het bij deze infecties vooral om sporadische gevallen gaat en een specifieke bron meestal niet kan worden aangewezen. De meeste informatie hieromtrent is afkomstig van patiënt-controle studies of door vergelijking van stammen geïsoleerd uit verschillende bronnen met die afkomstig van patiënten. Slechts in enkele explosies in andere landen werd een causaal verband gelegd met de consumptie van kippenvlees (Tauxe 1992; Pebody et al. 1997; Pearson et al. 2000).

In 1997 is het Plan van Aanpak (PVA) 'Salmonella en Campylobacter in de pluimveevleessector' van start gegaan. Met dat PVA werd beoogd de infectiegraad van kippenvlees direct na de slachterij-/uitsnijderijfase terug te dringen tot <10% van de koppels voor Salmonella en 15% voor Campylobacter. In 2000 is gebleken dat de doelstellingen niet zijn gehaald en is het nieuwe Actieplan 2000+ in de strijd tegen Salmonella en Campylobacter gelanceerd.

#### 4.1.1 Besmetting op boerderij-niveau

Het belang van de verschillende potentiële besmettingsroutes van kuikens met Campylobacter is slechts gedeeltelijk bekend. Verticale transmissie (van generatie op generatie via het ei) wordt niet erg waarschijnlijk geacht, hoewel sommige onderzoekers hier wel veel waarde aan hechten en vinden dat meer onderzoek in die richting nodig is (Pearson et al. 1996; Stern et al. 2000). Als mogelijke besmettingsbronnen (horizontale transmissie) voor kuikens worden genoemd drinkwater, insecten, knaagdieren, voer, lucht en vogels.

Literatuurgegevens laten zien dat onder normale commerciële omstandigheden kuikens zelden binnen de leeftijd van twee weken worden gekoloniseerd (Newell et al. 2000). Kuikens kunnen kunstmatig worden besmet kort na het uitbroeden en vertonen dan doorgaans geen ziekteverschijnselen. Slechts weinig publicaties maken melding van ziekteverschijnselen en sterfte en dan alleen bij heel jonge dieren (Corry and Atabay 2001).

Wanneer een koppel kuikens wordt besmet met Campylobacter, dan vindt een zeer snelle verspreiding van de besmetting plaats, waarbij binnen enkele dagen alle of vrijwel alle dieren besmet raken (Jacobs-Reitsma et al. 1995; Berndtson et al. 1996).

Slechts één studie beschrijft dat de besmettingsgraad afneemt en wel bij individueel gehuisveste dieren (Achen et al. 1998). Vele andere publicaties geven aan dat de uitscheiding in de tijd nauwelijks verandert, zeker niet bij groepshuisvesting van de dieren. Bij de besmetting van koppels worden verschillende typen gevonden binnen één stal of zelfs één dier (Jacobs-Reitsma et al. 1995; 2000).

In het levende dier wordt *Campylobacter* in de hoogste aantallen aangetroffen in de dunne darm, dikke darm, cloaca en vooral de blindedarm (Achen et al. 1998). Deze aantallen bedragen doorgaans  $10^5$ - $10^9$  kve/g darminhoud (Berrang et al. 2000).

Tabel 4.1 geeft een overzicht van besmettingspercentages gevonden in verschillende landen van Noord-Europa (Newell et al. 2000). Vergelijking van de cijfers van de verschillende landen is moeilijk omdat verschillende isolatiemethoden werden gebruikt, de leeftijden van de bemonsterde koppels waarschijnlijk verschilden en de bemonstering in verschillende perioden van het jaar plaatsvond. Desalniettemin lijkt de *Campylobacter*-besmetting van koppels in de Scandinavische landen minder te zijn dan die in Nederland en het Verenigd Koninkrijk.

*Tabel 4.1. Campylobacter in koppels vleeskuikens op bedrijven in Noord-Europa (longitudinale studies).*

| Land                | Jaar      | Aantal koppels   | % Campylobacter-positief | Referentie                  |
|---------------------|-----------|------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Nederland           | 1992-1993 | 187              | 82                       | Jacobs-Reitsma et al. 1994a |
|                     | 1991-1993 | 112              | 57                       | Van de Giessen et al. 1996a |
| Verenigd Koninkrijk | 1989-1994 | 251 <sup>a</sup> | 27                       | Pearson et al. 1996         |
|                     | ?         | 151 <sup>b</sup> | 45                       | Evans 1997                  |
|                     | ?         | 200              | 95                       | Evans 1997                  |
| Denemarken          | 1999      | 6557             | 46                       | Anonymous 2000              |
|                     | 2000      | 6160             | 37,7                     | Anonymous 2001b             |
| Noorwegen           | 1990-1991 | 176              | 18                       | Kapperud et al. 1993        |
| Zweden              | 1987      | 287              | 27                       | Berndtson et al. 1996       |
|                     | 1988-1990 | 622              | 10-16                    | Berndtson 1996              |
|                     | 1991-1995 | Ca 3750          | 12-16                    | Berndtson 2000              |
|                     | 1996-1999 | Ca 3750          | 9-10                     | Berndtson 2000              |

<sup>a</sup> 6-8 stallen op één bedrijf, <sup>b</sup> cross-sectioneel in plaats van longitudinaal.

In verschillende survey's blijkt een seizoenseffect aantoonbaar, met een hoger besmettingspercentage in de zomer. Een mogelijke verklaring hiervoor is een verhoogde *Campylobacter*-besmetting in de omgeving gedurende de zomerperiode, waarbij via onder andere de ventilatie in kippenhokken een grotere besmettingskans van de dieren optreedt (Newell et al. 2000). In de volgende sub-paragrafen zijn de resultaten van Nederlands onderzoek naar *Campylobacter* in pluimvee op verschillende typen bedrijven in de pluimveeproductieketen weergegeven.

### **Opfokbedrijven**

Bij onderzoek naar de aanwezigheid van *Campylobacter* in fokbedrijven (grootouderdieren vleeskuikenproductie), waarbij de leeftijd van de onderzochte dieren varieerde van 6 – 40 weken, bleken 7 (78%) van 9 bedrijven en 29 (67%) van 43 afzonderlijke stallen *Campylobacter*-positief. In totaal werden 344 isolaten geserotypeerd, waarbij 19 verschillende serotypen werden aangetroffen. Wanneer op basis van serotype werd ingedeeld naar species (niet volledig betrouwbaar, zie Hoofdstuk 2.5) was de verdeling *C. jejuni* 49,1%, *C. coli* 38,4%, niet-typeerbaar 12,5%. De bemonstering vond plaats in de periode augustus-september 1990 (Jacobs-Reitsma 1995).

### **Vermeerderingsbedrijven**

In het kader van het project 'Beheersing van *Campylobacter* in de vleeskuikenhouderij' werden 9 (100%) van 9 ouderdierbedrijven *Campylobacter*-positief bevonden. Alle 21 afzonderlijke onderzochte stallen bleken *Campylobacter*-positief. In totaal 370 isolaten werden geribotypeerd, waarbij 31 verschillende ribotypen werden aangetroffen. Wanneer op basis van ribotype werd ingedeeld naar species (redelijk betrouwbaar, zie Hoofdstuk 2.5) was de verdeling *C. jejuni* 33,5%, *C. coli* 66,5% (zie ook Tabel 4.7). Dit hoge percentage *C. coli* is opvallend. Mogelijk zou dit te maken kunnen hebben met een betere overleving gedurende langere tijd van *C. coli* ten opzichte van *C. jejuni*, maar dit zou verder uitgezocht moeten worden. De leeftijd van de dieren varieerde van 44 - 60 weken en de bemonsteringsperiode liep van juli 1998 tot november 1999 (Jacobs-Reitsma et al. 2000).

### **Broederijen**

Bij onderzoek in broederijen in de periode november 1989 – januari 1991 bleken monsters afval/dons (n=187) en inlegvellen (n=115) *Campylobacter*-negatief (Jacobs-Reitsma et al. 1995).

### **Legbedrijven**

Twee groepen leghennen, gehuisvest in batterijen of op de grond, werden gedurende hun (productieve) leven onderzocht op de aanwezigheid van *Campylobacter*. De leghennen in beide huisvestingssystemen raakten besmet met *Campylobacter*, maar de *Campylobacter*-besmetting in de koppels die op batterijen gehuisvest waren, trad later op. Het isolatiepercentage binnen positieve koppels was vrijwel 100% en de leghennen bleven tot aan de slacht steeds *Campylobacter* uitscheiden via hun blindedarmmest (Tabel 4.2). Serotypering van *Campylobacter*-isolaten wees in de richting van een horizontale besmetting vanuit de omgeving. Van 3 van de 179 eieren, afkomstig van *Campylobacter*-uitscheidende legkoppels, werd *Campylobacter* geïsoleerd van met mest bevuilde eischalen, maar niet uit de eidooiers, of uit 40 aanvullend onderzochte eidooiers (Tabel 4.3). *Campylobacter* werd ook aangetroffen in ovaria, magnum, isthmus en uterus (Tabel 4.2). Eieren werden niet onderzocht.

*Tabel 4.2. Campylobacter in organen van 100 leghennen (consumptie-eieren productie) (Jacobs-Reitsma 1994).*

| Monstersoort | Aantal monsters positief / aantal monsters onderzocht (%)<br>positief) |
|--------------|------------------------------------------------------------------------|
| Lever        | 6/ 100 ( 6)                                                            |
| Krop         | 11/ 20 (55)                                                            |
| Kliermaag    | 9/ 20 (45)                                                             |
| Spiermaag    | 3/ 20 (15)                                                             |
| Duodenum     | 7/ 20 (35)                                                             |
| Ileum        | 11/ 20 (55)                                                            |
| Colon        | 18/ 20 (90)                                                            |
| Caecum       | 93/ 100 (93)                                                           |
| Ovarium      | 4/ 100 ( 4)                                                            |
| Magnum       | 7/ 100 ( 7)                                                            |
| Isthmus      | 11/ 100 (11)                                                           |
| Uterus       | 14/ 100 (14)                                                           |

*Tabel 4.3. Campylobacter op of in eieren van de leghennen uit Tabel 4.2.*

|                                                | Op schaal | In eigeel |
|------------------------------------------------|-----------|-----------|
| Vuilschalige eieren (geen consumptiekwaliteit) | 3/139     | 0/139     |
| Schone consumptie-eieren                       | 0/40      | 0/80      |

### ***Vleeskuikenbedrijven***

Van maart 1992 tot en met maart 1993 werden in totaal 187 vleeskuikenkoppels onderzocht, afkomstig van drie verschillende slachterijen. Elke week werden minimaal 10 koppels bemonsterd en per koppel werden 25 blindedarmen onderzocht. Uit 153 van de 187 (82%) onderzochte koppels werd *Campylobacter* geïsoleerd. De *Campylobacter*-besmetting van vleeskuikenkoppels vertoonde een seizoensinvloed, met de hoogste besmettingsgraad (100%) gedurende de maanden juni tot en met september en de laagste besmettingsgraad in maart (50%) (Tabel 4.4).

*Tabel 4.4. Prevalentie van Campylobacter bij vleeskuikens (periode 1992/1993), inclusief seizoenseffect (blindedarmmonsters genomen tijdens het slachten) (Jacobs-Reitsma et al. 1994a).*

| Periode       | Aantal koppels positief / aantal onderzocht (%) |
|---------------|-------------------------------------------------|
| week 14, 1992 | 6/10 (60)                                       |
| week 18       | 9/11 (82)                                       |
| week 22       | 8/11 (73)                                       |
| week 26       | 11/11 (100)                                     |
| week 30       | 16/16 (100)                                     |
| week 34       | 13/13 (100)                                     |
| week 38       | 15/15 (100)                                     |
| week 42       | 14/15 (93)                                      |
| week 46       | 18/22 (82)                                      |
| week 50       | 15/17 (88)                                      |
| week 1, 1993  | 9/15 (60)                                       |
| week 5        | 11/15 (73)                                      |
| week 10       | 8/16 (50)                                       |
| Totaal        | 153/187 (82)                                    |

Sinds 1997 loopt het 'surveillanceprogramma zoönosenverwekkers' van de KvW en het RIVM, waarbij gedurende het gehele jaar bij mestbedrijven at random mestmonsters van vleeskuikens worden genomen en onderzocht op de aanwezigheid van onder andere *Campylobacter*. In de jaren 1997-1999 bleek een daling op te treden van de *Campylobacter*-besmetting van koppels vleeskuikens; deze daling heeft zich in 2000 echter niet doorgezet (zie Tabel 4.5).

Tabel 4.5. Prevalentie van *Campylobacter* bij vleeskuikens (Van Pelt en Valkenburg 2001).

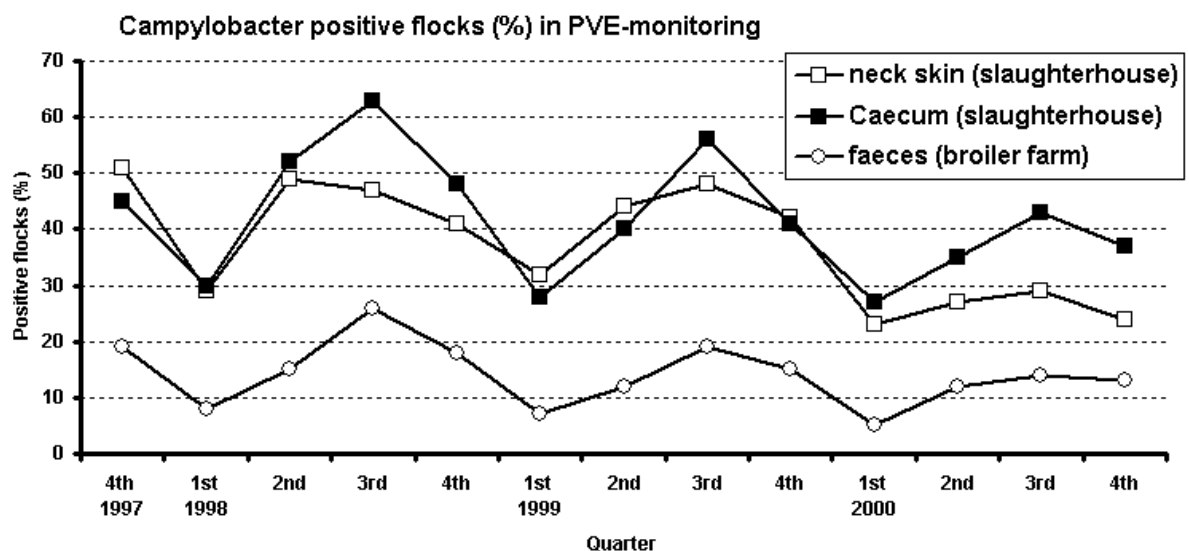
| Jaar | Aantal koppels positief / aantal onderzocht <sup>a</sup> (%) | Percentage koppels positief(b), [c] |
|------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1997 | 21/47 (45)                                                   | (63), [-]                           |
| 1998 | 58/189 (31)                                                  | (48), [48]                          |
| 1999 | 25/151 (17)                                                  | (24), [41]                          |
| 2000 | 31/128 (24)                                                  | (34), [35]                          |

<sup>a</sup> at random bemonstering (wisselende tijdstippen gedurende de mestperiode), surveillanceprogramma KvW/RIVM.

<sup>b</sup> geschatte prevalentie op slachtleefijd (7 weken) met behulp van logistische regressie-analyse, surveillanceprogramma KvW/RIVM.

<sup>c</sup> bemonstering op moment van slachten, PVE monitoringsprogramma.

Figuur 4.1 toont de resultaten van door het PVE uitgevoerd onderzoek naar de *Campylobacter*-besmetting van vleeskuikens op de boerderij en in de slachterij (zie ook Tabel 4.5). Gedurende de periode 1998-2000 bleek de *Campylobacter*-besmetting slechts in geringe mate af te nemen. Ook in deze gegevens blijkt een duidelijk seizoenseffect op te treden, met het hoogste besmettingspercentage in de zomerperiode.



Figuur 4.1. Prevalentie van *Campylobacter* in koppels vleeskuikens (PVE-monitoring, uit Van Pelt and Valkenburg 2001).

Gedurende de periode september 1997-oktober 1999 werd een intensief onderzoek uitgevoerd naar de aanwezigheid van *Campylobacter* in vleeskuikenkoppels op 10 bedrijven. De resultaten per jaar staan vermeld in Tabel 4.6. In totaal werd in 275 (61%) van de 452 onderzochte koppels *Campylobacter* aangetroffen. Per bedrijf liep het aantal koppels dat besmet was met *Campylobacter* echter uiteen van 26 (38%) van de 69 koppels tot 36 (90%) van de 40 koppels. Opvallend was dat in 52 (19%) van 276 onderzochte koppels op 2 weken leeftijd al *Campylobacter* in de kuikens werd aangetroffen.

*Tabel 4.6. Prevalentie Campylobacter bij vleeskuikens op 10 intensief gevolgde bedrijven (2-7 stallen per bedrijf) gedurende september 1997 – september 1999 (verse blindedarmmest uit de stal, één dag voor slachten of blindedarmmonsters tijdens slachten) (Jacobs-Reitsma et al. 2000).*

| Jaar            | Aantal koppels positief/aantal onderzocht | % Positief |
|-----------------|-------------------------------------------|------------|
| 1997 (sept-dec) | 26/41                                     | 63,4       |
| 1998 (jan-dec)  | 106/214                                   | 49,5       |
| 1999 (jan-sept) | 143/197                                   | 72,6       |
| Totale studie   | 275/452                                   | 60,8       |

Ribotyperingsresultaten zijn beschikbaar voor 2822 isolaten uit deze studie (inclusief isolaten afkomstig van varkens, omgevingsmonsters en ouderdieren). Deze zijn (redelijk betrouwbaar) onder te verdelen op species-niveau (Tabel 4.7).

*Tabel 4.7. Aantal en percentage getypeerde isolaten per species, onderverdeeld naar de verschillende herkomsten van monstermateriaal.*

|                   | Vleeskuikens |      | Varkens |      | Omgeving |     | Ouderdieren |      |
|-------------------|--------------|------|---------|------|----------|-----|-------------|------|
|                   | Aantal       | %    | Aantal  | %    | Aantal   | %   | Aantal      | %    |
| <i>C. coli</i>    | 261          | 11,3 | 61      | 88,4 | 0        | 0   | 246         | 66,5 |
| <i>C. jejuni</i>  | 1938         | 83,7 | 0       | 0    | 16       | 100 | 124         | 33,5 |
| <i>C. species</i> | 116          | 5    | 8       | 11,6 | 0        | 0   | 0           | 0    |
| Totaal            | 2315         | 100  | 69      | 100  | 16       | 100 | 370         | 100  |

#### 4.1.2 Slacht en verwerking

Vleeskuikens worden in plastic kratten of containers aangevoerd bij de slachterijen. Deze kratten blijken vaak besmet met onder andere *Campylobacter*. Zelfs bij gereinigde kratten wordt nog vaak *Campylobacter* aangetroffen, waardoor aanvaankelijk onbesmette koppels besmet kunnen geraken (Jacobs-Reitsma et al. 1998; Newell et al. 2001). Wanneer *Campylobacter*-positieve koppels vleeskuikens worden geslacht, dan kan *Campylobacter* tijdens alle stadia van de slacht op de karkassen worden aangetroffen, evenals op de slachterij-apparatuur, in koelwater, in het broeiwater wanneer de temperatuur lager is dan 53 °C en in de lucht op veel plaatsen in de slachterij (Berndtson et al. 1996; Corry and Atabay 2001). De besmetting van karkassen neemt vaak in de loop van de slachtdag toe, maar na grondige reiniging en

desinfectie aan het eind van de dag wordt de volgende dag weer gestart in een Campylobacter-vrije of Campylobacter-arme slachtlijn. Kruisbesmetting van koppels die de volgende dag worden geslacht kan optreden bij onvoldoende reiniging en desinfectie (Genigeorgis et al. 1986). Campylobacter-positieve koppels zullen meestal, maar niet altijd, besmette kippenproducten opleveren, waarbij alleen een decontaminatie van het eindproduct nog een Campylobacter-vrij product kan geven. Campylobacter-negatieve koppels raken meestal besmet wanneer ze worden geslacht na geïnfecteerde koppels (Rivoal et al. 1999), maar de aantallen Campylobacter per karkas zijn vaak laag (Bull et al. 2001). Alleen het slachten van Campylobacter-vrije koppels onder strikt Campylobacter-vrije slachtomstandigheden, die momenteel niet of zeer moeilijk zijn te realiseren, kan resulteren in een onbesmet eindproduct. Het uitsnijden van karkassen geeft gemakkelijk kruisbesmetting van producten, waarbij het verwijderen van huid de aantallen Campylobacter weer reduceert.

#### **4.1.3 Distributie en detailhandel**

Gegevens over de besmettingspercentages van kippenproducten in diverse landen zijn moeilijk te vergelijken door verschillen in bemonsteringsmethode (spoelen karkas, nek huid, spiervlees, swab) en detectiemethoden (Jacobs-Reitsma 2000).

In het monitoringsprogramma 'Pathogenen in kip en kippenproducten' van de KvW worden verschillende categorieën kippenproducten onderzocht op de aanwezigheid van onder andere Campylobacter. Bemonstering vindt plaats verspreid over het kalenderjaar in het gehele land, rekening houdend met de verdeling van consumenten over het land. Tevens wordt wat de plaats van bemonstering (supermarkt, poelier, markt) betreft rekening gehouden met het koopgedrag van de consument. Dit programma loopt nu meer dan 10 jaar en Tabel 4.8 laat de resultaten voor Campylobacter zien. Hieruit blijkt dat er vanaf 1997 tot 1999 een daling in het besmettingsniveau is opgetreden die zich in 2000 niet heeft kunnen voortzetten. Dit is analoog aan de resultaten van de monitoring op mestbedrijven (Tabel 4.5). Recent beschikbaar gekomen resultaten van het monitoringsprogramma van de KvW over het jaar 2001 laten weer een geringe stijging van de Campylobacter-besmetting van kippenproducten zien. Van 1578 onderzochte producten bleken 513 (32,5%) Campylobacter te bevatten (Van der Zee et al. 2002).

Besmettingspercentages per bedrijfscategorie waren in afnemende volgorde: marktpoelier (26,0%), poelier (24,2%), supermarkt (23,9%) en slager (15,0%) (Van der Zee et al. 2001).

Tabel 4.8. *Campylobacter* in kippenproducten uit de detailhandel (Van der Zee et al. 2001; 2002).

| Jaar | Aantal monsters | Campylobacter-positief (%) |
|------|-----------------|----------------------------|
| 1991 | 1129            | 36,7                       |
| 1992 | 1184            | 40,2                       |
| 1993 | 1393            | 36,6                       |
| 1994 | 1564            | 34,8                       |
| 1995 | 1359            | 31,5                       |
| 1996 | 1325            | 36,2                       |
| 1997 | 1314            | 31,8                       |
| 1998 | 1077            | 26,9                       |
| 1999 | 859             | 23,6                       |
| 2000 | 1454            | 30,5                       |
| 2001 | 1578            | 32,5                       |

Bij een in 1998 door het RIKILT, in opdracht van de Consumentenbond, uitgevoerd onderzoek van monsters kipfilets uit de detailhandel bleken 54 (64%) van 85 monsters *Campylobacter*-positief. Dit besmettingspercentage bleef daarmee op het niveau van eerdere onderzoeken in 1992, 1994 en 1996 (Van Egmond 1998). Een verklaring voor het hoge besmettingspercentage in deze onderzoeken, vergeleken met de resultaten van de KvW (Tabel 4.8), is een verschil in onderzochte monsterhoeveelheid. In het RIKILT-onderzoek werd 25 g en in het KvW-onderzoek 0,1 g onderzocht.

Het aantal beschikbare kwantitatieve gegevens over *Campylobacter*-besmetting van kippenproducten is zeer beperkt. In recent onderzoek van het RIVM bleek het aantal *Campylobacter* op vleeskuikenkarkassen, bepaald met de spoelmethode, te variëren van <10 (18%) tot >5500 (18%) (Tabel 4.9).

Tabel 4.9. *Besmettingsconcentratie van Campylobacter op kippenproducten* (Dufrenne et al. 2001).

| Type product | N  | %  | MWA <sup>1</sup> per karkas                                              |
|--------------|----|----|--------------------------------------------------------------------------|
| Vers         | 8  | 18 | 0-10                                                                     |
|              | 9  | 20 | 11-100                                                                   |
|              | 6  | 13 | 101-1000                                                                 |
|              | 7  | 16 | 1001-5500                                                                |
|              | 8  | 18 | >5500                                                                    |
|              | 7  | 16 | onwaarschijnlijk MWA-resultaat (maar wel <i>Campylobacter</i> -positief) |
| Diepvries    | 25 | 57 | 0-10                                                                     |
|              | 6  | 14 | 11-100                                                                   |
|              | 3  | 7  | 101-1000                                                                 |
|              | 3  | 7  | 1001-5500                                                                |
|              | 1  | 2  | >5500                                                                    |
|              | 6  | 14 | onwaarschijnlijk MWA-resultaat (maar wel <i>Campylobacter</i> -positief) |

<sup>1</sup> Meest Waarschijnlijk Aantal.

Uit Tabel 4.9 blijkt tevens dat het besmettingsniveau van diepvrieskip duidelijk lager is dan dat van verse producten. Ook uit andere onderzoeken is gebleken dat invriezen het aantal *Campylobacter* reduceert, maar dat lage besmettingsniveaus aanwezig blijven (Oosterom et al. 1983; NACMCF 1994). De betere overleving in verse producten wordt verklaard doordat *Campylobacter* in deze producten tijdens ontvedering ingesloten worden in de follikels van de veren en zodoende beter beschermd zijn tegen stress door bijvoorbeeld drogen, vriezen of zuurstof. Door een hogere broeitemperatuur, die wordt toegepast bij de productie van diepvrieskippen, is de opperhuid meer beschadigd en kan daardoor minder bescherming bieden aan de *Campylobacter*.

Tabel 4.10 laat resultaten zien van recent onderzoek naar de *Campylobacter*-besmetting van gevogelte anders dan kip (Van der Zee et al. 2000b). *Campylobacter* werd aangetroffen in eend, fazant, kalkoen en parelhoen. Veel van deze producten waren bevroren (geweest). Het besmettingspercentage was laag vergeleken met dat gevonden in eerder onderzoek, waarbij 6 (5,6%) van 108 monsters van kalkoenproducten *Campylobacter*-positief waren (De Boer et al. 1994). De prevalentie voor de verschillende soorten gevogelte was steeds lager dan dat gevonden bij kip. Mede gezien de veel lagere consumptie heeft het betrekken van deze producten bij de risico-analyse een lagere prioriteit.

*Tabel 4.10. Campylobacter in gevogelte uit de detailhandel – Onderzoek Keuringsdienst van Waren, 1999 (Van der Zee et al. 2001).*

| Soort       | N   | n-pos. | % pos. |
|-------------|-----|--------|--------|
| Duif        | 21  | -      | -      |
| Eend (wild) | 52  | 3      | 5,8    |
| Fazant      | 27  | 1      | 3,7    |
| Gans        | 2   | -      | -      |
| Kalkoen     | 145 | 1      | 0,7    |
| Kwartel     | 23  | -      | -      |
| Parelhoen   | 35  | 1      | 2,9    |
| Patrijs     | 6   | -      | -      |
| Struisvogel | 30  | -      | -      |

#### **4.1.4 Interventie**

Preventie van besmetting van eindproducten of in ieder geval vermindering van de aantallen *Campylobacter* op het eindproduct blijkt zeer moeilijk te zijn en pogingen daartoe zullen op drie fronten moeten plaatsvinden, te weten de boerderijfase, de slachtfase en de eindproductbehandeling.

##### ***Boerderij***

Preventie van besmetting op boerderijniveau is moeilijk omdat het relatieve belang van de verschillende potentiële besmettingsroutes nog altijd niet duidelijk is (Van de Giessen et al. 1992; Jacobs-Reitsma et al. 2000; 2001b). Omdat horizontale transmis-

sie in ieder geval een rol speelt, richt preventie zich vooral op hygiënemaatregelen voor pluimveehouders en bezoekers, zoals het wisselen van schoeisel en handenwassen bij binnengaan van de hokken, schoon (onbesmet) drinkwater, beheersen van ongedierte (vogels, knaagdieren, insecten), schoonmaken en desinfecteren van hokken bij opvolging van koppels ('biosecurity'). Het is gebleken dat een belangrijke reductie van de *Campylobacter*-besmetting van koppels kan worden bereikt wanneer dergelijke stricte hygiënemaatregelen worden getroffen. Bij onderzoek op twee boerderijen waar deze maatregelen waren ingevoerd bleek het percentage *Campylobacter*-positieve koppels af te nemen van 66% tot 22% op één boerderij en van 100% tot 42% op de andere (Van de Giessen et al. 1998). Het handhaven van dergelijke maatregelen om een blijvend lage besmettingsgraad te realiseren is echter zeer moeilijk gebleken (Van de Giessen et al. 1992; Jacobs-Reitsma et al. 2000). Bewustwording en motivatie van de boer speelt hierbij een belangrijke rol. Ook het ontbreken van een volledige kennis van de transmissieroutes op de boerderij verhindert een effectieve aanpak van het besmettingsprobleem. Door recente verbeteringen van technieken voor subtypering van *Campylobacter* spp. zijn de mogelijkheden voor bron- en transmissie-onderzoek vergroot.

In het kader van het Plan van Aanpak zijn basis-hygiëne-eisen geformuleerd waaraan alle bedrijven dienen te voldoen. Controle vindt plaats door IKB-controleurs. Voor alle bedrijven geldt een verplichting om bij elke leegstand te reinigen en te ontsmetten en, afhankelijk van het effect van reiniging en ontsmetting, na elke ronde of periodiek hygiëne-onderzoek uit te (laten) voeren. *Campylobacter*-onderzoek vindt plaats op monstermateriaal uit vleeskuikenbedrijven. Uit in 1998 uitgevoerd onderzoek van de Veterinaire Inspectie/KvW bleek dat de verplichtingen op het gebied van de reiniging en ontsmetting en het hygiëne-onderzoek bij de vleeskuikenbedrijven en de vermeerderingsbroederijen in het algemeen goed worden nagevolgd (Visser en Vecht 1999). Helaas hebben deze maatregelen nog niet geleid tot een vermindering van de *Campylobacter*-besmetting van vleeskuikens.

Opvallend is het succes dat in Zweden behaald is bij het terugdringen van de *Campylobacter*-besmetting op boerderijniveau, waar de afgelopen jaren het besmettingspercentage van koppels vleeskuikens gemiddeld 9% bedraagt (Berndtson 2000). Met name de strikte hygiënemaatregelen op de boerderijen zouden tot dit succes hebben geleid. Nagegaan moet worden of de Zweedse resultaten vooral mogelijk zijn door een kleinschaliger productie of dat de sector in Nederland kan leren van de Zweedse aanpak.

Hoewel bij de bestrijding van *Salmonella*-besmetting bij vleeskuikens successen zijn behaald met 'competitive exclusion', het gebruik van probiotica en vaccinatie, blijken deze maatregelen bij de bestrijding van *Campylobacter* bij vleeskuikens tot nu toe weinig effectief (Newell et al. 2000).

### ***Slachtfase***

Pogingen om de besmetting van eindproducten te verminderen door specifieke maatregelen in het slachtproces, zoals verhogen van de broeitemperatuur en combineren van broeien en plukken, zijn tot nu toe weinig succesvol gebleken (Cason et al.

1999). Een belangrijke oorzaak is de hoge incidentie van positieve koppels en het hoge aantal *Campylobacter* per dier (Mead 2000). Chloreren van sproeiwater en koelwater kan een reductie van de aantallen *Campylobacter* op karkassen geven, maar doorgaans geen volledige eliminatie (Corry and Atabay 2001). In verschillende onderzoeken is een afdodend effect geconstateerd bij toepassing in de slachtlijn als spray of dip van chloordioxide, chloor-derivaten, organische zuren, trinitriumfosfaten en mengsels van verschillende van deze verbindingen (Corry and Atabay 2001). Dit heeft echter nog nauwelijks geleid tot bruikbare commerciële toepassingen, vanwege onvoldoende decontaminatie en/of wettelijke beperkingen. Ook toepassing van UV-licht, microwave-verhitting en verhitting door dompelen in of sprayen met heet water of stoom in de slachtlijn heeft nog niet tot grootschalige toepassingen geleid (Goksoy et al. 2000a; 2000b). Onderzoek naar bruikbare en wettelijk toegestane decontaminatiemethoden tijdens het slachtproces wordt voortgezet.

Logistiek slachten, dat wil zeggen het slachten van *Campylobacter*-negatieve voor *Campylobacter*-positieve koppels, kan een bijdrage leveren aan de reductie van de besmetting van kippenproducten met *Campylobacter*. Dit is echter alleen praktisch toepasbaar als er sprake is van een laag besmettingspercentage en besmettingsniveau. Bovendien is dan de beschikbaarheid van een sneltest noodzakelijk, die een dag voor de slacht op het vleeskuikenbedrijf of zelfs binnen enkele uren kan worden uitgevoerd.

Bij onderzoek in IJsland vond men een sterke reductie van het aantal *Campylobacter* op vleeskuikenkarkassen wanneer karkassen van verdacht-positieve koppels werden ingevroren (Stern et al. 2001).

In recent onderzoek is gebleken dat *Campylobacter*-stammen die zich in de darmen van kippen bevinden en stammen die geïsoleerd kunnen worden in de slachtlijn vaak verschillen in het vermogen te overleven. De 'slachterij-stammen' zijn vaak persisterenter, vermoedelijk als gevolg van aanpassing aan 'omgevings-stress' (Newell et al. 2001).

### ***Eindproduct/bereiding***

Aangezien besmetting van kippenproducten met *Campylobacter* moeilijk is te voorkomen, wordt gezocht naar mogelijkheden voor decontaminatie van het rauwe eindproduct. Een effectieve en acceptabele eindproductbehandeling met behulp van decontaminerende stoffen (melkzuur, TSP, *et cetera*) is momenteel nog niet beschikbaar. De meest effectieve methode van decontaminatie die kan worden toegepast op warme, gekoelde of bevroren karkassen en waarbij het product vrijwel onveranderd blijft is doorstraling met gamma-stralen. Een dosis van 2,5-3 kGy is voldoende om aantallen van  $10^9$  *Campylobacter* per karkas te elimineren (Murano 1995). Door deze behandeling wordt ook *Campylobacter* die zich in holten van de kippenhuid bevinden afgedood. Nadelen van deze wijze van decontaminatie zijn de relatief hoge prijs en weerstand van de consument tegen doorstraalde voedingsmiddelen.

Als effectieve decontaminatiestap van het eindproduct blijft dan ook momenteel alleen hittebehandeling over, waarbij het rauwe product dus belangrijke veranderingen ondergaat. Dit moet uiteraard tijdens de bereiding door de consument gebeuren,

maar ook is voorstelbaar dat kippenproducten op de markt komen die een korte hittebehandeling hebben ondergaan, waarbij Gramnegatieve pathogenen zijn afgedood en de kwaliteit nauwelijks is aangetast.

Gezien de gevoeligheid van *Campylobacter* voor droogte zou onderzoek naar mogelijkheden voor karkasdecontaminatie zich daarop moeten richten (Mead 2000). Omdat een drastische reductie van de *Campylobacter*-besmetting van vleeskuikens tijdens de slachtfase met de huidige technologie niet of slechts zeer beperkt mogelijk is en ook een afdoende en geaccepteerde eindproductbehandeling niet beschikbaar is, zal preventie van *Campylobacter*-besmetting van vleeskuikens vooral op de boerderij moeten plaatsvinden. De vele pogingen daartoe zijn echter tot nu toe weinig succesvol.

Hygiënemaatregelen op de boerderij hebben effect, maar kunnen helaas ook geen garantie bieden en zijn vaak moeilijk gedurende langere tijd strikt te handhaven. Maatregelen als vaccinatie, competitieve exclusie en het gebruik van probiotica bieden momenteel evenmin een oplossing. Het realiseren van een effectieve bestrijding van *Campylobacter* op de boerderij vereist meer kennis van de epidemiologie, fysiologie en ecologie van deze organismen bij vleeskuikens (Newell et al. 2000). De mogelijkheden voor een effectieve, wettelijk toelaatbare en voor de consument acceptabele methode voor decontaminatie van eindproducten zouden verder moeten worden onderzocht.

## **4.2 Overige voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong**

Hoewel het ontstaan van *Campylobacter*-infecties in Nederland vooral wordt gerelateerd aan de consumptie en behandeling van besmet kippenvlees, kan *Campylobacter* ook via andere voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong worden overgebracht naar de mens. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de besmetting van landbouwhuisdieren met *Campylobacter*, van de besmettingsmogelijkheden tijdens de slacht en verwerking van deze dieren en van de besmetting van eindproducten. Tevens worden mogelijkheden voor interventie genoemd.

### **4.2.1 Besmetting grondstoffen**

Landbouwhuisdieren zijn frequent besmet met *Campylobacter* in het maagdarmlkanaal. Bij deze dieren leidt dit in het algemeen niet tot ziekteverschijnselen, met uitzondering van campylobacteriose bij het schaap en rund waarbij het hoofdzakelijk tot abortus leidt. De aantallen *Campylobacter* in besmette landbouwhuisdieren zijn variabel, maar kunnen erg hoog zijn. Uitscheiding in de feces van deze dieren is meestal intermitterend. Factoren die de fecale uitscheiding van *Campylobacter* bevorderen zijn: geboorte jonge dieren, spenen, verandering van weide, verplaatsen naar buiten en transport. Factoren die de uitscheiding reduceren zijn: de drachtijd, een dieet van kuilvoer of hooi en op stal staan (Jones 2001). Daarbij speelt ook de consistentie van de darminhoud en mest een rol bij uitgroei/overleving van *Campylobacter*.

Een seizoensinvloed bij de prevalentie van *Campylobacter* bij landbouwhuisdieren anders dan pluimvee is tot nu toe in Nederland niet aangetoond. Onderzoeken in andere landen melden een verhoogde incidentie in de zomer (Harris et al. 1986a; Zanetti et al. 1996).

Tabel 4.11. Prevalentie *Campylobacter* spp. bij koppels landbouwhuisdieren Surveillance-programma KvW–RIVM (Van Pelt et al. 2001).

| Jaar | Aantal koppels positief/aantal onderzocht (%) |               |               |
|------|-----------------------------------------------|---------------|---------------|
|      | Vleeskalveren                                 | Melkkoeien    | Vleesvarkens  |
| 1998 | 52/62 (83,9)                                  | 41/130 (31,5) | 37/38 (97,4)* |
| 1999 | 35/60 (58,3)                                  | 11/167 (6,6)  | 86/190 (45,3) |

\* alleen monsters uit het vierde kwartaal onderzocht.

N.B. in 2000 werd niet bemonsterd vanwege de heersende veeziekten.

### **Rundvee**

Uit resultaten van het ‘Surveillanceprogramma zoönosenverwekkers’ (KvW/RIVM), waarbij mestmonsters van verschillende landbouwhuisdieren worden onderzocht, blijkt dat *Campylobacter* bij melkkoeien en met name bij vleeskalveren vaak worden aangetroffen (Tabel 4.11). In eerder door de KvW uitgevoerd onderzoek bleken 69 (31,2%) van 215 monsters runderfeces thermofiele *Campylobacter* te bevatten (De Boer 1994). Uit onderzoeken in andere landen blijkt dat de prevalentie van *Campylobacter* in melkvee varieert van 5 tot 53%, afhankelijk van de isolatiemethode (direct uitplaten of ophoping), leeftijd van het dier, seizoen en soort monster (feces of darminhoud) (Wesley et al. 2000). Wanneer in deze onderzoeken identificatie op speciesniveau plaatsvond, bleek het overgrote deel van de geïsoleerde stammen *C. jejuni* te zijn. Stanley et al. (1998a) toonden pieken in het voor- en najaar aan bij de uitscheiding van *Campylobacter* bij melkvee. De pieken vallen samen met een verandering in het dieet van de dieren. Dezelfde onderzoekers vonden bij onderzoek van de darminhoud van slachtvee 89,4% *Campylobacter*-positief met een gemiddeld aantal van 610 kve/g; een seizoensinvloed op de uitscheiding werd niet aangetoond. Kalveren waren *Campylobacter*-vrij bij de geboorte, maar bleken na enkele dagen gekoloniseerd te zijn. Tot de leeftijd van 1 jaar neemt het isolatiepercentage van *Campylobacter* bij kalveren snel toe, om bij het volwassen worden weer af te nemen (Giacoboni et al. 1993). In het algemeen leidt *Campylobacter* niet tot klinische verschijnselen bij het rund. In incidentele gevallen kan *C. jejuni* geïsoleerd worden uit verworpen vruchten.

### **Rauwe melk**

Tijdens het melken van rundvee kan fecale besmetting van de rauwe melk optreden. *C. jejuni* werd geïsoleerd uit 2 (0,2%) van 1200 monsters tankmelk, maar niet uit 600 monsters bussenmelk en 750 melkmonsters afkomstig van koeien met mastitis (De Boer et al. 1984). Beumer et al. (1988) vonden 4,5% van 904 monsters rauwe melk *Campylobacter*-positief. Zij verklaarden het vrij hoge isolatiepercentage door toepassing van een isolatieprocedure waarbij het lactoperoxidase-systeem werd geïnactiveerd. Ook in andere landen werden meestal lage isolatiepercentages voor

Campylobacter in rauwe melk gevonden (Tabel 4.12). Uit een enquête onder 265 patiënten met een Campylobacter-infectie in Nederland is niet gebleken dat in de tachtiger jaren van de vorige eeuw consumptie van rauwe melk in deze gevallen een rol heeft gespeeld (De Boer et al. 1984). Een recent patiënt-controle onderzoek suggereert echter dat in de tweede helft van de negentiger jaren de Nederlandse bevolking weer met enige regelmaat rauwe melk dronk (zie Hoofdstuk 3.3). Volgens het Warenwetbesluit Zuivel (artikel 3, Rauwe koemelk, bestemd voor directe aflevering aan particulieren) moet de melk aan de volgende voorwaarden voldoen: totaal aëroob kiemgetal van maximaal 50.000 per ml, *Staphylococcus aureus* m=100 per gram en Salmonella afwezig in 25 gram. Op Campylobacter wordt niet gecontroleerd. Wel moet de boer op of in de directe omgeving duidelijk leesbaar vermelden: RAUWE MELK VOOR GEBRUIK KOKEN.

Tabel 4.12. *Campylobacter* in rauwe melk – literatuurgegevens.

| Land          | N    | % Positief | Referentie                  |
|---------------|------|------------|-----------------------------|
| USA           | 237  | 0,4        | McManus and Lanier 1987     |
| USA           | 292  | 12         | Rohrbach et al. 1992        |
| Polen         | 130  | 1,5        | Gomolka and Uradzinski 1996 |
| Frankrijk     | 69   | 1,4        | Desmarus et al. 1997        |
| USA           | 1720 | 0,5        | Steele et al. 1997          |
| Nieuw-Zeeland | 71   | 0          | Stone 1987                  |
| VK            | 1138 | 6          | Humphrey and Hart 1988      |

### **Varkens**

Ook bij varkens wordt Campylobacter vaak in de darminhoud aangetroffen (Tabel 4.11). Vleesvarkens op acht varkensbedrijven werden onderzocht op het uitscheiden van Campylobacter in de mest (Weijtens 1996). Op verschillende tijdstippen gedurende de mestperiode en in het slachthuis werden van verschillende vleesvarkens van ieder bedrijf mestmonsters genomen. Op elk tijdstip bleek meer dan 85% van de mestmonsters Campylobacter te bevatten. De aantallen Campylobacter in de mestmonsters namen gedurende de mestperiode wel af. Verschillende groepen vleesvarkens, die opeenvolgend in dezelfde stal gehuisvest werden, bleken vergelijkbare hoeveelheden Campylobacter in de mest uit te scheiden. Wat betreft de aantallen Campylobacter in de mest waren geen significante verschillen aanwezig tussen de bedrijven. Verschillen in bedrijfsvoering leken niet van invloed te zijn. Bij typering bleek een grote diversiteit van Campylobacter-isolaten, zowel binnen als tussen varkensbedrijven te bestaan. In het algemeen wordt als species hoofdzakelijk of soms uitsluitend *C. coli* aangetroffen.

Nader onderzoek bij individuele varkens toonde aan dat biggen besmet worden vanuit hun naaste leefomgeving, met name door hun moeders. In het onderzoek werd Campylobacter aangetroffen in een aantal bedrijven uit alle lagen van de varkensfokkerijpiramide. Vermindering van het voorkomen van Campylobacter bij varkens door de piramide heen kan worden bereikt door de combinatie van een top-down benade-

ring en een stringent hygiënebeleid in de verschillende lagen van de piramide (Weijtens 1996).

### **Schapen**

Campylobacter kan infecties bij schapen veroorzaken, waarbij abortus of doodgeboorte kan optreden. Dit kan zowel veroorzaakt worden door *C. jejuni* als *C. fetus*. Van de laatste is bekend dat er binnen bedrijven jaren geen klinische gevallen voorkomen en er, waarschijnlijk door de opbouw van een gevoelige populatie, een jaar volgt met een abortusstorm. Deze wordt weer gevolgd door een aantal jaren zonder klinische verschijnselen. De besmetting van schapen in de wei varieert van 30-100%. Wanneer lammeren geboren worden zijn ze niet besmet met Campylobacter, maar wanneer deze dieren besmet raken scheiden ze meer Campylobacter uit dan volwassen dieren (Jones 2001).

### **Slacht en verwerking**

Runderen en varkens zijn frequent dragers van Campylobacter. Besmetting van varkensarkassen met Campylobacter tijdens de slacht via de darminhoud is moeilijk te voorkomen. Met name bij het verwijderen van het maagdarmpakket uit het karkas kan de met Campylobacter besmette maagdarminhoud het vlees bezoedelen. Kruisbesmetting kan bijdragen tot een verdere verspreiding van Campylobacter over meerdere karkassen. Bij varkens varieert het percentage besmette karkassen in de verschillende onderzoeken van 9 tot 56% (Weijtens 1996).

De aantallen Campylobacter in landbouwhuisdieren zijn variabel, waardoor verschillende besmettingsniveaus van karkassen kunnen optreden gedurende verschillende perioden in het jaar (Jones 2001). Het percentage karkassen dat besmet is, is meestal minder dan 10% (Tabel 4.13).

*Tabel 4.13. Campylobacter op karkassen – literatuurgegevens.*

| Diersoort | Land      | N    | % Positief | Referentie              |
|-----------|-----------|------|------------|-------------------------|
| Runderen  | USA       | 2064 | 4          | McNamara 1995           |
|           | België    | 62   | 10         | Korsak et al. 1998      |
|           | Australië | 657  | 0,3        | Vanderlinde et al. 1998 |
| Varkens   | USA       | 105  | 2,9        | Kwiatek et al. 1990     |
|           | België    | 49   | 2          | Korsak et al. 1998      |

Bij de slacht van schapen en lammeren laat de slachthygiëne nog wel eens te wensen over. Tijdens het onthuiden worden hoge aantallen bacteriën overgebracht van de vacht op het karkasoppervlak. De microbiële status van de vacht van deze dieren is dan ook een belangrijke bepalende factor voor de initiële microbiologische kwaliteit van het karkas. Hadley et al. (1997) rapporteerden dat karkassen van schapen met een vuile vacht tot circa 1000 keer meer micro-organismen bevatten dan karkassen van visueel schone dieren.

Het besmettingsniveau van karkassen van runderen, varkens en schapen neemt doorgaans snel af als gevolg van uitdroging tijdens koeling (Oosterom et al. 1985). In de praktijk komt het echter regelmatig voor dat koelcellen overvol zijn, waardoor

delen van het karkasoppervlak vochtig blijven tijdens het koelen en *Campylobacter* beschermd is tegen uitdroging.

#### 4.2.2 Besmetting eindproducten

*Campylobacter* sterft snel af in producten met een lage  $a_w$ , maar de overleving wordt bevorderd door omstandigheden met vocht en koude, zoals bij gekoeld rauw vlees het geval is.

##### *Vlees*

Rundvlees, en gemalen gemengd rund-/varkensvlees, is incidenteel besmet met *Campylobacter* (Tabel 4.14). Voor schapen- en lamsvlees werd een wat hoger isolatiepercentage gevonden dan voor de overige soorten rood vlees.

De Nederlandse besmettingspercentages van vlees liggen op hetzelfde niveau als in andere landen, met uitzondering van het Verenigd Koninkrijk die opvallend hoge percentages laten zien in surveys (Tabel 4.15).

Incidenteel wordt de aanwezigheid van *Campylobacter* in varkensvlees aangetoond. Het gaat daarbij met name om *C. coli* en de gevonden serotypen verschillen van die gevonden bij patiënten met campylobacteriose. Varkensvlees zou dan ook geen belangrijke rol spelen bij het ontstaan van humane *Campylobacter*-infecties (Kramer et al. 2000).

*Tabel 4.14. Campylobacter in rauw (onverhit) vlees – Onderzoek Keuringsdienst van Waren (Van der Zee et al. 2000a; Heuvelink et al. 2001).*

| Product             | Jaar | N   | N (%) positief |
|---------------------|------|-----|----------------|
| Rundvlees           | 1999 | 738 | 3 (0,4)        |
| Varkensvlees        | 1999 | 524 | 0 (0)          |
| Gemengd rund/varken | 1999 | 275 | 4 (1,5)        |
| Schapen/lamsvlees   | 2001 | 399 | 10 (2,5)       |

*Tabel 4.15. Campylobacter in rauw (onverhit) vlees – literatuurgegevens.*

| Product           | Land       | N   | % Positief | Referentie              |
|-------------------|------------|-----|------------|-------------------------|
| Rundvlees         | Japan      | 52  | 0          | Tokumaru et al. 1991    |
|                   | N.Ierland  | 50  | 0          | Madden et al. 1998      |
|                   | VK         | 127 | 23,6       | Fricker et al., 1989    |
|                   | Denemarken | 516 | 0,7        | Hald et al. 1998        |
| Varkensvlees      | Japan      | 94  | 2          | Tokumaru et al. 1991    |
|                   | VK         | 158 | 18,4       | Fricker et al. 1989     |
|                   | Italië     | 27  | 3,7        | Zanetti et al. 1996     |
|                   | N.Ierland  | 50  | 0          | Madden et al. 1998      |
|                   | USA        | 384 | 1,3        | Duffy et al. 2001       |
| Schapen/lamsvlees | N.Ierland  | 100 | 0          | Madden et al. 1998      |
|                   | VK         | 689 | 47         | Fricker et al. 1989     |
|                   | Australië  | 465 | 3          | Vanderlinde et al. 1998 |
|                   | VK         | 126 | 23         | Little et al. 1999a     |

### ***Zuivelproducten***

Hoewel rauwe melk incidenteel besmet kan zijn met *Campylobacter* is pasteurisatie een afdoende middel voor de afdoding van deze organismen. In zachte rauwmelkse kazen kan *Campylobacter* voor kortere tijd overleven. In harde kaassoorten sterft *Campylobacter* snel af door met name een combinatie van lage pH en hoge zoutconcentratie.

### ***Ei en eiprodukten***

Eieren kunnen extern besmet raken door kippenfeces. Jacobs-Reitsma (1994) isoleerde *Campylobacter* van 3 van 179 zichtbaar met feces gecontamineerde eierschalen. Door uitdroging zullen deze organismen op eierschalen niet langdurig overleven. Bij kunstmatige uitwendige besmetting van eieren bleek de aanwezigheid van *Campylobacter* gedurende korte tijd in het ei aantoonbaar (Shane et al. 1986). *Campylobacter* werd niet geïsoleerd uit 219 monsters eigeel (Jacobs-Reitsma 1994) en 57 monsters eieren (Zanetti et al. 1996).

### ***Wild***

*Campylobacter* wordt incidenteel aangetroffen in vlees van 'wild' (wild zwijn, haas, *et cetera*). Deze besmetting kan tijdens het ontweiden, vervoer en verdere verwerking optreden vanuit de darmen of de omgeving (De Boer 1983; De Boer et al. 1997).

### ***Verhitte producten***

*Campylobacter* is hittegevoelig en niet in staat de verhitingsstap bij de gebruikelijke bereidingsprocedures van voedingsmiddelen te overleven.

Verhitte consumptiegerede voedingsmiddelen zullen dan ook geen *Campylobacter* bevatten, tenzij kruisbesmetting met bijvoorbeeld rauwe producten of besmette oppervlakken heeft plaatsgevonden. Bij surveys van verhitte producten werd geen *Campylobacter* geïsoleerd (Moore et al. 1996; Little et al. 1998).

## **4.2.3 Interventie**

### ***Grondstoffen***

De mogelijkheden van reductie van de besmetting van dieren tijdens de primaire (boerderij)fase is sterk afhankelijk van de diersoort. Dieren die 'per definitie' een weideperiode doormaken (rund, schaap en wild) zijn niet vrij te houden van *Campylobacter* omdat deze kiem in de omgeving voorkomt. Bij deze diersoorten kan men proberen de dieren zo schoon mogelijk op het slachthuis af te leveren zodat de kans op kruisbesmetting van de huid naar het karkas zo klein mogelijk is. Er zijn nauwelijks mogelijkheden om de kolonisatie (aantallen per gram mest) gedurende een bepaalde periode te reduceren. Wijziging van het voederregime kan slechts een beperkte invloed hebben op de kolonisatie met *Campylobacter* (Wesley et al. 2000). Varkens zijn theoretisch vrij te houden als er een vrije topfoklaag in de productie is. De infectiedruk van *Campylobacter* vanuit het milieu is echter groot en het is daarom moeilijk om met name fokbedrijven op de lange termijn *Campylobacter*-vrij te houden. Buiten SPF-systemen die vanwege anderen redenen dan voedselveiligheid vrij gehouden worden van bepaalde kiemen, zijn er momenteel geen integraties bekend die een *Campylobacter*-vrije productie van varkens nastreven.

### ***Slacht en verwerking***

Bij transport naar het slachthuis zal weinig interventie gepleegd kunnen worden om besmetting te voorkomen. Omdat een uitwendige hygiëne van de dieren, in ieder geval bij schapen, een directe relatie heeft met de uitwendige karkasbesmetting na het slachten, is het aan te bevelen de dieren zo schoon mogelijk aan te voeren. Dit is slechts ten dele in de hand te houden, maar goede hygiëne bij het transport en in de fase daarvoor (zoveel mogelijk verwijderen van mest uit de hokken van de dieren) kan een bijdrage leveren.

Logistiek slachten heeft bij een productie die nagenoeg geheel besmet is, geen zin. Uiteraard moet de slachthygiëne zoveel mogelijk geoptimaliseerd worden. Een punt dat bijzondere aandacht moet hebben is de koeling van de karkassen na de slacht. Op dat moment in het slachtproces kan namelijk een grote mate van afsterving van *Campylobacter* bewerkstelligd worden. Hiervoor moet de atmosfeer een voldoende lage luchtvochtigheid hebben en moet er voldoende koelcapaciteit zijn (zie Hoofdstuk 4.2.1).

### ***Eindproducten***

De besmetting van veel rauwe voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong is moeilijk te voorkomen. De meest effectieve oplossing om een veilig eindproduct te verkrijgen is toepassing van kiemdodende of kiemreducerende behandelingen zoals onder andere via pasteurisatie, invriezen, doorstraling, melkzuurdecontaminatie (Corry et al. 1995). Wanneer hier niet voor wordt gekozen, dan zal de consument moeten worden geïnformeerd over de mogelijke aanwezigheid van *Campylobacter* en andere pathogenen in het rauwe eindproduct en over de risico's van kruisbesmetting en onvoldoende verhitting voor consumptie.

## **4.3 Vis, schelp- en schaaldieren**

### **4.3.1 Oorzaken van besmetting**

Vis, schelp- en schaaldieren kunnen met *Campylobacter* besmet raken via verontreinigd zee- of oppervlaktewater. In Engeland zijn aantallen *Campylobacter* tot 230 kve/100ml in oppervlaktewater aangetroffen (Bolton et al. 1987) en in Duitsland aantallen tot 10 kve/100 ml (Stelzer en Jacob 1991). Zee- en oppervlaktewater kan met *Campylobacter* besmet worden via fecale verontreiniging van mens of dier (onder andere vogels, zoogdieren) via afvalwater. In de literatuur zijn geen Nederlandse gegevens te vinden over de besmetting van vis en visproducten met *Campylobacter*. In andere landen wordt sporadisch melding gemaakt van de aanwezigheid van *Campylobacter* in vis en visproducten.

Het onderzoek richt zich met name op schelpdieren. De kans op besmetting van schelpdieren is groter, daar deze grote hoeveelheden water filtreren om hun voedsel te verzamelen. Daarnaast worden in België, Frankrijk en Nederland schelpdieren, met name oesters rauw gegeten. Dit heeft in het buitenland tot een aantal gevallen van campylobacteriose bij de mens geleid (Griffin et al. 1980; Abeyta et al. 1993).

Uit het eerste monitoringsonderzoek van de KvW in 1994 bleek dat 69% van de mosselen en 27% van de oesters uit Zeeland besmet waren met *Campylobacter* (Vliegenhart 1994). De aanwezigheid werd vastgesteld in 5 gram monstermateriaal. In een vervolgonderzoek bij 39 isolaten werden 37 stammen als *C. lari* bevestigd (Endtz et al. 1997). Met behulp van de MWA-techniek is in de periode van december 1993 tot maart 1995 een onderzoek uitgevoerd naar het aantal *C. lari* in Zeeuwse rauwe oesters en schelpdieren (Teunis et al. 1997). Het aantal *C. lari* in mosselen varieerde aanzienlijk gedurende het seizoen met een piek tot 0,8 kve/g in de winter. Het aantal in oesters was aanzienlijk lager met een piek van 0,1 kve/g.

In het tweede monitoringsonderzoek in 1999 zijn 97 monsters schelpdieren onderzocht (9 creuses, 19 kokkels, 21 oesters, 39 mosselen en 9 jacobsschelpen). In geen enkel monster werd *Campylobacter* aangetroffen (Jonker et al. 2000). Deze lagere besmetting kan samenhangen met het feit dat slechts 0,1 gram monstermateriaal op de aanwezigheid van *Campylobacter* is onderzocht.

Het derde monitoringsonderzoek is in de winter van 2001 uitgevoerd. Hierbij zijn 50 monsters onderzocht (De Boer, persoonlijke mededeling). Van de 29 mosselen was 45% met *Campylobacter* besmet (28% met *C. lari*). Van de 14 oesters en creuses was 1% met *Campylobacter* besmet, die ook *C. lari* bleek te zijn. Van de 7 jacobsschelpen, kokkels, amandes en slakken was 1% met *Campylobacter* besmet (0% *C. lari*). In dit onderzoek is ook uitgegaan van 0,1 gram monstermateriaal. De risico's van de besmetting van schelpdieren met *C. lari* zijn nog steeds niet duidelijk. Hoewel meestal wordt gesteld dat *C. lari* zelden bij mensen wordt geïsoleerd, bleek bij de speciesbepaling van humane isolaten uit twee streeklaboratoria sinds mei 2000 ook regelmatig *C. lari* te worden aangetroffen (Wagenaar et al. 2001b).

### 4.3.2 Interventiemogelijkheden

Schelpdieren kunnen besmet zijn met *Campylobacter* en andere pathogenen. Een belangrijke interventiemogelijkheid is het instellen van een verbod op de consumptie van rauwe schelpdieren. Stomen kan tot een veilig product leiden (Teunis et al. 1997). De besmetting van vis, schelp- en schaaldieren hangt samen met verontreinigd zee-, kust- en binnenwater. Een betere zuivering van het afvalwater met betrekking tot *Campylobacter* en het tegengaan van fecale besmetting van het oppervlaktewater kan bijdragen tot een lagere besmettingsgraad. De besmetting van Zeeuwse schelpdieren wordt toegeschreven aan de besmetting van water door uitwerpselen van meeuwen. De EU heeft voor de bewaking van de veiligheid van levende tweekleppige weekdieren microbiologische normen vastgesteld, namelijk voor het water waarin ze gekweekt worden (79/923/EEG) en voor de weekdieren zelf (91/492/EEG) die voor directe menselijke consumptie bestemd zijn (norm < 300 fecale coliformen of 230 *E.coli* per 100 gram vlees en lichaamsvocht). Uit onderzoek blijkt dat schelpdieren niet altijd aan deze eis voldoen (Jonker et al. 2000). Uit onderzoek in het buitenland blijkt ook dat fecale indicator-organismen niet altijd geschikt zijn als aanwijzing voor het voorkomen van *Campylobacter* in oppervlaktewater (zie verder Hoofdstuk 4.6.3).

## 4.4 Plantaardige voedingsmiddelen

Bij de beschrijving van blootstellingroutes van plantaardige voedingsmiddelen is het verstandig onderscheid te maken in de teeltfase, de oogstfase, en de naoogst fase.

### 4.4.1 Teeltfase

Gedurende de productie van plantaardige producten kunnen deze met *Campylobacter* besmet worden via irrigatiewater, door organische bemesting (in het buitenland ook zuiveringsslib), en door feces van vogels en/of andere dieren.

#### ***Besmetting via irrigatiewater***

Volgens de 'Hygiënecode voor teeltbedrijven van groente en fruit' van het Productschap voor Tuinbouw, kan oppervlaktewater worden gebruikt voor het beregenen van groenten en fruit. Hierbij wordt geattendeerd op de mogelijke besmettingsgevaars van het oppervlaktewater ten gevolge van het in de omgeving aanwezig zijn van riool-overstorten. Aanbevolen wordt om bij twijfel over de kwaliteit van het water informatie in te winnen bij het waterschap of het water te laten analyseren. Gebruik van 'behandeld' afvalwater is volgens een nog niet openbaar rapport van het Scientific Committee on Food van de Europese Commissie (Draft Opinion of the SCF on the Microbiological Contamination of Fruits and Vegetables Eaten Raw) in de zuidelijke landen van de EU (bij waterschaarste) niet ongebruikelijk. Zie Hoofdstuk 4.6 voor meer informatie over *Campylobacter* in (afval)water.

#### ***Besmetting via organische bemesting***

In de 'Hygiënecode voor teeltbedrijven van groente en fruit' van het Productschap voor Tuinbouw, wordt aangegeven dat gebruik van dierlijke bemesting is toegestaan. Microbiologische besmetting door gebruik van dierlijke bemesting is een enkele keer aangetoond. Wanneer dierlijke mest in contact kan komen met het product, moet de mest voorafgaand aan de teelt of minimaal 3 maanden voor de oogst worden toegepast. Na 3 maanden is de kans op aanwezigheid van schadelijke micro-organismen namelijk sterk verkleind. De mest mag niet tussen het gewas worden verspreid als het product hierdoor besmet kan worden. Geadviseerd wordt bij gebruik van dierlijke mest tijdens de teeltfase bewerkte mest (gecomposteerd, gedroogd, verhit of anderszins gedecontamineerd) te gebruiken. Hiermee wordt de kans op besmetting verlaagd.

Dierlijke mest kan besmet zijn met hoge aantallen *Campylobacter*. In de literatuur wordt melding gemaakt van aantallen variërend van  $10^4$  tot  $10^9$  kve per gram feces. Vooral kippenfeces bevat hoge aantallen *Campylobacter*. Na composteren van bijvoorbeeld kippenfeces, als dit op een goede manier gebeurt, zullen de aantallen gereduceerd zijn tot beneden de detectiegrens (minder dan 10 kve per gram). Incidenteel kunnen echter hogere aantallen aanwezig zijn, bijvoorbeeld als de temperatuur niet voldoende hoog werd (70 °C) of wanneer de composthoop niet goed werd omgezet (materiaal van buitenkant niet centraal geweest). Kearney et al. (1993) vonden een gemiddelde decimeringstijd van meer dan 71 dagen voor *Campylobacter* bij anaërobe vergisting van drijfmest bij 35 °C op laboratoriumschaal. Stanley et al. (1998b) konden in uitgereden drijfmest (besmettingsniveau  $2,11 \log_{10} \text{ g}^{-1}$ ) in februari

tot 5 dagen na uitrijden nog *Campylobacter* aantonen ( $1,37 \log_{10} \text{ g}^{-1}$ ). Helaas kon de overleving van *Campylobacter* in de uitgereden drijfmest niet verder worden bestudeerd, omdat deze vanwege hevige regenval was afgespoeld. Na uitrijden van drijfmest in juni kon *Campylobacter* alleen op de dag van uitrijden in de uitgereden drijfmest worden aangetoond ( $0,09 \log_{10} \text{ g}^{-1}$ ). In de toplaag van de bemeste grond kon geen *Campylobacter* worden aangetoond.

#### ***Besmetting via feces van vogels en/of ander ongedierte***

Dit soort besmetting is erg incidenteel en plaatselijk. Voor de gevolgen van fecale besmetting van grond zie hierboven. Met betrekking tot besmetting van wateropslag kan verwezen worden naar de publicatie van Simmons et al. (2001). Zij onderzochten 125 voorraden regenwater, welke via daken in landelijke gebieden in Nieuw-Zeeland waren verzameld, op onder andere *Campylobacter*. Hoewel via het aantonen van andere pathogenen of indicatororganismen kon worden vastgesteld dat zeer waarschijnlijk fecale bezoedeling door knaagdieren had plaatsgevonden, kon in geen van de onderzochte regenwatervoorraden *Campylobacter* worden geïsoleerd.

### **4.4.2 Oogstfase**

Gedurende de oogst van plantaardige producten en in de naoogstfase (opslag, verpakking, transport) kunnen deze met *Campylobacter* besmet worden via onhygiënisch menselijk handelen, apparatuur, transportcontainers en wagens, feces van vogels en/of andere dieren.

#### ***Besmetting via onhygiënisch menselijk handelen***

In een onderzoek van verschillende voedselgerelateerde ziekten geassocieerd met verse groente en fruit (NACMCF 1999) waren werkers in de land- en tuinbouw in veel gevallen de meest waarschijnlijke bron van besmetting. Afwezig zijn van voldoende sanitaire voorzieningen is het creëren van hygiëneproblemen. Draggers (uitscheiders) van pathogenen kunnen bij onvoldoende persoonlijke hygiëne deze overbrengen op de verse producten. NACMCF concludeert dat personen die betrokken zijn bij de oogst en verwerking van verse groente en fruit zouden moeten worden beschouwd als voedselbewerker, waaraan strengere eisen worden gesteld met betrekking tot het mogen werken bij en terugkeer in het arbeidsproces na ziekte dan aan land- en tuinbouwwerkers. In 1995 verkondigde Beuchat deze ideeën al door te refereren aan 3 voorbeelden waar de oorzaak van explosies van *Shigella flexneri* en Hepatitis-A virus kon worden teruggevoerd op geïnfecteerde personen, werkzaam op het veld of bij de verpakking.

#### ***Besmetting via apparatuur***

Bracket (1992) stelde vast dat schone, goed ontworpen en onderhouden apparatuur minder kans geeft op beschadiging en dus introductie in het product van niet alleen bederfflora maar ook pathogenen.

#### ***Besmetting via transportcontainers en wagens***

Deels zie besmetting via apparatuur. Daarnaast mag volgens de 'Hygiëncode voor teeltbedrijven van groente en fruit' van het Productschap voor Tuinbouw verse groente en fruit vervoerd worden in wagens tegelijkertijd met niet alleen andere

voedingsmiddelen maar ook met niet-voedingsmiddelen. Er moeten dan maatregelen getroffen worden om contact (besmetting) tussen de verschillende productgroepen te voorkomen.

***Besmetting via feces van vogels en/of ander ongedierte***

Zie teeltfase.

***Voorkomen van Campylobacter in groenten***

De kans dat groente en fruit via één of meerdere van voornoemde routes worden besmet met Campylobacter is reëel aanwezig. Of het organisme op plant- en fruitoppervlak voldoende lang kan overleven om nog een infectierisico te vormen, moet betwijfeld worden. Alleen bij koel bewaarde producten is er langer kans op het aanwezig zijn van een infectieus organisme. Uitdrogen en blootgesteld zijn aan een zuurstofrijke omgeving zullen het organisme snel doen afsterven. Toch wordt uit groente en fruit soms Campylobacter geïsoleerd (zie Tabel 4.16).

*Tabel 4.16. Voorkomen van Campylobacter in groenten.*

| Product                                                                                      | Aantal onderzocht                                           | Monsters<br>positieve                               | Referentie                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|
| Sla, salademix, koolsla,<br>wortel, broccoli, peper,<br>bloemkool, selderij                  | 65 (onbewerkt)<br>120 (7 dagen 10 °C)<br>176 (7 dagen 4 °C) | 0<br>0<br>0                                         | Odumeru et al.<br>1997    |
| Kant en klare groenten                                                                       | 400                                                         | 2                                                   | Federighi et al.<br>1999  |
| Kropsla                                                                                      | 151                                                         | 0                                                   | Little et al. 1999b       |
| Spinazie, sla, radijs, ui,<br>peterselie, aardappel,<br>selderij, wortel, kool,<br>komkommer | 533 (boerderij/markt)<br>1031 (supermarkt)                  | 9<br>0                                              | Park and Sanders<br>1992  |
| Spinazie, sla, radijs, ui,<br>peterselie, aardappel                                          | 482 (markt)                                                 | 14 (onbewerkt)<br>0 (na wassen<br>met desinfectans) |                           |
| Champignon                                                                                   | 200                                                         | 3                                                   | Doyle and Schoeni<br>1986 |

De gegevens uit Tabel 4.16 maken duidelijk dat groenten slechts sporadisch besmet zijn met Campylobacter. Dat blijkt ook uit een in 2000 verrichte studie door de Keuringsdiensten van Waren naar het voorkomen van Campylobacter in gesneden rauwe groenten. In slechts drie van de onderzochte monsters (n = ca 1000) werd na ophoping (25 gram product) Campylobacter aangetroffen. Mogelijk speelt overleven op/in beschadigde producten een belangrijke rol bij het wel of niet aantreffen van Campylobacter op groente en fruit. Boucher (1998) stelde vast dat Campylobacter in de keukenomgeving kon overleven op houten materialen door insluiting in fysische

structuren met een inwendige diameter kleiner dan 16 µm. Mogelijk speelt deze insluiting een rol bij het overleven van *Campylobacter* op groente.

Kwantitatief onderzoek is niet uitgevoerd. Park en Sanders (1992) vonden alleen na ophoping *Campylobacter*, niet bij direct uitplaten, dus waren alleen lage aantallen aanwezig. Deze auteurs hebben 25 isolaten getypeerd, met als resultaat 22 *C. jejuni*, 2 *C. lari* en 1 *C. coli*.

#### 4.4.3 Interventiemogelijkheden

Hoewel het aantal met *Campylobacter* besmette groenten laag is en niet bekend is of deze producten rauw gegeten worden, is besmetting van plantaardige voedingmiddelen via bemesting of irrigatiewater, of via wassen met oppervlaktewater direct na het oogsten, waarbij oppervlaktewater als spoelwater wordt gebruikt, niet uit te sluiten. Compostering van vast materiaal uit rioolwaterzuiveringen, speciale behandeling van dierlijke mest, aërobe vergisting van drijfmest en voorkomen van riooloverstort zouden de besmetting via oppervlaktewater (irrigatie) kunnen reduceren. In de literatuur worden verschillende procedures beschreven om aantallen *Campylobacter* in biologisch afvalmateriaal te reduceren. Duggan et al. (2001) beschrijven een rietzuiveringsmethode voor kippenmest waarbij een reductie van >99% van de *Campylobacter*-besmetting wordt verkregen. Ahmed en Sorensen (1997) vonden dat via compostering (opslag) van vast materiaal uit afvalwaterzuiveringen binnen 100 dagen de aantallen *Campylobacter* van  $10^6$  tot  $10^8$  per gram afnamen tot <100 per gram (het detectieniveau van de bepalingsmethode). Van Kasteren (2001) beschrijft afspraken tussen gemeenten en waterkwaliteitsbeheerders waarbij in 2005 overstorten van het riool grotendeels tot het verleden moeten behoren. Dit kan grote financiële consequenties hebben voor de consument omdat óf het rioolstelsel óf de zuiveringscapaciteit hiervoor zou moeten worden vergroot. Uit een studie naar het optimaal laten functioneren van het afvalwatersysteem in Harderwijk en omgeving kwam naar voren dat bij een centraal aansturen van pompen en afsluiters een hogere bergingscapaciteit zou kunnen worden verkregen, waardoor de afvalwaterstroom die naar de zuiveringsinstallatie gaat gelijkmatiger is wat betreft omvang en samenstelling. Dit zou kunnen leiden tot een constanter reinigingsproces en reductie van pathogene micro-organismen.

Besmetting ten gevolge van slechte persoonlijke hygiëne kan alleen gereduceerd worden door het voldoende beschikbaar stellen van sanitaire voorzieningen, een goede voorlichting over de noodzaak van het gebruik hiervan en toezicht op de uitvoering. Deze voorlichting moet niet alleen plaatsvinden richting werkers in de land- en tuinbouw, maar ook richting transporteurs van deze producten, speciaal waar het gecombineerd vervoer betreft.

## 4.5 Bereiding van voedingsmiddelen door consument

### 4.5.1 Kruisbesmetting

Het is mogelijk dat tijdens het bereiden van de maaltijd in huishoudens oppervlakken en andere producten besmet worden met *Campylobacter*. Deze besmetting zal voornamelijk komen van besmette kip(producten). Dufrenne et al. (2001) vonden dat circa 18 respectievelijk 57% van de door hen onderzochte verse hele kippen en kippenpoten (n=38 respectievelijk 7) en bevroren hele kippen (n=44) *Campylobacter* bevatten. Van de besmette kip(producten) bevatte 25% meer dan 100 *Campylobacter* per karkas en 17% meer dan 1000 *Campylobacter* per karkas. Hogere aantallen (variërend van  $10^3$  –  $10^7$  kve per karkas) werden gevonden door Hood et al. (1988) en Cason et al. (1997). Diverse onderzoekers toonden aan dat deze pathogeen makkelijk overgedragen wordt op snijplanken, borden en handen (De Boer en Hahné 1990; Cogan et al. 1999). Via deze route kunnen andere levensmiddelen besmet raken, wat blijkt uit diverse publicaties waarin een explosie van een *Campylobacter*-infectie wordt gemeld, waar kruiscontaminatie een belangrijke rol speelde (Brown et al. 1988; Graves et al. 1998). In het algemeen wordt aangenomen dat de kans op kruisbesmetting minder groot is dan bij *Salmonella*, omdat *Campylobacter* veel sneller afsterft op oppervlakken. Opgemerkt moet worden dat data over *Enterobacter cloacae* worden gebruikt om kruisbesmetting door *Campylobacter* te modelleren (zie Hoofdstuk 5). Gezien het verschil in overleving tussen Enterobacteriaceae en *Campylobacter* is het waarschijnlijk dat hiermee een overschatting van de mate van kruiscontaminatie wordt gemaakt. Op kunstmatig besmette watermeloen bijvoorbeeld blijkt *Campylobacter* slechts enkele uren (maximaal 6 uur) te overleven (Castillo and Escartin 1994). Uit experimenten verricht bij Wageningen Universiteit (nog niet gepubliceerde resultaten) blijkt dat *Campylobacter* na 4 uur niet meer aantoonbaar is op kunstmatig besmette ( $10^4$  kve/cm<sup>2</sup>) rvs-oppervlakken (detectiegrens 0,04 kve/cm<sup>2</sup>). Echter, bij hogere besmetting en in aanwezigheid van organisch materiaal, vanuit een volgroeide brain heart infusion cultuur (48 uur 42 °C, micro-aëroob), kunnen ze nog na drie dagen gekweekt worden op Rodacplaatjes. De transmissie via kunstmatig besmette oppervlakken naar voedingsmiddelen is 70-100% (gemeten ten opzichte van Rodacplaatjes), afhankelijk van het soort levensmiddel.

### 4.5.2 Interventiemogelijkheden

Uit verschillende onderzoeken blijkt dat de handen van personen die in de (professionele) keuken in aanraking komen met rauw kippenvlees, besmet raken met *Campylobacter* (De Boer and Hahné 1990; Cogan et al. 1999). Coates et al. (1987) toonden aan dat gewoon wassen met water en zeep (mits de handen goed gedroogd worden) voldoende is om *Campylobacter* te verwijderen. Ook het afvegen van de handen aan tissues bevochtigd met 70% iso-propylalcohol had een goed resultaat. Echter, uit onderzoek in huishoudens blijkt dat *Campylobacter* niet wordt aangetroffen op keukenoppervlakken, vaatdoeken en sponsjes maar wel op vochtige plaatsen (Josephson et al. 1997). In 3 opeenvolgende typen van onderzoek (aantal keukens per

type onderzoek = 10) vonden zij slechts eenmaal in een tweetal keukens *Campylobacter* in de afwasbak. In geen van de overige bemonsteringsplaatsen (6 verschillende oppervlakken en een spons) werd *Campylobacter* aangetoond. Kennelijk sterven deze snel af onder invloed van droogte en zijn ze alleen aantoonbaar tijdens en direct na het bereiden van voedsel (Cogan et al. 1999; Humphrey et al. 2001).

Er zijn weinig (goede) studies gedaan naar het effect van reinigen met water en een normale allesreiniger om *Campylobacter* te verwijderen en/of te elimineren. In een studie van Cogan et al. (1999) wordt aangetoond dat het gebruik van een desinfectiemiddel (chloor), resulteert in minder plaatsen die besmet zijn met *Campylobacter* en *Salmonella*. Het International Scientific Forum on Home Hygiene (<http://ifh-homehygiene.org>) geeft aan dat oppervlakken die niet gespoeld kunnen worden, altijd gedesinfecteerd moeten worden om er zeker van te zijn dat pathogenen geëlimineerd zijn. Tot op heden zijn er weinig betrouwbare gegevens die deze aanbeveling ondersteunen.

Omdat er in een huishoudelijke keuken regelmatig met *Campylobacter* besmette producten binnenkomen en kruisbesmetting niet altijd is uit te sluiten, moet de preventie gericht zijn op het voorlichten van de consument. Deze voorlichting dient te bestaan uit de volgende onderdelen (De Vries-Pels 2001):

- Voorkomen van kruiscontaminatie door gebruik van lekbakken, scheiding tussen schoon en vuil en rauw en bereid;
- Persoonlijke hygiëne, waaronder handenwassen na contact met besmette producten;
- Gebruik van vaatdoekjes of sponsjes. Na contact met besmette oppervlakken en gereedschappen mogen deze niet meer gebruikt worden voor ze gewassen zijn bij een temperatuur van minimaal 60 °C;
- Juiste bewaartemperatuur van producten, zowel voor als na bereiding.

Van de rauwe voedingsmiddelen is kippenvlees het product met de hoogste besmettingsgraad voor *Campylobacter* en derhalve in belangrijke mate verantwoordelijk voor de insleep van *Campylobacter* in de keuken. Met name door onzorgvuldige behandeling en in mindere mate door onvolledige verhitting vormt kip direct of indirect een belangrijke bron van *Campylobacter*-infecties bij de mens. In Nederland is recent de volgende aanduiding verplicht op verpakte kippenproducten waarvan niet is aangetoond dat ze geen *Salmonella* of *Campylobacter* bevatten (en in de praktijk betekent dat: op alle verpakte kippenproducten): ‘Let op, geef schadelijke bacteriën geen kans. Zorg daarom dat deze bacteriën niet via de verpakking, uw handen of het keukengerei in uw eten terechtkomen. Maak dit vlees door en door gaar om deze bacteriën uit te schakelen’. Naast deze verplichte aanduiding is aandacht voor de potentiële risico's van *Campylobacter*-infecties via onder andere kippenproducten in het onderwijs en opleidingen voor voedselbereiders van belang.

## 4.6 Milieu (water)

Thermofiele *Campylobacter*-bacteriën komen wijd verspreid voor in oppervlaktewateren. Hun aanwezigheid in oppervlaktewater wijst op een recente fecale besmetting, direct van wild levende dieren of vogels, via mestafspoeling van landbouwgronden of via afvalwaterlozingen (Jones 2001).

### 4.6.1 Afvalwater

*Campylobacter* komt algemeen voor in huishoudelijk afvalwater en in slachthuisafvalwater. Koenraad et al. (1994) onderzochten drie rioolwaterzuiveringsinstallaties (rwzi's) in Nederland (zie Tabel 4.17). De gemiddelde concentraties *Campylobacter* in het influent lagen tussen 200 en 1000 MWA/100 ml. Na zuivering waren de gemiddelde concentraties lager dan 100 MWA/100 ml. De waarnemingen van Koenraad et al. (1994) vertoonden zoveel variatie, dat een seizoensvariatie niet onderscheiden kon worden. Als in het drainagegebied van een waterzuiveringsinstallatie vleeskuikenslachterijen aanwezig zijn, worden in het (ongezuiverd) rioolwater tot  $10^3$  *Campylobacter* per 100 ml gevonden. In gebieden waar geen vleeskuikenslachterij aanwezig is worden tot  $2 \times 10^2$  *Campylobacter* per 100 ml aangetoond. In het geloosde slachtafvalwater vertoonde de concentratie *Campylobacter* ook geen duidelijke seizoensvariatie.

De concentraties *Campylobacter* die in oppervlaktewater, gemeten nabij de lozingspunten van de rwzi's, waren van dezelfde orde van grootte als in het effluent. In andere studies werd wel een seizoensvariatie aangetoond in afvalwater: Höller (1988), Jones et al. (1990b) en Stampi et al. (1992) vonden hogere concentraties tijdens de zomer. De seizoensvariatie van concentraties *Campylobacter* in afvalwater is hetzelfde als de seizoensvariatie van de incidentie van infecties bij de mens. De hoogste piek ligt aan het eind van de lente/begin van de zomer met een kleinere piek in de herfst (Jones 2001). Het door Jones et al. (1990b) onderzochte afvalwater was voornamelijk afkomstig van slachthuizen (rundvee, varkens, lammeren) (Tabel 4.17). Zij concludeerden dat de seizoenspieken in mei en juni wijzen op zoönotische overdracht. In juni werden in slachthuisafvalwater concentraties gemeten van  $2,4 \times 10^5$  tot  $3,5 \times 10^5$  MWA/100 ml en in oktober van  $7,5 \times 10^2$  tot  $9,3 \times 10^2$  MWA/100 ml. De concentraties in het afvalwatereffluent (na bezinking) variëren in mei en juni van  $2,3 \times 10^4$  tot  $7,3 \times 10^4$  MWA/100 ml (Jones et al. 1990b). In de overige maanden zijn de concentraties in het effluent enkele honderden MWA/100 ml tot  $1,0 \times 10^4$  MWA/100 ml. Ook het slib vertoont dezelfde variatie als het afvalwater (Jones et al. 1990a). Meestal liggen de concentraties daarin tussen  $2 \times 10^2$  en  $5 \times 10^3$  MWA/100 ml, maar in mei en juni waren deze concentraties vele malen hoger tot  $4,2 \times 10^4$  MWA/100 ml. De in de studie van Jones et al. (1990b) genoemde concentraties in afvalwater zijn duidelijk hoger dan die in Nederland werden gemeten door Koenraad et al. (1994).

Tabel 4.17. *Campylobacter* in Nederlands afvalwater (Koenraad et al. 1994).

| Rwzi                                            | A                                                                | B                     | °C                          |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Zuivering                                       | actief slib                                                      | oxidatiebed           | oxidatiebed                 |
| Aantal i.e.q. <sup>a</sup>                      | 46000                                                            | 130000                | 280000                      |
| Meetperiode                                     | 04/1991 – 04/1993                                                | 04/1991 – 04/1993     | 02/1992 – 04/1993           |
| <i>Influent</i>                                 |                                                                  |                       |                             |
| Aantal monsters                                 | 28                                                               | 29                    | 14                          |
| Campylobacter                                   | 1000 (gehele jaar)                                               | 200                   | 400                         |
| (MWA/100 ml) <sup>b</sup>                       | 79 (jun-jul 1991)<br>79 (jul-aug 1992)<br>1600 (overige maanden) |                       |                             |
| Reductie (log <sub>10</sub> )                   | 1,0                                                              | > 0,8                 | 0,6                         |
| <i>Effluent</i>                                 |                                                                  |                       |                             |
| Aantal monsters                                 | 30                                                               | 30                    | 16                          |
| Campylobacter                                   | 100                                                              | < 32                  | 100 (hele periode)          |
| (MWA/100 ml) <sup>b</sup>                       |                                                                  |                       | < 32 (mei-sep)              |
| <i>Primair slib</i>                             |                                                                  |                       |                             |
| Campylobacter                                   | 250 (32 – 25000)                                                 | niet aangetoond       | niet aangetoond             |
| (MWA/100 ml) <sup>b</sup>                       |                                                                  |                       |                             |
| <i>Secundair slib</i>                           |                                                                  |                       |                             |
| Campylobacter                                   | 32 – 63000                                                       | niet aangetoond       | niet aangetoond             |
| (MWA/100 ml) <sup>b</sup>                       |                                                                  |                       |                             |
| <i>Oppervlaktewater bij lozingspunt</i>         |                                                                  |                       |                             |
| Aantal monsters                                 | 13                                                               | 11                    | 12                          |
| Campylobacter                                   | 250                                                              | 40                    | 130 (40 – 250)              |
| (MWA/100 ml) <sup>b</sup>                       | (32 – 16000)                                                     | (van 5 pos. monsters) | (van 7 pos. monsters)       |
| <i>Ongezuiverd vleeskuikenslachteafvalwater</i> |                                                                  |                       |                             |
| Aantal monsters                                 | 10                                                               |                       | 17                          |
| Meetperiode                                     | 08/1992 – 04/1993                                                |                       | 12/1991 – 04/1993           |
| Campylobacter                                   | > 2,0 x10 <sup>5</sup>                                           |                       | > 6300                      |
| (MWA/100 ml) <sup>b</sup>                       | (130 - > 10 <sup>7</sup> )                                       |                       | (160 - > 10 <sup>5</sup> )  |
| <i>Gezuiverd vleeskuikenslachteafvalwater</i>   |                                                                  |                       |                             |
| Aantal monsters                                 |                                                                  |                       | 17                          |
| Meetperiode                                     |                                                                  |                       | 12/1991 – 04/1993           |
| Campylobacter                                   |                                                                  |                       | 500 (40 – 10 <sup>6</sup> ) |
| (MWA/100 ml) <sup>b</sup>                       |                                                                  |                       |                             |

<sup>a</sup>i.e.q. is inwonerequivalenten; <sup>b</sup>gemiddelde concentratie en tussen haakjes minimum-maximum.

#### 4.6.2 Oppervlaktewater

Tijdens lozing van afvalwater in oppervlaktewater worden de concentraties *Campylobacter* verlaagd ten gevolge van verdunning en afsterving. *Campylobacter* is niet in staat zich te vermenigvuldigen bij temperaturen onder de 30 °C en ze zijn minder persistent in het milieu dan thermotolerante bacteriën van de coligroep of intestinale enterococci (Bolton et al. 1987; Korhonen and Martikainen 1991b; Wallace et al. 1993; Koenraad et al. 1997; Obiri-Danso and Jones 1999b)

Afsterving gaat sneller onder invloed van zonlicht en hogere temperatuur, waardoor de eerder genoemde seizoensvariatie in afvalwater niet is terug te vinden in oppervlaktewater. Tabel 4.18 en Tabel 4.19 geven een samenvatting van de aanwezigheid van thermofiele *Campylobacter* in zoet oppervlaktewater, onderscheiden naar stromend en niet stromend water. Veelal werden in de literatuur enkel kwalitatieve gegevens gerapporteerd. In dat geval zijn concentraties berekend op basis van het

percentage positieve monsters, het aantal (100 ml) monsters en de aanname dat de bacteriën in water Poisson-verdeeld zijn, voor zover deze gegevens voorhanden waren. De gegevens over de concentraties *Campylobacter* die zijn verzameld betreffen gekweekte *Campylobacter*, met uitzondering van die gerapporteerd door Savill et al. (2001), die een PCR-bepaling toepasten. Van locatie tot locatie bestaat er een grote variatie in gemeten concentraties van enkele tienden tot enkele honderden MWA/100 ml. Tijdens lente en zomer zijn de concentraties een factor tien lager dan tijdens herfst en winter (zie Figuur 4.2).

Medema en Schets (1994) onderzochten het water van terugwinreservoirs na duininfiltratie en spaarbekkens in Nederland (zie Tabel 4.19). *Campylobacter* komt in de winterperioden consistent voor in terugwinreservoirwater. Het infiltratiewater dat vanuit de duinen wordt opgepompt in de terugwinreservoirs is na de duinpassage vrij van meetbare fecale verontreiniging. Het water in de terugwinreservoirs wordt vervolgens met *Campylobacter* besmet door de aanwezige vogels. Dit volgt uit onderzoek van water, vogelfeces, vogeltellingen en typering. De *Campylobacter* typen, die in het water werden aangetroffen werden ook in vogelfeces gevonden. Het polderwater bij pompstation Braakman (Zeeland) staat onder invloed van agrarische effluenten en huishoudelijk afvalwater. De spaarbekkens zijn van daaruit reeds besmet, maar ook door de aanwezigheid van grote aantallen vogels (Medema en Schets 1994). De aantallen in polderwater bij pompstation Braakman (Medema en Schets 1994) komen overeen met die van rivierwater (Bolton et al. 1987; Stelzer and Jacob 1991).

Tabel 4.20 geeft een samenvatting van de aanwezigheid van thermofiele *Campylobacter* in zeewater en strandzand. Ook in kustwateren komt *Campylobacter* algemeen voor (Jones et al. 1990c; Obiri-Danso and Jones 1999a). Dezelfde seizoensvariatie zoals in zoet oppervlaktewater wordt aangetroffen, met de laagste concentraties in de warmste periode (zie ook Figuur 4.3). In de studie van Jones et al. (1990c) beslaat deze seizoensvariatie ongeveer drie ordes van grootte. Tijdens het zwemseizoen van mei tot september vertoont de aanwezigheid van *Campylobacter* ook een dagvariatie. Vroeg in de morgen is *Campylobacter* aantoonbaar en laat op de dag niet. Dit is significant gecorreleerd met de mate van UV-straling en temperatuurvariaties (Jones 2001). In sediment in zeewater werd dezelfde seizoensvariatie gevonden als in het bovenstaande water (Obiri-Danso and Jones 2000). Bolton et al. (1999) onderzochten strandzand op de aanwezigheid van *Campylobacter* (Tabel 4.20). *Campylobacter* werd in 50% van de monsters van niet-EEC-stranden (voldoen niet aan de Europese zwemwaternorm 76/160/EEC) en in 40% van de monsters van EEC-stranden gevonden. *Campylobacter* werd vaker in nat dan in droog zand aangetroffen. *C. jejuni* en *C. coli* werden relatief vaker aangetroffen in het zand van de niet-EEC-stranden, terwijl *C. lari* en Urease-Positieve Thermofiele *Campylobacter* (UPTC) juist relatief vaker aangetroffen werd in het zand van de EEC-stranden.

In zoet oppervlaktewater wordt *C. jejuni* verreweg het vaakst aangetroffen, gevolgd door *C. coli*. In zeewater of strandzand lijkt het voorkomen van het aantal soorten meer gespreid. Onderzoek van Jones en Obiri-Danso (2001) bevestigt dit. Zij vonden

dat afvalwater hoofdzakelijk *C. jejuni* bevat, met soms *C. coli*. Campylobacter afkomstig uit zeewater, getijden-sediment, mosselen en wilde (zee)vogels was hoofdzakelijk *C. lari* en UPTC. Het is waarschijnlijk dat vogels, en niet afvalwater, de voornaamste bronnen zijn voor Campylobacter in recreatiewater (zeewater) en in schelpdieren (Jones and Obiri-Danso 2001).

Tabel 4.18. Aanwezigheid van thermofiele Campylobacter in rivieren en beken.

| Locatie                        |            | % Positief           | Aantal monsters | MWA/100 ml           | jejuni | coli | lari | spp | Referentie                  |
|--------------------------------|------------|----------------------|-----------------|----------------------|--------|------|------|-----|-----------------------------|
| (GR) Zes rivieren              | mei-apr    | 16%                  | 74              | 0,18                 |        |      |      |     | Arvanitidou et al. 1995     |
| (GB) Rivieren, 12 locaties     | okt-feb    | 77% (35% >10/100 ml) | 128             | 0-120 (1,5)          | 59%    | 36%  | 5%   |     | Bolton et al. 1987          |
|                                | mrt-sep    | 19% (6% >10/100ml)   | 128             | 0-230 (0,21)         |        |      |      |     |                             |
| (N) Nitelva                    | dec-feb    | 50%                  | 8               | 0,7                  | 67%    | 22%  | 4%   | 7%  | Brennhovd et al. 1992       |
|                                | mrt-mei    | 73%                  | 11              | 1,3                  |        |      |      |     |                             |
|                                | jun-aug    | 17%                  | 6               | 0,18                 |        |      |      |     |                             |
|                                | sep-nov    | 86%                  | 7               | 1,9                  |        |      |      |     |                             |
| (AUS) Mersey/Forth, 9 locaties |            | 38% (0-63%)          | 72              | 0,096                | 100%   |      |      |     | De Boer 1996                |
| (GB) Zeven rivieren            | 21-11-88   |                      | 7               | 80                   |        |      |      |     | Jones et al. 1990c          |
| Lancaster Canal                | 14-5-89    |                      | 7               | 34                   |        |      |      |     |                             |
|                                | feb-apr    |                      | 12              | 24                   |        |      |      |     |                             |
| River Conder                   | mei-sep    |                      | 20              | 8                    |        |      |      |     |                             |
|                                | okt-apr    |                      | 56              | 46                   |        |      |      |     |                             |
|                                | mei-sep    |                      | 40              | 18                   |        |      |      |     |                             |
| (GB) Beek A naar River Lune    | mei-jun    |                      | 14              | 1 tot 8              |        |      |      |     | Obiri-Danso and Jones 1999b |
| Beek B naar River Lune         | okt-dec    |                      | 21              | 3 tot 25             |        |      |      |     |                             |
| Beek B naar River Lune         | mei-jun    |                      | 14              | 1 tot 8              |        |      |      |     |                             |
| *Boathouse, River Lune         | okt-dec    |                      | 21              | 8 tot 28             |        |      |      |     |                             |
| *Crook O'Lune, River Lune      |            |                      | 48              | 5                    |        |      |      |     |                             |
|                                |            |                      | 48              | 7                    |        |      |      |     |                             |
| (D) Weisse Elster              | lokatie 1  |                      | 4               | 8,7 (0-24)           |        |      |      |     | Stelzer et al. 1989         |
| jun-okt.                       | lokatie 2  |                      | 9               | 1,5 (0,4-4,3)        |        |      |      |     |                             |
|                                | lokatie 3  |                      | 4               | 97 (1,5->240)        |        |      |      |     |                             |
|                                | lokatie 4  |                      | 4               | 5,4 (0-12)           |        |      |      |     |                             |
|                                | lokatie 5  |                      | 2               | 4,0 (0,4-7,5)        |        |      |      |     |                             |
|                                | lokatie 6  |                      | 9               | 1,7 (0,3-4,6)        |        |      |      |     |                             |
|                                | lokatie 7  |                      | 9               | 2,1 (0-9,3)          |        |      |      |     |                             |
|                                | lokatie 8  |                      | 4               | 2,6 (0-9,3)          |        |      |      |     |                             |
|                                | lokatie 9  |                      | 2               | 0,03 (0-0,06)        |        |      |      |     |                             |
|                                | lokatie 10 |                      | 4               | 12,8 (0,2-46)        |        |      |      |     |                             |
|                                | lokatie 11 |                      | 2               | 1,6 (12,-2,1)        |        |      |      |     |                             |
|                                | alle       |                      | 53              |                      | 92%    | 8%   |      |     |                             |
| (D)Weisse Elster               |            | 82%                  | -               | meestal < 10         | 92%    | 8%   |      |     | Stelzer and Jacob 1991      |
| (NZ) Drie rivieren             |            |                      |                 | 0,18 PCR (<0,12->11) |        |      |      |     | Savill et al. 2001          |

MWA = meest waarschijnlijke aantal. Cursieve concentraties zijn schattingen van de gemiddelde concentratie, berekend op basis van het percentage positieve monsters, het totale aantal (100 ml) monsters en de aanname dat de bacteriën in water Poisson-verdeeld zijn. De getallen tussen haakjes geven minimum en maximum concentraties.

GR: Griekenland, N: Noorwegen, AUS: Australië, GB: Groot Brittannië, D: Duitsland, NZ: Nieuw-Zeeland.

\*Deze wateren worden gebruikt voor recreatie (zie Figuur 4.2).

Tabel 4.19. Aanwezigheid van thermofiele *Campylobacter* in meren, vijvers en bekkens.

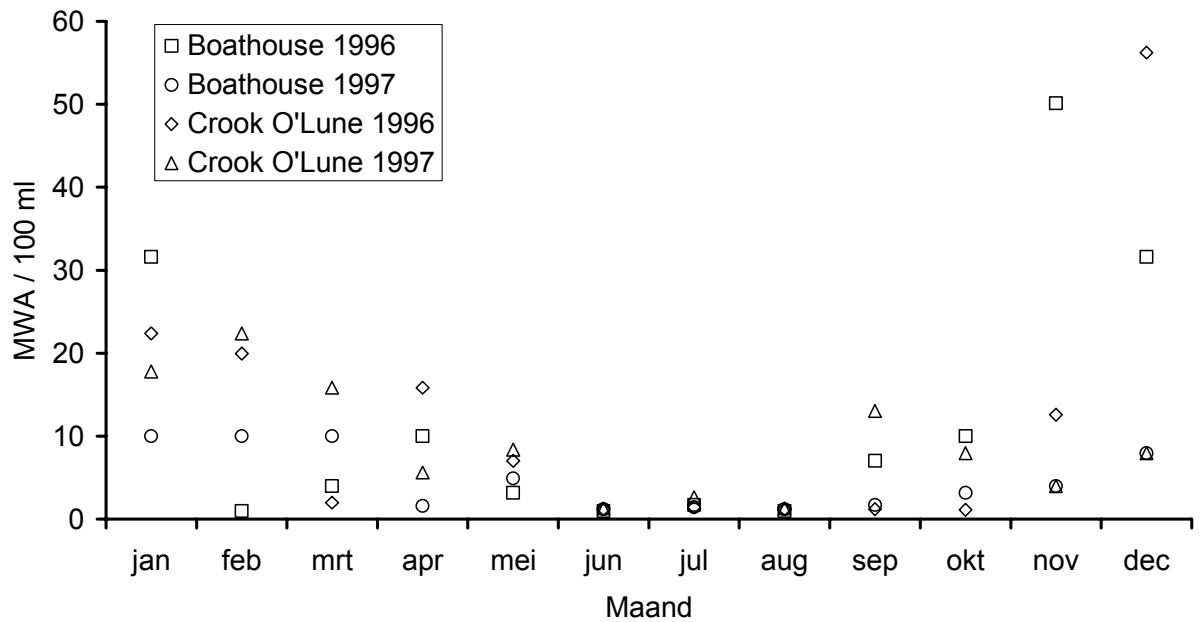
| Locatie                           |                     | %<br>Positief | Aantal<br>monsters | MWA/100 ml   | jejun<br>coli | lari | spp | Referentie              |
|-----------------------------------|---------------------|---------------|--------------------|--------------|---------------|------|-----|-------------------------|
| (GR) Twee meren                   | mei 90 – apr 91     | 17%           | 12                 | 0,18         |               |      |     | Arvanitidou et al. 1995 |
| (N) Ostensjovann                  | dec-feb             | 75%           | 8                  | 1,4          | 70%           | 26%  | 4%  | Brennhovd et al. 1992   |
|                                   | mrt-mei             | 36%           | 11                 | 0,44         |               |      |     |                         |
|                                   | jun-aug             | 33%           | 6                  | 0,36         |               |      |     |                         |
| *Sognsvann                        | sep-nov             | 100%          | 7                  | -            |               |      |     |                         |
|                                   | dec-feb             | 13%           | 8                  | 0,13         | 100%          | 0%   | 0%  |                         |
|                                   | mrt-mei             | 0%            | 11                 | -            |               |      |     |                         |
|                                   | jun-aug             | 17%           | 6                  | 0,18         |               |      |     |                         |
|                                   | sep-nov             | 29%           | 7                  | 0,33         |               |      |     |                         |
| (VS) Gladmar Pond                 |                     | 32%           | 57                 | <0,04 – 2,4  | 90%           | 7%   |     | Carter et al. 1987      |
| Woodhouse II Pond                 |                     | 41%           | 37                 | <0,04 – 0,93 |               |      |     |                         |
| Denmark Pond                      |                     | 100%          | 1                  |              |               |      |     |                         |
| Swamp Lake                        |                     | 50%           | 2                  | 0,02         |               |      |     |                         |
| Alle sites                        | Winter              | 39%           | 23                 | 0,015        |               |      |     |                         |
|                                   | Lente               | 25%           | 16                 | 0,0090       |               |      |     |                         |
|                                   | Zomer               | 20%           | 30                 | 0,0068       |               |      |     |                         |
|                                   | Herfst              | 41%           | 99                 | 0,016        |               |      |     |                         |
| (F) Platteland                    | 30 sites (16% pos.) | 18%           | 157                | <0,02-16     | 98%           | 2%   |     | Martikainen et al. 1990 |
| Stedelijk (+ kleine rivieren)     | 11 sites (4% pos.)  | 11%           | 61                 | 0,0023       |               |      |     |                         |
| Platteland + Stedelijk            | 14/4-1/6/87         | 17%           | 41 sites           | 0,0032       |               |      |     |                         |
|                                   | 14/7-28/7/87        | 5%            | 37 sites           | 0,0011       |               |      |     |                         |
|                                   | 6/10-22/10/87       | 24%           | 38 sites           | 0,0049       |               |      |     |                         |
|                                   | 8/12/87-15/3/88     | 6%            | 34 sites           | 0,0011       |               |      |     |                         |
|                                   | 13/4-31/5/88        | 21%           | 39 sites           | 0,0041       |               |      |     |                         |
| (NL) Oranjekom Leiduin, jan-mrt   |                     |               | 8                  | 9.2          | §50%          | §43% | §3% | Medema en Schets 1994   |
| Verzamelkom Scheveningen, jan-mrt |                     |               | 8                  | 2.5          |               |      |     |                         |
| Polderwater Braakman, jan-mrt     |                     |               | 8                  | 33           |               |      |     |                         |
| Spaarbekken 1 Braakman, jan-mrt   |                     |               | 8                  | 1.3          |               |      |     |                         |
| Spaarbekken 2 Braakman, jan-mrt   |                     |               | 8                  | 1.9          |               |      |     |                         |

Zie voenoten bij Tabel 4.18.

VS: Verenigde Staten, F: Finland.

\*Dit meer wordt gebruikt voor recreatie.

§Het onderscheid hing af van slechts één biochemische test (hippuraat) en is daardoor onzeker.



Figuur 4.2. Concentraties *Campylobacter* op twee locaties voor recreatie langs de rivier Lune in Engeland (Obiri-Danso and Jones 1999b).

Tabel 4.20. Aanwezigheid van thermofiele *Campylobacter* in zeewater en strandzand.

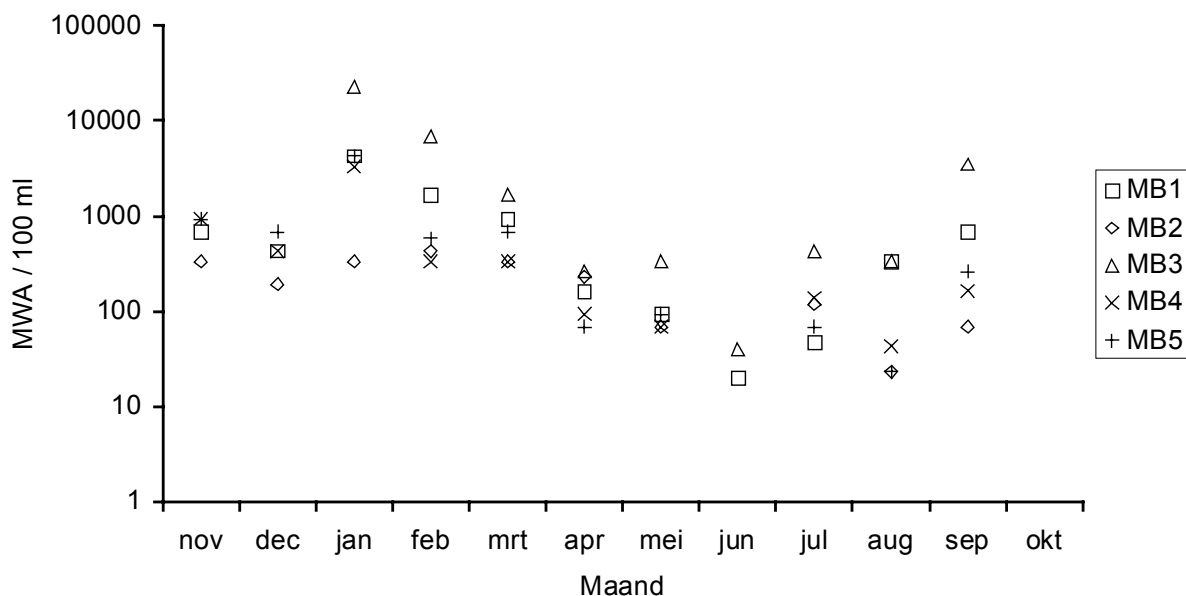
| Locatie                                                     |         | %<br>Positief | Aantal<br>monsters | MWA/100 ml  | jejun<br>coli | lari | Spp | Referentie                    |
|-------------------------------------------------------------|---------|---------------|--------------------|-------------|---------------|------|-----|-------------------------------|
| (ES) Spaanse<br>oostkust,<br>8 locaties                     | dec-feb | 29%           | 24                 | 0,34        | 16%           | 60%  | 25% | Alonso and Alonso<br>1993     |
|                                                             |         | 4%            | 24                 | 0,0045      |               |      |     |                               |
|                                                             | mar-mei | 38%           | 24                 | 0,48        |               |      |     |                               |
|                                                             |         | 0%            | 24                 | -           |               |      |     |                               |
|                                                             | jun-aug | 8%            | 24                 | 0,085       |               |      |     |                               |
|                                                             |         | 0%            | 24                 | -           |               |      |     |                               |
|                                                             | sep-nov | 17%           | 24                 | 0,18        |               |      |     |                               |
|                                                             |         | 0%            | 24                 | -           |               |      |     |                               |
| (UK) Morecambe<br>Bay                                       | nov-apr |               | 28                 | 1900        |               |      |     | Jones et al. 1990c            |
|                                                             | mei-sep |               | 30                 | 230         |               |      |     |                               |
| (GB) Morecambe<br>Bay, recreatie-<br>plaatsen,<br>2/96-1/97 | North   |               | 12                 | 22          |               |      |     | Obiri-Danso and<br>Jones 2000 |
|                                                             | South   |               | 12                 | 13          |               |      |     |                               |
|                                                             | Heysham |               | 12                 | 26          |               |      |     |                               |
| (GB) Zand (25 g) van twee niet-EEC- en twee EEC-stranden    |         |               |                    |             |               |      |     | Bolton et al. 1999            |
| NW (niet EEC)                                               | droog   | 54%           | 26                 | 0,78 / 25 g | 70%           | 9%   | 9%  | 13%                           |
| ZW (niet EEC)                                               | droog   | 20%           | 20                 | 0,22 / 25 g |               |      |     |                               |
| NW (niet EEC)                                               | nat     | 77%           | 26                 | 1,5 / 25 g  | 35%           | 6%   | 27% | 21%                           |
| ZW (niet EEC)                                               | nat     | 40%           | 20                 | 0,54 / 25 g |               |      |     |                               |
| NW (EEC)                                                    | droog   | 50%           | 24                 | 0,70 / 25 g | 13%           | 13%  | 38% | 38%                           |
| ZW (EEC)                                                    | droog   | 10%           | 21                 | 0,10 / 25 g |               |      |     |                               |
| NW (EEC)                                                    | nat     | 71%           | 24                 | 1,3 / 25 g  | 6%            | 12%  | 36% | 45%                           |
| ZW (EEC)                                                    | nat     | 24%           | 21                 | 0,27 / 25 g |               |      |     |                               |

Zie voenoten bij Tabel 4.18.

ES: Spanje

EEC= Strand wat voldoet aan de Europese zwemwaternorm 76/160/EEC.

NW=Noord-West; ZW= Zuid-West



Figuur 4.3. Concentraties *Campylobacter* in zeewater gedurende een jaar op vijf locaties in Morecambe Bay (Noord-West Engeland) van november 1988 tot en met september 1989 (Jones et al. 1990c).

#### Afsterving in oppervlaktewater

In Tabel 4.21 zijn gegevens met betrekking tot afname van (kweekbare) *Campylobacter*-isolaten in oppervlaktewater en in vergelijking met *E. coli*- en *Yersinia enterocolitica*-isolaten verzameld. Verondersteld werd dat de afname bij benadering als een eerste-orde-proces verloopt, dat wil zeggen met een constante afnamesnelheidscoëfficiënt ( $\mu$ ,  $\log_{10}$ /dag). *Campylobacter* overleeft in een waterig milieu het best bij lage temperatuur (bijvoorbeeld 4 °C) en neemt significant sneller af bij 16 °C tot 22 °C (Thomas et al. 1999). Thomas et al. (1999) rapporteerden een afname van 0,15  $\log_{10}$  per dag in 0,2-1,0  $\mu\text{m}$  gefiltreerd oppervlaktewater bij 15 °C en ongeveer 0,25  $\log_{10}$  per dag als het water niet gefiltreerd was. Dit verschil werd toegeschreven aan de activiteit van autochtone protozoa.

Korhonen en Martikainen (1991a) vergeleken afsterving van elk 6 isolaten van kweekbare *C. jejuni* en *C. coli* in oppervlaktewater bij 4 °C en 20 °C. Beide soorten stierven sneller af bij 20 °C dan bij 4 °C. *C. coli* stierf sneller af dan *C. jejuni*. Afsterving was langzamer in gefiltreerd water. Korhonen en Martikainen (1991a) suggereerden dat dit verschil in afsterving tussen *C. jejuni* en *C. coli* zou kunnen verklaren waarom *C. jejuni* vaker dan *C. coli* in oppervlaktewater wordt aangetroffen. In een andere studie vergeleken Korhonen en Martikainen (1991b) afsterving van *E. coli* en *C. jejuni* bij 4 °C en 25 °C in al of niet gefiltreerd en al of niet geautocla-veerd oppervlaktewater. Ook hier bleek weer dat bij lagere temperatuur *Campylobacter* langer overleeft. In deze studie bleek *C. jejuni* sneller af te sterven dan *E. coli*. Terzieva en McFeters (1991) onderzochten de afname van verschillende stammen van

*E. coli*, *C. jejuni* en *Y. enterocolitica* in oppervlaktewater. Deze studie liet zien dat er betrekkelijk weinig verschil is in overleving van de verschillende bacteriën. Gemeten over een periode van 14 dagen namen de Campylobacter stammen ongeveer 4 log<sub>10</sub> af bij zowel 6 °C als 16 °C. Voor zowel overleving als subletale beschadiging (aan de hand van groei op selectieve en niet-selectieve media) werd geen significant verschil gevonden tussen de Campylobacter-stammen bij beide temperaturen. De afsterving van *C. jejuni* in onbehandeld oppervlaktewater bij 4 – 6 °C is in beide studies (Korhonen and Martikainen 1991a; Terzieva and McFeters 1991) ongeveer 0,6 log<sub>10</sub>/dag, met uitzondering van één stam (*C. jejuni* 19918). Bij 16 °C melden Terzieva en McFeters (1991) 0,5 log<sub>10</sub>/dag en bij 20 °C melden Korhonen en Martikainen (1991a) 1,3 log<sub>10</sub>/dag afsterving.

Obiri-Danso et al. (2001) onderzochten afsterving van zowel natuurlijk voorkomende Campylobacter als van isolaten in zoet oppervlaktewater en in zeewater in het temperatuurbereik van 4 °C tot 37 °C en in het donker (Tabel 4.21). Zowel in zoet oppervlaktewater als in zeewater bij 4 °C en 10 °C werden afnames in dezelfde orde van grootte (0,3 – 0,6 log<sub>10</sub>/dag) gevonden als in de studies van Terzieva en McFeters (1991) en Korhonen en Martikainen (1991a).

Bij 20 °C en 37 °C is de afsterving een orde van grootte sneller. Dit is een belangrijk gegeven voor risicoschattingen ten gevolge van blootstelling aan Campylobacter in recreatiewater met temperaturen van 18 – 22 °C.

Obiri-Danso et al. (2001) meldden dat isolaten van *C. lari* en UPTC's langer overleefden in oppervlaktewater dan isolaten van *C. jejuni* en *C. coli*.

Het effect van kunstmatig zonlicht was dramatisch. Natuurlijke Campylobacter in zeewater nam af met 0,07 log<sub>10</sub> per minuut en acht isolaten namen meer dan een log<sub>10</sub> af binnen 10 minuten. Obiri-Danso en Jones (2001) concluderen op grond van de verschillen in overleving, dat *C. lari* en UPTC's afkomstig van vogels in zout recreatiewater in Morecambe Bay (UK) overheersen ten opzichte van *C. jejuni* en *C. coli* afkomstig van afvalwaterlozingen. Deze laatste komen meer voor in rivierwater als gevolg van afvalwaterlozingen, maar niet dankzij langer overleven.

### **Drinkwater**

Het Nederlandse drinkwater wordt gewonnen uit zeer goed beschermde grondwaterpakketten of uit oppervlaktewater dat een uitgebreide zuivering ondergaat. De bacteriologische kwaliteit is hoog, en het is zeer onwaarschijnlijk dat drinkwater enige rol speelt in de epidemiologie van Campylobacter in Nederland.

Tabel 4.21. Afname ( $\mu$ ,  $\log_{10}$ /dag) van isolaten van *C. jejuni*, *C. coli*, *E. coli* en *Y. enterocolitica* in oppervlaktewater (bij benadering eerste orde afname:  $C=C_0e^{-\mu t}$ ).

| Isolaat                          | Behandeling van het oppervlaktewater | °C | $\mu$ ( $\log_{10}$ /dag) | Referentie                     |
|----------------------------------|--------------------------------------|----|---------------------------|--------------------------------|
| <i>C. jejuni</i><br>(6 isolaten) | Onbehandeld                          | 4  | 0,6                       | Korhonen and Martikainen 1991a |
|                                  |                                      | 20 | 1,3                       |                                |
|                                  | 5,0 $\mu$ m gefiltreerd              | 4  | 0,4                       |                                |
|                                  |                                      | 20 | 1,0                       |                                |
|                                  | 0,2 $\mu$ m gefiltreerd              | 4  | 0,4                       |                                |
|                                  |                                      | 20 | 1,0                       |                                |
| <i>C. coli</i><br>(6 isolaten)   | Onbehandeld                          | 4  | 0,7                       |                                |
|                                  |                                      | 20 | 2,0                       |                                |
|                                  | 5,0 $\mu$ m gefiltreerd              | 4  | 0,6                       |                                |
|                                  |                                      | 20 | 1,7                       |                                |
|                                  | 0,2 $\mu$ m gefiltreerd              | 4  | 0,4                       |                                |
|                                  |                                      | 20 | 1,7                       |                                |
| <i>C. jejuni</i> biotype 1       | Onbehandeld                          | 4  | 0,07                      | Korhonen and Martikainen 1991b |
|                                  |                                      | 25 | 0,1                       |                                |
|                                  | Whatman no. 1                        | 4  | 0,05                      |                                |
|                                  |                                      | 25 | 0,3                       |                                |
|                                  | 0,2 $\mu$ m gefiltreerd              | 4  | 0,04                      |                                |
|                                  |                                      | 25 | 0,3                       |                                |
|                                  | 0,2 $\mu$ m en geautoclaveerd        | 4  | 0,1                       |                                |
|                                  |                                      | 25 | 0,3                       |                                |
|                                  | 0,9 % NaCl                           | 4  | 0,1                       |                                |
|                                  |                                      | 25 | 0,5                       |                                |
| <i>E. coli</i> ATCC 25922        | Onbehandeld                          | 4  | 0,04                      |                                |
|                                  |                                      | 25 | 0,04                      |                                |
|                                  | Whatman no. 1                        | 4  | 0,004                     |                                |
|                                  |                                      | 25 | 0,009                     |                                |
|                                  | 0,2 $\mu$ m gefiltreerd              | 25 | 0                         |                                |
|                                  |                                      | 4  | 0                         |                                |
|                                  | 0,2 $\mu$ m en geautoclaveerd        | 25 | 0                         |                                |
|                                  |                                      | 25 | 0,004                     |                                |
| <i>C. jejuni</i> 19918           |                                      | 6  | 2,5                       | Terzieva and McFeters 1991     |
|                                  |                                      | 16 | 0,4                       |                                |
| <i>C. jejuni</i> 19964           |                                      | 6  | 0,7                       |                                |
|                                  |                                      | 16 | 0,5                       |                                |
| <i>C. jejuni</i> 20565           |                                      | 6  | 0,5                       |                                |
|                                  |                                      | 16 | 0,5                       |                                |
| <i>E. coli</i> E6                |                                      | 6  | 0,4                       |                                |
|                                  |                                      | 16 | 0,6                       |                                |
| <i>E. coli</i> H10407            |                                      | 6  | 0,5                       |                                |
|                                  |                                      | 16 | 0,7                       |                                |
| <i>E. coli</i> TX432             |                                      | 6  | 0,6                       |                                |
|                                  |                                      | 16 | 1,3                       |                                |
| <i>Y. enterocolitica</i> 118     |                                      | 6  | 1,0                       |                                |
|                                  |                                      | 16 | 0,5                       |                                |
| <i>Y. enterocolitica</i> 641     |                                      | 6  | 0,3                       |                                |
|                                  |                                      | 16 | 0,5                       |                                |
| <i>Y. enterocolitica</i> 752     |                                      | 6  | 0,4                       |                                |
|                                  |                                      | 16 | 0,5                       |                                |
| <i>C. jejuni</i> NCTC 11168      | Onbehandeld                          | 15 | 0,4                       | Thomas et al. 1999             |
|                                  | 3,0 $\mu$ m gefiltreerd              | 15 | 0,3                       |                                |
|                                  | 1,0 $\mu$ m gefiltreerd              | 15 | 0,2                       |                                |
|                                  | 0,45 $\mu$ m gefiltreerd             | 15 | 0,2                       |                                |
|                                  | 0,2 $\mu$ m gefiltreerd              | 15 | 0,2                       |                                |

| Isolaat                      | Behandeling van het oppervlaktewater | °C | $\mu$<br>(log <sub>10</sub> /dag) | Referentie              |
|------------------------------|--------------------------------------|----|-----------------------------------|-------------------------|
| Natuurlijke<br>Campylobacter | zoet oppervlaktewater                | 4  | 0,4                               | Obiri-Danso et al. 2001 |
|                              |                                      | 10 | 0,4                               |                         |
|                              |                                      | 20 | 4                                 |                         |
|                              |                                      | 37 | 7                                 |                         |
|                              | Zeewater                             | 4  | 0,4                               |                         |
|                              |                                      | 10 | 0,4                               |                         |
|                              |                                      | 20 | 2                                 |                         |
|                              |                                      | 37 | 4                                 |                         |
| <i>C. jejuni</i> NCTC 11168  | zeewater                             | 4  | 0,6                               |                         |
|                              |                                      | 10 | 0,7                               |                         |
|                              |                                      | 20 | 2                                 |                         |
|                              |                                      | 37 | 8                                 |                         |
| <i>C. jejuni</i> LC 134      | zeewater                             | 4  | 0,6                               |                         |
|                              |                                      | 10 | 0,6                               |                         |
|                              |                                      | 20 | 2                                 |                         |
|                              |                                      | 37 | 8                                 |                         |
| <i>C. coli</i> NCTC 11366    | zeewater                             | 4  | 0,6                               |                         |
|                              |                                      | 10 | 0,7                               |                         |
|                              |                                      | 20 | 2                                 |                         |
|                              |                                      | 37 | 8                                 |                         |
| <i>C. coli</i> LC 307        | zeewater                             | 4  | 0,6                               |                         |
|                              |                                      | 10 | 0,9                               |                         |
|                              |                                      | 20 | 3                                 |                         |
|                              |                                      | 37 | 8                                 |                         |
| <i>C. lari</i> NCTC 11352    | zeewater                             | 4  | 0,3                               |                         |
|                              |                                      | 10 | 0,4                               |                         |
|                              |                                      | 20 | 0,5                               |                         |
|                              |                                      | 37 | 6                                 |                         |
| <i>C. lari</i> MC 172        | zeewater                             | 4  | 0,3                               |                         |
|                              |                                      | 10 | 0,3                               |                         |
|                              |                                      | 20 | 0,5                               |                         |
|                              |                                      | 37 | 6                                 |                         |
| UPTC MC210                   | zeewater                             | 4  | 0,5                               |                         |
|                              |                                      | 10 | 0,6                               |                         |
|                              |                                      | 20 | 1                                 |                         |
|                              |                                      | 37 | 8                                 |                         |
| UPTC LB112                   | zeewater                             | 4  | 0,4                               |                         |
|                              |                                      | 10 | 0,4                               |                         |
|                              |                                      | 20 | 0,9                               |                         |
|                              |                                      | 37 | 6                                 |                         |

### 4.6.3 Interventiemaatregelen

#### *Normstelling voor fecale indicatorbacteriën*

Gezien het feit dat Campylobacter na fecale uitscheiding door mensen en dieren in het waterige milieu terechtkomen, is er de voor de hand liggende vraag in hoeverre fecale indicatorbacteriën maatgevend kunnen zijn voor de aanwezigheid van Campylobacter. We gaan er hierbij van uit dat fecale verontreiniging afkomstig van zowel mens als dieren en vogels een gezondheidsrisico met zich meebrengen. Een hiervan afgeleide vraag is of de geldende zwemwaternormen voor recreatiewater, welke gebaseerd zijn op de aanwezigheid van fecale indicatorbacteriën (totale en thermofiele bacteriën van de coligroep, *E. coli*, intestinale enterococci), voldoende bescherming bieden tegen besmetting met Campylobacter.

In veel studies is onderzocht of er een relatie bestaat tussen de aanwezigheid van *Campylobacter* en fecale indicatorbacteriën. Vaak werd echter geen duidelijke kwantitatieve relatie gevonden tussen concentraties indicatorbacteriën en de aan- of afwezigheid van *Campylobacter* (Bolton et al. 1987; Carter et al. 1987; Martikainen et al. 1990; Arvanitidou et al. 1995). Open terugwinreservoirs van duinwaterbedrijven en spaarbekkens van oppervlaktewaterbedrijven in Nederland worden hoofdzakelijk besmet met *Campylobacter* uit vogelfeces. De concentraties *Campylobacter* ten opzichte van fecale indicatorbacteriën in dit water waren hoog in vergelijking met huishoudelijk afvalwater. Ondanks de fecale herkomst van *Campylobacter* werd geen correlatie gevonden met fecale indicatorbacteriën (Medema en Schets 1994).

De verschillen in aanwezigheid van *Campylobacter* in zand van stranden al of niet conform EEC was niet significant. In nat zand werd wel significant vaker *Campylobacter* aangetroffen dan in droog zand (Bolton et al. 1999).

In een aantal studies kon wel een kwalitatieve relatie worden gelegd. In monsters zeewater van acht locaties aan de Spaanse oostkust werden thermofiele *Campylobacter*s alleen aangetoond in de monsters met meer dan 100 thermofiele bacteriën van de coligroep per 100 ml (Alonso en Alonso 1993). Een dergelijke relatie werd ook gevonden door Stelzer et al. (1989) in rivierwater.

Savill et al. (2001) vonden in ondiep grondwater een significante correlatie tussen de aanwezigheid van totale bacteriën van de coligroep en *Campylobacter*, maar vonden dit niet voor oppervlaktewater. Dat geen correlatie werd gevonden voor oppervlaktewater kan komen doordat er te weinig monsters waren onderzocht.

In drie Noorse oppervlaktewateren werd een zeer significante, positieve correlatie gevonden ( $P < 0,01$ ) tussen de aanwezigheid van *Campylobacter* en thermofiele bacteriën van de coligroep, intestinale enterococci en sulfiet-reducerende clostridia (Brennhovd et al. 1992). Skjerve en Brennhovd (1992) vonden dat met behulp van een logistisch regressiemodel de aanwezigheid van *Campylobacter* in Noors oppervlaktewater kon worden voorspeld aan de hand van concentraties thermofiele bacteriën van de coligroep. Maar, ook de watertemperatuur had een sterke invloed op de voorspellingen. Als hoogste temperatuurbereik beschrijven zij '>12 °C'. In dat temperatuurbereik is de voorspelde kans op aanwezigheid van *Campylobacter* lager dan in het temperatuurbereik van 2 °C tot 12 °C, maar hoger dan bij 0 °C tot 2 °C. Volgens het model is er 50% kans op detectie van *Campylobacter* in 100 ml bij een concentratie van 100 thermofiele bacteriën van de coligroep per 100 ml bij een temperatuur van 12 °C.

Er zijn dus studies waarbij geen of hooguit een kwalitatieve relatie werd gevonden tussen de aanwezigheid van *Campylobacter* en fecale indicatorbacteriën in oppervlaktewater, maar ook studies waarbij er wel een kwantitatieve relatie werd aangetoond. De studie van Obiri-Danso en Jones (1999b) geeft een mogelijke verklaring voor deze ogenschijnlijke tegenstelling. Zij onderzochten twee locaties voor recreatie langs de rivier Lune. De concentraties thermofiele bacteriën van de coligroep en fecale streptococci waren op beide locaties het gehele jaar vrijwel constant. Beide locaties waren zowel in het zwemseizoen als daarbuiten boven de EU-richt- en

imperatieve waarden (76/160/EEC). *Campylobacter* vertoonde daarentegen seizoensvariatie, waarbij tijdens de zomer de aantallen het laagst waren. In sediment werden hogere aantallen *Campylobacter* gevonden dan in het water en was er geen seizoensvariatie. Verschillen tussen de aantallen *Campylobacter* en de aantallen indicatororganismen worden voornamelijk veroorzaakt door het verschil in overleving tussen deze groepen micro-organismen (wat weer voornamelijk afhangt van temperatuur en zonlicht) en mogelijk ook door verschillen in de herkomst van de besmetting (Jones 2001). De conclusie van Jones (2001) dat de aanwezigheid van *Campylobacter* in oppervlaktewater wijst op een recente fecale besmetting, direct van wild levende dieren of vogels, van mestafspoeling van landbouwgronden of van afvalwaterlozingen, lijkt gerechtvaardigd. Aangenomen dat het model van Skjerve en Brennhovd geldt voor recente fecale verontreiniging, maar dat na verloop van tijd de aanwezigheid van *Campylobacter* sneller terugloopt dan die van fecale indicatorbacteriën, kan men stellen dat er maximaal 50% kans is op detectie van *Campylobacter* in 100 ml bij een concentratie van 100 thermofiele bacteriën van de coligroep per 100 ml. Zoals eerder gesteld, is deze relatie vooralsnog niet duidelijk voor water op 'zwemwatertemperatuur' van 18-22 °C.

Een eenvoudige beheersing van *Campylobacter* in oppervlaktewater via normstelling aan fecale indicatorbacteriën is dus niet mogelijk. Het is belangrijk te weten wat de voornaamste bronnen van *Campylobacter*-besmetting zijn op een bepaalde locatie en in welke mate zij aan de besmetting bijdragen.



## 5. Risicomodellering

*E.G. Evers, M.J. Nauta, A.H. Havelaar*

In dit hoofdstuk wordt het werkkerrein van de modellering binnen de Campylobacter risk assessment gepresenteerd. Reeds gepubliceerd werk wordt beschreven en keuzes en keuzemogelijkheden met betrekking tot het CARMA-project worden aangegeven. De modellering van de blootstelling aan Campylobacter wordt beschreven in Hoofdstuk 5.1, de modellering van het effect van deze blootstelling komt aan de orde in Hoofdstuk 5.2 en tenslotte wordt in Hoofdstuk 5.3 de gegevensbehoefte van een risk assessment beschreven.

Met betrekking tot blootstellingsmodellering wordt in Hoofdstuk 5.1.1 eerst de functie van modellering binnen de risicoanalyse beschreven. Vervolgens wordt ingegaan op de aspecten variabiliteit en onzekerheid, parameterschatting, te onderscheiden modeltypen en oplossingsmethodieken, en werkwijze. In Hoofdstuk 5.1.2 worden twee voor de risk assessment bruikbare modelstructuren beschreven, respectievelijk de Modular Process Risk Model (MPRM)-aanpak en een alternatieve aanpak. Mogelijk kunnen deze aanpakken tot één concept geïntegreerd worden. Elders verricht Campylobacter risk assessment-werk wordt samengevat in Hoofdstuk 5.2. In Hoofdstuk 5.2.1 worden alle mogelijk relevante transmissieroutes schematisch weergegeven. Ook wordt de modeloutput van het blootstellingsmodel naar het effectmodel beschreven.

Bij de effectmodellering (Hoofdstuk 5.3) wordt ingegaan op de modellering van de dosis-respons relatie en de ziektelast, met aandacht voor beschikbare gegevens, reeds verricht werk en modeloutput. Er worden dosis-respons modellen voor infectie en ziekte beschreven. Voor de beschrijving van de ziektelast wordt een ziektemodel gepresenteerd waarin gezondheidstoestanden gekoppeld zijn door transitiekansen (= de kans dat een patiënt van de ene gezondheidstoestand in de andere overgaat).

### 5.1 Blootstellingsmodellering

#### 5.1.1 Conceptuele aandachtspunten

##### *Risicoanalyse*

De modelmatige microbiële risicoanalyse is een vakgebied in ontwikkeling. De gebruikte concepten en modellen variëren tussen de diverse analyses die uitgevoerd worden; er is geen ‘standaard-aanpak’ beschikbaar. Binnen het RIVM wordt de MPRM-modelstructuur ontwikkeld. Deze wordt hieronder, in Hoofdstuk 5.1.2, besproken.

Bij een risicoanalyse speelt het begrip risico een grote rol. Het begrip risico is meestal gedefinieerd als een functie van de kans op een bepaalde gebeurtenis en de ernst van die gebeurtenis. Een risicomodel concentreert zich gewoonlijk op het inschatten van de kans op een bepaalde gebeurtenis. In een microbiel risicomodel wordt de transmissie van een micro-organisme (het ‘gevaar’, veelal wordt de Engelse term

‘hazard’ gebruikt) door een bepaald proces beschreven (dit proces is de keten van gebeurtenissen waar de ‘hazard’ mee te maken krijgt). De risicoanalyse wordt uitgevoerd omdat men van een bepaald productieproces zeker wil weten dat het veilig genoeg is, of omdat men de kans wil inschatten op een schadelijk effect voor de (volks-)gezondheid. Er wordt hierbij een proces beschreven, waarin de kennis over het vóórkomen en de transmissie van de ‘hazard’ wordt verwerkt. Dit leidt dan tot een risicoschatting behorend bij dat proces en die ‘hazard’, voor een bepaalde populatie (Zie Figuur 5.1).

De risicoanalyse wordt gewoonlijk niet zozeer uitgevoerd om een bestaand risico in te schatten, maar vooral omdat de bestaande situatie vermoedelijk niet blijft zoals zij is. De verwachting is dat de beschreven situatie door nieuwe productieprocessen of veranderend consumptiegedrag zal veranderen, en/of er wordt overwogen in te grijpen in de situatie om het risico te verkleinen. De risicoanalyse van *Campylobacter* in Nederland wordt bijvoorbeeld niet alleen gebruikt om in te schatten hoeveel Nederlanders jaarlijks ziek worden ten gevolge van infectie met *Campylobacter*, maar vooral ook om de effecten van verschillende interventie maatregelen te vergelijken. Het is goed zich van tevoren te realiseren waar in het proces die veranderingen ten opzichte van de huidige situatie plaats zullen hebben: op die plekken moet het model nauwkeurig beschrijven wat er aan de hand is om alternatieve scenario's te kunnen evalueren.

Het is van groot belang nauwkeurig te definiëren waar de risicoanalyse over gaat, oftewel er moet een ‘statement of purpose’ geformuleerd worden (Anonymous 1998b). Te denken valt dan aan het definiëren van:

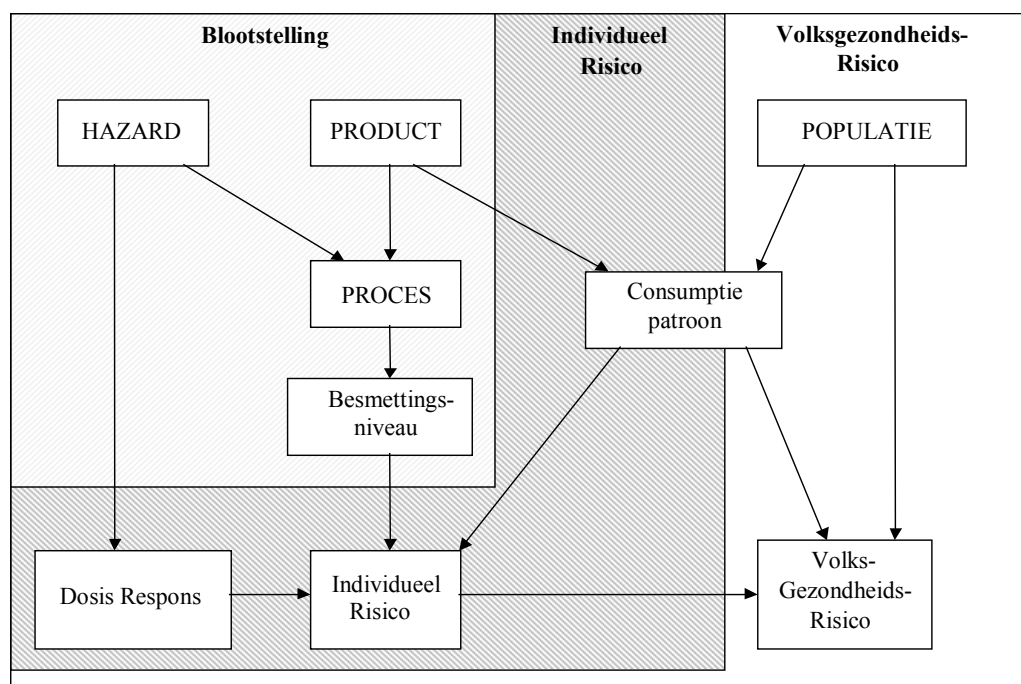
- het doel van de risicoanalyse;
- de ‘hazard’ (het micro-organisme dat schadelijk is voor de gezondheid);
- het (productie-)proces als transmissieroute van de ‘hazard’;
- het (voedsel-)product dat geconsumeerd wordt;
- de populatie die het product consumeert (omvang, woongebied, samenstelling (leeftijd, geslacht, vatbaarheid *et cetera*));
- de te beschouwen interventies.

(Zie Figuur 5.1.)

### ***Variabiliteit en onzekerheid***

Bij de modellering binnen de risicoanalyse wordt gewerkt met kansen en kansverdelingen. In die context is het onderscheid tussen ‘variabiliteit’ en ‘onzekerheid’ van groot belang. ‘Variabiliteit’ is de bestaande variatie inherent aan het (natuurlijk) systeem. Als kennis toeneemt door meer onderzoek, blijft de variabiliteit gelijk. Een voorbeeld is de variatie in lengte van Nederlanders. Die variatie is een gegeven. Onzekerheid is het gevolg van gebrek aan kennis omtrent het (natuurlijk) systeem. Door aanvullend onderzoek kan de onzekerheid kleiner worden. Hier valt bijvoorbeeld te denken aan een schatting van de lengte van de gemiddelde Nederlander op grond van een kleine steekproef. Als we alle parameterwaarden van een model exact zouden kennen, blijft alleen variabiliteit over.

Omdat 'variabiliteit' en 'onzekerheid' beide door kansverdelingen beschreven kunnen worden, worden ze nogal eens door elkaar gebruikt. In een risicoanalyse kan het gevolg daarvan een onjuiste schatting van het risico zijn (Nauta 2000).



*Figuur 5.1. Overzicht van microbiologische risicomodellering. Voor het schatten van de blootstelling, een individueel risico en een populatierisico zijn definities en gegevens nodig van de 'hazard', het eindproduct, het proces en de populatie die wordt blootgesteld (in blokletters). Voor een schatting van het besmettingsniveau zijn de eerste drie voldoende. Als een dosis-respons-relatie en consumptiegegevens bekend zijn, kunnen risico's ingeschat worden.*

### **Parameterschattingen**

Als wiskundige modellen gebruikt worden, is het nodig de parameterwaarden te kennen. Omdat het gewoonlijk niet mogelijk is deze waarden exact te bepalen, is sprake van schattingen, met de bijbehorende onzekerheid. Hoe eenvoudig het is de parameters te schatten en op welke manier het moet gebeuren hangt af van het gemodelleerde systeem en de beschikbare gegevens. Als bruikbare technieken om onzekerheid te kwantificeren noemt Vose (2000) de klassieke (frequentistische) statistiek, Bayesiaanse methoden en de 'bootstrap'.

Tussen microbiologische data en de benodigde input voor risicoanalyse ligt vaak een groot gat. Risicoanalyse vraagt om kwantitatieve gegevens, weergegeven in kansverdelingen, die de onzekerheid en variabiliteit in parameterwaarden aangeven. De resultaten van microbiologisch onderzoek zijn vaak kwalitatief, en als ze kwantitatief zijn is van de variatie vaak niet duidelijk of de gegeven variatie geïnterpreteerd moet worden als variabiliteit of onzekerheid. De gebruikelijke manier om resultaten te presenteren (gemiddelde uitkomst met standaarddeviatie of 95% betrouwbaarheidsinterval) is niet afdoende.

Als een risicomodelleur bijvoorbeeld de inactivering van *Campylobacter* bij de verhitte kip wil beschrijven, is het niet genoeg het gemiddelde en de standaarddeviatie van de D-waarde (de decimale reductie) bij een aantal temperaturen te kennen. Die D-waarde kan variëren per *Campylobacter*-stam, en bovendien is onzeker in hoeverre de (in het lab) gemeten waarden van toepassing zijn in (bijvoorbeeld) de keuken. Rekening houdend met relevante bronnen van variatie, wil de risicomodelleur inschatten hoe groot de kans is dat 'een' *Campylobacter* de hittebehandeling overleeft, en aan kunnen geven hoe zeker hij van die schatting is.

Eigenlijk moet de modelleur de beschikking hebben over alle ruwe data, en precies weten hoe die zijn verkregen om iets over de onzekerheid te kunnen zeggen. Als dit niet kan, bestaat de mogelijkheid dat de gegevens verkeerd geïnterpreteerd worden. (Als er alleen een gemiddelde D-waarde met standaarddeviatie bekend is, kan de modelleur bijvoorbeeld niet weten in hoeverre het om variabiliteit of onzekerheid gaat.)

Binnen de risicoanalyse is het vaak nodig de beschikbare gegevens te fitten met een kansverdeling. De vraag welke kansverdeling hiervoor gekozen moet worden is dan van belang. Het verdient veelal de voorkeur hier te kiezen voor een verdeling die theoretisch-mechanistisch onderbouwd is. De alternatieve strategie is om een softwareprogramma (zoals BestFit van Pallisade) te gebruiken dat nagaat welke verdeling het best bij de data past, zonder rekening te houden met de principes die achter de verdelingen zitten.

In een risicoanalysemodel is veelvuldig sprake van modelparameterwaarden waar geen wetenschappelijke onderzoeksgegevens van bekend zijn. In dat geval kan men door experts de waarden in laten schatten. Hierbij is het van belang ook te inventariseren hoe (on-)zeker ze over hun schatting zijn. Dit is een vakgebied op zichzelf.

Binnen het RIVM is hieromtrent enige expertise aanwezig, maar in de context van de microbiologische risicoanalyse behoeft deze zeker nadere ontwikkeling. Belangrijke voetangels en klemmen daarbij zijn dat onduidelijk is waarop de experts hun inschattingen baseren en vaak ook onduidelijk is of zij wel goed begrijpen wat de modelbouwer met zijn parameters bedoelt. Indien het enigszins mogelijk is, verdient het daarom de voorkeur zelf op basis van de gegevens die de expert gebruikt, de parameters te schatten, danwel de parameters door calibratie op uitkomsten te schatten.

Modellen en de technieken om met de modellen te rekenen zijn op veel manieren in te delen. Voor de beschrijving is het van belang te definiëren dat wiskundige modellen bestaan uit variabelen die, zoals de naam al zegt, variëren in de tijd (dynamische modellen) of variëren voor de verschillende situaties die worden doorgerekend.

Behalve variabelen spelen parameters een rol in de modellen. Parameters zijn gedefinieerd als de (vaste) inputgegevens voor het model. Met het oog op risicoanalyse zijn de volgende verschillen in modellen van belang:

#### ***Deterministisch versus stochastisch model***

In een deterministisch model hebben de variabelen een vaste waarde of in het geval van een dynamisch model een vaste waarde op elk moment in de tijd. De uitkomst

van een deterministisch model is één of meer van de berekende variabelen en heeft dan ook per berekening maar één waarde (of bij een dynamisch model een vast verloop in de tijd). Gegeven dat in de werkelijkheid variabiliteit een rol speelt kan deze ene vaste waarde gezien worden als een puntschatting. In deterministische modellen zijn parameters altijd alleen maar vaste inputwaarden. De groei kan bijvoorbeeld gekarakteriseerd worden door een verdubbelingstijd en in een deterministisch model ligt die tijd vast.

In een stochastisch model werken we met de stochastische variabelen, dat wil zeggen dat variabelen niet meer worden gekarakteriseerd door één waarde, maar dat ze worden gegeven door een kansverdeling voor alle mogelijke waarden. De parameters in een stochastisch model kunnen een vaste waarde hebben, maar parameters in een stochastisch model kunnen ook kansverdelingen vastleggen. Als de onzekerheid van deze parameters wordt meegenomen spreken we van tweede-orde-modellen (Vose 2000).

In de risicoanalyse zijn deterministische modellen eigenlijk alleen bruikbaar in de eerste fasen van het onderzoek. Alleen al omdat het risico een functie is van een kans op een gebeurtenis en de ernst daarvan, spelen kansverdelingen een grote rol en ligt de keuze voor stochastische modellen voor de hand. Deterministische modellen kunnen in de eerste fase van een risicoanalyse gebruikt worden om een inzicht te krijgen in de relevante ‘hazards’ en kritische processtappen (Van Gerwen et al. 2000).

#### ***Statisch versus dynamisch model***

In een statisch model wordt de toestand tijdsafhankelijk beschreven, in een dynamisch model wordt de verandering in toestand (veelal in de tijd) beschreven. Dynamische modellen worden vaak beschreven met behulp van stelsels differentiaal-vergelijkingen (met continue tijd) of differentievergelijkingen (met discrete tijdstappen). Veel infectieziekten-modellen zijn dynamisch, ook modellen voor de kolonisatie van de darmen zijn vaak dynamisch.

In risicoschattingen wordt de tijdsdynamiek zelden meegenomen. Dit niet alleen omdat tijdsdynamiek vaak niet van belang is voor de risicoschatting of de evaluatie van interventie, maar ook omdat data veelal ontbreken en de risicomodellen als statische modellen al ingewikkeld genoeg zijn.

Doordat verschillende stappen in risicomodellen in causaliteit opeenvolgend zijn, zijn het eigenlijk modellen die de statische situatie (evenwicht) in een dynamisch model trachten te beschrijven.

In de modellering zal het ketenprincipe als leidend genomen worden. Onderzocht zal moeten worden of er bij de keuze van het type modellering (dynamisch/statisch) in een schakel rekening gehouden moet worden met de keuze in andere schakels. Bijvoorbeeld: hoe zinnig is het om de boerderij dynamisch te modelleren en de slachterij (de volgende schakel in de keten) statisch.

#### ***Mechanistisch versus empirisch model***

Een mechanistisch model probeert het proces dat wordt beschreven zoveel mogelijk realistisch te beschrijven, terwijl in een empirisch model het proces als een ‘black box’ wordt opgevat en de input-output-relatie uit data wordt afgeleid. Veel modellen

zitten daar een beetje tussenin: het veronderstelde mechanisme wordt sterk vereenvoudigd. De mate waarin deze vereenvoudigingen plaats (kunnen) vinden wordt bepaald door de vraagstelling, beschikbaarheid van kennis en modellen, en tijdsdruk. De toetsing is veelal op het uiteindelijke kwantitatieve effect dat de toevoeging van verdere complexiteit heeft op de uitkomstvariabele van het model(stuk).

Mechanistische modellen hebben de voorkeur, omdat we dan meer a priori reden hebben om waarde te hechten aan inter- en extrapolatie. Bij mechanistische modellen verwacht je dat ze niet alleen de juiste uitkomst geven (externe validatie), maar dat ze die juiste uitkomst geven vanwege het juiste onderliggende mechanisme. Bijvoorbeeld bij bacteriële groei modellen kun je onderscheiden: respons surface regressie-modellen versus groei-kinetiek modellen. Er worden in de praktijk van de risicoanalyse (te) veel empirische modellen gebruikt, waarbij het te gebruiken type kansverdeling wordt afgeleid uit de data. Het verdient echter de voorkeur de vorm van de verdeling te kiezen op mechanistische gronden.

#### ***Analytische oplossing versus numerieke oplossing (met simulatie)***

Modellen zijn veelal te beschrijven als stelsels wiskundige vergelijkingen. In eenvoudige gevallen zijn die mogelijk analytisch op te lossen; dat wil zeggen de waarde van de relevante variabele Y is gelijk aan een uitdrukking die uit eenvoudige wiskundige functies (bijvoorbeeld log, cos) en bewerkingen (bijvoorbeeld +, x) van variabelen en parameters bestaat. Een analytische oplossing leidt tot meer inzicht in het gedrag van de variabelen onder de modelaannamen. Als het model complexer wordt zullen andere, numerieke, methoden gezocht moeten worden. Een combinatie van analytische methoden met numerieke methoden is ook goed mogelijk. In het geval van stochastische modellen, zoals veelvuldig gebruikt bij risicoanalyses, is het zelden mogelijk een analytische oplossing te vinden. Hier is een Monte Carlo (MC)-simulatie een veel gebruikte techniek (zie bijvoorbeeld Vose 2000).

#### ***Werkwijze***

Met betrekking tot de werkwijze binnen het CARMA-project is het idee om een simpel model te maken waarin later details worden ingebouwd, ofwel om een algemeen model te maken met daarnaast meer gedetailleerde modellen voor bepaalde onderdelen. Dit vraagt om een objectieve methodiek om te kunnen beslissen waar ingezoomd moet worden (welke transmissieroutes of schakels). Deze moet nog gevonden of ontwikkeld worden. In ieder geval zal aangevangen worden met de modellering van een kippenvleesproduct.

### **5.1.2 Modelstructuur**

#### ***MPRM***

Voor blootstellingsmodellering van micro-organismen die de mens via voedsel binnenkrijgt, is op het RIVM de 'Modular process risk model' (MPRM)-modelleringstructuur in ontwikkeling (Nauta 2001; 2002; Nauta et al. 2001). Met de MPRM kunnen voedselketens van productie tot aan consumptie in kaart worden gebracht en kan de transmissie van een gevaar ('hazard') door de voedselketen kwantitatief beschreven worden. Dit houdt in dat de veranderingen in prevalentie en

concentratie door de voedselketen gevolgd worden. Als basisprocessen die tot deze veranderingen leiden zijn benoemd: groei, inactivering, opdelen, mengen, kruisbesmetting en verwijderen. Ook is het mogelijk dat er van deelprocessen te weinig bekend is of dat ze te complex zijn om ze in of op te delen in termen van deze basisprocessen. Dan moet er een 'Black box'-model geconstrueerd worden.

Door voor al deze basisprocessen één of meerdere modellen te definiëren die ten behoeve van de risicoanalyse gebruikt kunnen worden, is het mogelijk elke voedselketen op een uniforme wijze te modelleren, nadat deze is gedefinieerd als een reeks basisprocessen. Mogelijk is deze modelleringsstructuur minder goed toepasbaar in de primaire productie, omdat besmetting tussen levende dieren een dynamisch proces is waarbij interactie tussen dieren en groepen dieren een belangrijke rol speelt. Dynamische transmissiemodellen zijn waarschijnlijk beter geschikt om dit proces te beschrijven.

#### ***Modellering basisprocessen: input en output***

Binnen de MPRM wordt de voedselketen beschreven als een productieproces waarin de eenheden (bijvoorbeeld een kip, een bloemkool, een pot appelmoes of een bal gehakt) besmet kunnen zijn met de te analyseren 'hazard'. De grootte van de eenheid ( $U$ , bijvoorbeeld in grammen of liters) en de fractie besmette eenheden ( $P$ ) worden als input en output van elk basisprocesmodel bijgehouden. Als een eenheid is besmet, wordt tevens bijgehouden met hoeveel micro-organismen ( $N$ ). Dit aantal zal gewoonlijk per eenheid variëren. Deze variabiliteit wordt beschreven met een kansverdeling. Ook dit wordt als input en output van het model bijgehouden.

## **5.2 Reeds verricht werk aan risicomodellen voor *Campylobacter***

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van reeds verricht werk op het gebied van *Campylobacter* blootstellingsmodellering in het kader van risk assessment. Naast een korte modelbeschrijving wordt er met name aandacht gegeven aan de vorm van het eindpunt van de blootstelling (product, plaats in de keten, prevalentie/concentratie, puntschatting/verdelingsdichtheid, dimensie). Indien vermeld, worden ook numerieke waarden van het eindpunt gegeven en hetzelfde geldt voor praktijkmetingen waarmee vergeleken wordt. Als in de rapportages waarden voor de hoeveelheid consumptie per tijdseenheid worden gegeven, dan worden die ook vermeld aangezien deze van belang zijn voor het grensvlak van blootstellings- en effectmodellering. Eén en ander wordt samengevat in Tabel 5.1.

#### ***Canada en de USA: Campylobacter in kippenvlees***

Fazil et al. (1999) maakten een risk assessment voor *C. jejuni* in verse kip in Canada en de USA. Zij pasten de zogenaamde Process Risk Modeling (PRM)-benadering toe, waarbij het lot van *C. jejuni* op kippen/karkassen werd gevolgd in termen van verdelingsdichtheden van prevalentie en concentratie van de boerderij tot en met het moment van consumptie. Op het RIVM is de MPRM-benadering in ontwikkeling (zie Hoofdstuk 5.1.2). Bij MPRM wordt er in tegenstelling tot PRM gewerkt met een

modulaire structuur van basisprocessen en onzekerheid en variabiliteit worden gescheiden.

Na het moment van consumptie werd in Fazil et al. (1999) een dosis-respons-relatie toegepast. De output van het model is de kans op infectie door of gerelateerd aan de consumptie van een kwart kip. Output in termen van *Campylobacter* wordt gegeven voor karkassen die het slachtproces verlaten. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen wel of niet toevoegen van chloor en broeien bij lagere en hogere temperatuur. De berekende gemiddelde aantallen *Campylobacter* op besmette karkassen variëren daarbij van 3,4 tot 4,4 log kve per karkas. Dit resultaat komt volgens de auteurs goed overeen met niet-gepubliceerde resultaten van Stern et al. (2000), die een 1000-tal monsters aan het einde van de slachtlijn analyseerden. Zij vonden grotendeels aantallen in de range van 4-6 log kve/karkas. Daarbij moet bedacht worden dat bij het spoelen van een karkas ter bepaling van het aantal slechts een klein deel van de *Campylobacter*-cellen teruggevonden zal worden. De berekende prevalentie van besmette karkassen is 76-82%. In de literatuur worden percentages van 38-96% gevonden, wat door de auteurs als 'a degree of agreement' wordt beschreven. Vergelijking van modelberekeningen en metingen wordt bemoeilijkt door het feit dat er in de praktijk sprake zal zijn van een onbekende detectielimiet. De genoemde 76-82% slaan op karkassen die besmet zijn met één of meer *Campylobacter*. In het model worden berekeningen gemaakt van het infectierisico van een kwart kip die thuis wordt bereid, waarbij rekening wordt gehouden met variatie in bewaartijd, manier van koken en gevoeligheid. Het gaat hier om het gevaar van onvoldoende bereide kip. Fazil et al. (1999) geven voor deze route echter geen resultaten van blootstellingsberekeningen. Het jaarlijks infectierisico werd berekend uitgaande van 52 consumpties van 100 g per jaar per persoon. Er werd ook gekeken naar een tweede blootstellingsroute, die van vloeistof die van rauwe kip afdruipt en vervolgens door kruisbesmetting wordt ingenomen. De modelberekening resulteerde in een verdelingsdichtheid van de hoeveelheid *Campylobacter* in 0,5 - 1 ml 'drip' met een range van 0 tot 5 log kve en een modus van 1 log kve. De kans op afwezigheid van *Campylobacter* werd berekend op 40 - 60%. Ook voor deze route werd het infectierisico berekend en voor de kruisbesmettingsroute bleek dit risico circa 200 maal hoger te zijn dan voor de route via consumptie van (onvoldoende bereide) kip.

Tabel 5.1. Overzicht van reeds verricht werk op het gebied van *Campylobacter* blootstellingsmodellering in het kader van risk assessment.

| Auteurs                 | Regio        | Product                            | Plaats eindpunt          | Aard en format eindpunt              | Dimensie eindpunt     | Puntschatting eindpunt                 | Praktijk-metingen                      | Consumptie                              |
|-------------------------|--------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| Fazil et al. 1999       | Canada / USA | karkas kip                         | slachterij uit           | puntschatting van prevalentie        | %                     | 76-82                                  | 38 – 96                                | -                                       |
|                         |              |                                    |                          | verdelingsdichtheid van aantal       | log kve/karkas        | 3,4-4,4                                | grotendeels 4-6                        |                                         |
|                         |              | 1/4 kip                            | consumptie in huishouden | prevalentie                          | %                     | -                                      | -                                      | 52 cons. van 100 g per persoon per jaar |
|                         |              |                                    |                          | aantal                               | kve                   | -                                      | -                                      |                                         |
|                         |              | druip-vloeistof kip                | consumptie in huishouden | puntschatting van prevalentie        | %                     | 40 - 60                                | -                                      |                                         |
|                         |              |                                    |                          | verdelingsdichtheid van aantal       | log kve/ 0,5 - 1,0 ml | 0 - 5                                  | -                                      |                                         |
| Christensen et al. 2001 | Dene-marken  | karkas kip                         | slachthuis uit           | prevalentie                          | %                     | ca. 45                                 | -                                      | -                                       |
|                         |              |                                    |                          | verdelingsdichtheid van concentratie | log kve/ g huid       | 1,5 - 2                                | -                                      | -                                       |
|                         |              |                                    | retail                   | prevalentie                          | %                     | ca. 45 (gekoeld)<br>ca. 43 (bevoren)   | 29 - 33 (gekoeld)<br>16 - 25 (bevoren) | -                                       |
|                         |              |                                    |                          | verdelingsdichtheid van concentratie | log kve/ g huid       | 1,5 - 2 (gekoeld)<br>0,5 - 1 (bevoren) | redelijke overeenkomst                 | -                                       |
|                         |              | portie kip en/of salade, zie tekst | consumptie in huishouden | kans op blootstelling                | %                     | -                                      | -                                      | 201 x 10 <sup>6</sup> cons./jaar        |
|                         |              |                                    |                          | aantal                               | aantal/maaltijd       | -                                      | -                                      |                                         |

Tabel 5.1.(vervolg) Overzicht van reeds verricht werk op het gebied van *Campylobacter* blootstellingsmodellering in het kader van risk assessment.

| Auteurs                | Regio               | Product    | Plaats eindpunt    | Aard en format eindpunt                           | Dimensie eindpunt | Puntschatting eindpunt | Praktijk-metingen | Consumptie                            |
|------------------------|---------------------|------------|--------------------|---------------------------------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| Anonymous (2001c)      | Verenigde Staten    | kip        | -                  | -                                                 | -                 | -                      | -                 | 23,1 kg (US kip) per persoon per jaar |
| Cox and Popken (2001)  | Verenigde Staten    | 1/4 kip    | consumptie         | prevalentie                                       | %                 | -                      | -                 | 35,6 kg per persoon per jaar          |
|                        |                     |            |                    | aantal                                            | kve per 1/4 kip   | -                      | -                 |                                       |
| Hartnett et al. (2001) | Verenigd Koninkrijk | kip        | verlaten boerderij | verdelingsdichtheid van kans op een besmette kip  | %                 | 53                     | -                 | -                                     |
|                        |                     |            |                    | verdelingsdichtheid van aantal op een kip         | log kve/kip       | 5,4-6,8                | -                 |                                       |
|                        |                     | karkas kip | slachthuis uit     | verdelingsdichtheid van kans op een besmet karkas | %                 | 73                     | -                 | -                                     |
|                        |                     |            |                    | verdelingsdichtheid van aantal op een karkas      | log kve/karkas    | 1,8 - 2,5              | -                 |                                       |

*Tabel 5.1.(vervolg) Overzicht van reeds verricht werk op het gebied van Campylobacter blootstellingsmodellering in het kader van risk assessment.*

| Auteurs              | Regio            | Product                        | Plaats eindpunt | Aard en format eindpunt        | Dimensie eindpunt | Puntschatting eindpunt  | Praktijk-metingen | Consumptie |
|----------------------|------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|------------|
| Teunis et al. 1997   | Nederland        | rauwe mosselen                 | consumptie      | frequentieverdeling van aantal | aantal/portie     | - (voorbeeld: 13)       | -                 | -          |
|                      |                  | rauwe oesters                  | consumptie      | frequentieverdeling van aantal | aantal/portie     | - (voorbeeld: 5)        | -                 |            |
| Anderson et al. 2001 | Verenigde Staten | gemalen en ongemalen rundvlees | consumptie      | prevalentie                    | %                 | -                       | -                 | -          |
|                      |                  |                                |                 | aantal                         | aantal/portie     | 1 - 1000 vóór bereiding | -                 |            |

***Denemarken: Campylobacter in kippenvlees***

Christensen et al. (2001) maakten een risk assessment-model voor *C. jejuni* in kippenproducten in Denemarken. Van twee delen van de keten van boerderij tot consumptie werd een model gemaakt: het slachthuis en het gedrag van de consument. Output van het model is de kans op ziekte per maaltijd ten gevolge van kruisbesmetting van kip in het privéhuishouden. In het slachthuismodel worden prevalentie en concentratie gedurende de verschillende processtappen gevolgd. Er wordt onderscheid gemaakt tussen vleeskuikens van negatieve koppels die als eerste op een dag geslacht worden, vleeskuikens van koppels die positief zijn bij aankomst op het slachthuis en vleeskuikens van negatieve koppels die op dezelfde dag geslacht worden na positieve koppels. Voor de laatste categorie vindt kruisbesmetting plaats vanuit positieve koppels. Een basisschatting van de prevalentie 'slachthuis uit' is niet eenvoudig uit Christensen et al. (2001) af te leiden, maar bedraagt circa 45%; de gemiddelde concentratie is 1,5 - 2 log kve/g huid. Na slachten wordt in de retail-fase de kip gekoeld of bevroren. Volgens de modelsimulaties treedt door invriezen een daling van de oorspronkelijke prevalentie met 4% op (dus bijvoorbeeld 45% wordt 43,2%) en wordt de concentratie circa 1 log eenheid lager. De gemeten prevalenties op detailhandelniveau zijn voor 1998 en 1999 voor gekoeld 29% en 33% en voor bevroren 25% en 16%. De gemodelleerde en gemeten concentraties lijken redelijk overeen te komen, al worden hoge concentraties *Campylobacter* wat vaker gemeten dan voorspeld.

In het consumentenmodel worden twee besmettingsroutes beschouwd, namelijk kruisbesmetting via de handen en kruisbesmetting via keukengerei. De route via consumptie van onvoldoende verhit kippenvlees werd niet in beschouwing genomen omdat gedacht werd dat deze minder belangrijk is. Geslacht en leeftijd van de persoon die de maaltijd bereidt (bepalend voor het hygiëneniveau) en van de persoon die de maaltijd consumeert (bepalend voor de consumptiehoeveelheid) werden meegenomen. De grootte van een gemiddelde kipmaaltijd is 128 - 256 gram, van een gemiddelde portie salade 55 - 107 gram. Drie verschillende typen bereidingen werden doorgerekend:

- alleen bereide kip wordt teruggeplaatst op de eventueel besmette snijplank;
- alleen salade wordt bereid op de eventueel besmette snijplank; en
- de combinatie van bovenstaande scenario's.

Het aantal *Campylobacter* in een maaltijd wordt Poisson-verdeeld verondersteld. De blootstelling voor elk van de drie bereidingen werd uitgedrukt als het aantal *Campylobacter* in een maaltijd gegeven een positieve uitgangskip en de kans op blootstelling aan één of meer *Campylobacters* bij consumptie (dat wil zeggen de kans op een positieve maaltijd). Er worden geen numerieke resultaten met betrekking tot blootstelling gegeven, een en ander wordt gepresenteerd als de kans op ziekte per maaltijd. In Christensen et al. (2001) wordt uitgegaan van 201 miljoen maaltijden met kip per jaar in Denemarken. Bij 5,33 miljoen inwoners komt dit overeen met 37,7 maaltijden per inwoner per jaar.

***Verenigde Staten: Fluoroquinolonen-resistente Campylobacter in kippenvlees***

In Anonymous (2001c) wordt een risk assessment beschreven van het effect op de volksgezondheid van fluoroquinolone-resistente *Campylobacter* geassocieerd met de consumptie van kip. De gevolgde aanpak wijkt af van de klassieke aanpak van 'farm to fork' ketenmodellering, waarbij prevalentie en concentratie door de keten heen wordt gevolgd. Mogelijk is deze aanpak interessant voor het CARMA-project. Er wordt een eenvoudigere benadering

gevolgd, waarbij waarnemingen in de menselijke populatie worden gekoppeld aan het besmette voedsel waaraan de populatie was blootgesteld. In dat rapport betreft dit dus de koppeling van 1) het aantal humane fluoroquinolone-resistente *Campylobacter*-gevallen veroorzaakt door kip met 2) de geconsumeerde hoeveelheid met fluoroquinolone resistente *Campylobacter* besmet kippenvlees. Volgens de aanpak in Anonymous (2001c) kan het effect van risk management-acties bekeken worden, terwijl het ook mogelijk is om effecten van veranderingen in het fysieke systeem mee te nemen. Hierbij moet gedacht worden aan de *Campylobacter*-prevalentie van kip of van besmet voedsel, de *Campylobacter*-concentratie op besmette karkassen of op besmet product, de handelwijzen op boerderijen en slachthuizen die gerelateerd zijn aan de *Campylobacter*-concentratie, de hoeveelheid geconsumeerd kippenvlees (= 23,1 kg pppj US kip in 1998), het medisch handelen en het patiëntengedrag. Cox en Popken (2001) verrichtten een kwantitatieve risk assessment voor het gezondheidsrisico van *C. jejuni* in kip in de Verenigde Staten, waarbij aandacht gegeven werd aan resistentie tegen fluoroquinolonen. Er werd gewerkt met een simulatiemodel waarbij individuele kippen en kipmaaltijden als discrete objecten werden gevolgd vanaf de boerderij tot het moment van consumptie. De simulaties werden uitgevoerd middels trekkingen uit een geschatte empirische verdeling voor de kolonievormende eenheden (kve's) en vervolgens werd de probabilistische vergroting of verkleining van de microbiële lading gevolgd door de keten. Kruisbesmetting gedurende processing werd meegenomen in de berekeningen. Er werd uitgegaan van vier maaltijden per kip. Het eindpunt van de blootstelling is de prevalentie en het aantal kve per kipmaaltijd. Output van het model is het te verwachten aantal extra ziekte-dagen door fluoroquinolonen-resistente *C. jejuni* per 100.000 mensen per jaar. De modelberekeningen geven aan, dat een gunstig effect op de volksgezondheid het meest waarschijnlijk is bij maatregelen die de aantallen micro-organismen reduceren bij de processing (bijvoorbeeld verhoging van de chlorering van het koeltankwater in slachthuizen), het bewaren (bijvoorbeeld de kip gekoeld houden tot gebruik) en het bereiden (bijvoorbeeld voldoende verhitten). Er werden geen numerieke resultaten van de blootstelling gegeven. De consumptie van kip werd geschat op 35,6 kg/jaar per persoon, wat overeenkomt met 0,41 kippen per week.

### ***Verenigd Koninkrijk: Campylobacter in kippenvlees***

Hartnett et al. (2001) heeft een kwantitatief risk assessment-model ontwikkeld voor *Campylobacter* in kip in het Verenigd Koninkrijk (UK). Dit model omvat de boerderij tot en met het slachthuis. Het betreft een stochastisch Monte Carlo-model, waarbij verdelingsdichtheden van prevalentie en concentratie van *Campylobacter* door de keten wordt beschouwd. Modelleren van de verdere keten (maaltijdbereiding, dosis-respons) vindt momenteel plaats. De uiteindelijke output zal de kans op ziekte per maaltijd en het jaarlijks aantal ziektegevallen zijn. De eerste module in de keten is de boerderijmodule. Eén van de twee outputs van deze module is de kans dat een willekeurige kip in de UK besmet is met *Campylobacter* op het moment van slachten. Voor de berekening hiervan wordt de kans op een positief koppel en de prevalentie binnen een koppel beschouwd. De verspreiding van de besmetting binnen een koppel beperkt zich in eerste instantie tot één cluster om zich vervolgens via water en voedsel door het hele koppel te verspreiden. Deze twee stadia worden met verschillende modellen beschreven. De kans op een positieve kip wordt geschat op 53%. De tweede output van de boerderijmodule is het aantal *Campylobacter* dat een willekeurige besmette kip

meedraagt. Dit wordt geschat op gemiddeld 5,4 - 6,8 log kve per kip. De hierna volgende transport-module beschouwt kruisbesmetting tussen kippen en besmetting vanuit een voorgaand transport via bijvoorbeeld kratten gedurende het transport naar het slachthuis. Na het transport vindt slacht en processing in het slachthuis plaats, wat in de volgende module wordt beschreven. De output van deze module is de kans dat een karkas besmet is en het aantal *Campylobacter* op een karkas. Volgens Hartnett et al. (2001) betreft dit kippen in retail, maar de gepresenteerde berekeningen wijzen erop dat het om 'besmetting slachterij uit' gaat. In de slacht/processing-module wordt het effect van de verschillende processen (broeien, ontvederen, *et cetera*) op prevalentie en aantallen berekend. Daarnaast wordt het effect van kruisbesmetting binnen en tussen koppels meegenomen. Dit resulteert in een schatting van een gemiddelde kans van 73% op een besmet karkas en een gemiddeld aantal van 1,8 - 2,5 log kve per karkas.

### ***FAO/WHO Joint Expert Meetings on Microbiological Risk Assessment: Campylobacter in kippenvlees***

In het kader van de gezamenlijke FAO/WHO-activiteiten op het gebied van risk assessment in microbiologische 'hazard' in levensmiddelen, heeft een groep experts gewerkt aan een raamwerk voor risk assessment van *Campylobacter* in vleeskuikens. Het concept-werkdocument geeft een goed overzicht van de verzamelde informatie uit allerlei landen. De modellen van Hartnett et al. (2001), Fazil et al. (1999) en Christensen et al. (2001) zijn geïntegreerd. Voor de blootstellingsschatting is de keten opgedeeld in boerderij, transport, slacht, en bereiding/kruisbesmetting in het privé-huishouden. Voor de dosis-respons-relatie is gebruik gemaakt van het werk van Teunis et al. (1996) en Teunis en Havelaar (2000).

### ***Nederland: C. lari in schelpdieren***

Teunis et al. (1997) publiceerden een eenvoudige risk assessment voor *C. lari* in schaaldieren (mosselen en oesters) in Nederland. De berekeningen werden uitgevoerd middels trekkingen uit frequentieverdelingen (Monte Carlo-simulaties). De keten werd beschouwd van oogsten tot het moment van consumptie. Eindpunt van de berekeningen is de kans op infectie bij consumptie van een portie mosselen of oesters. De concentratie in mosselen werd gemeten. Aangenomen werd dat transport en opslag geen effect heeft op de concentratie. Uit experimenten bleek, dat bereiding van mosselen de bacterie volledig inactieveert, zodat geconcludeerd werd dat alleen rauwe of onvoldoende bereide schaaldieren een volksgezondheidsrisico vertegenwoordigen. Het gewicht van een portie rauw gegeten mosselen en oesters werd bepaald op gemiddeld respectievelijk 35 g en 240 g. De frequentieverdeling van het aantal *Campylobacter* in een portie rauwe schaaldieren op het moment van consumptie varieert onder andere met het seizoen. In Teunis et al. (1997) worden voorbeeld-frequentieverdelingen gegeven voor december 1994, waarbij de modus op 13 en 5 per portie ligt voor respectievelijk rauwe mosselen en oesters. De relevantie van deze risk assessment voor de volksgezondheid is onzeker, wat samenhangt met de infectiviteit en pathogeniteit van *C. lari* versus *C. jejuni*.

### ***Verenigde Staten: Campylobacter in rundvlees***

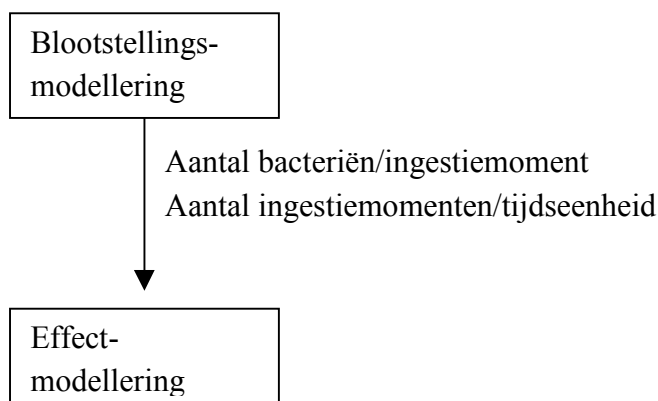
Anderson et al. (2001) voerden een risk assessment uit voor *C. jejuni* in gemalen en ongemalen rundvlees in de Verenigde Staten. Middels Monte Carlo-simulaties van statistische verdelingen werd een probabilistische schatting van het risico verkregen. De keten werd beschouwd vanaf het moment dat het rundvlees in de vitrine ligt tot het moment van

consumptie. Hier werden prevalentie en dosis (aantal per maaltijd) bepaald. Eindpunt van de berekeningen is het aantal geïnfecteerden en het dientengevolge optredende aantal zieken en doden. Uitgaande van gemeten prevalentie en concentratie van *Campylobacter* in retail werd groei in de keten verwaarloosd en inactivatie door koken gemodelleerd. De hoeveelheid gemalen en ongemalen rundvlees per maaltijd was gemiddeld respectievelijk 57 en 98 g op basis van een grote survey. In Anderson et al. (2001) worden weinig resultaten van blootstellings-berekeningen gegeven, slechts wordt vermeld dat zich 1 - 1000 *Campylobacter*-cellen in een gemiddelde maaltijd bevinden voorafgaand aan de bereiding.

### 5.2.1 *Campylobacter* transmissieketens

In deze paragraaf wordt een overzicht gegeven van transmissieroutes die mogelijk een bijdrage leveren aan de ziektelast van de Nederlandse bevolking. Dit zijn daarmee de routes die mogelijk in aanmerking komen om in model gebracht te worden. De transmissieroutes worden opgedeeld in schakels, die zo gedefinieerd worden dat een schakel bruikbaar is om in zijn geheel als deelmodel beschreven te worden.

De modellering als geheel wordt opgedeeld in blootstellings- en effectmodellering, als volgt:



*Figuur 5.2 De relatie tussen blootstellings- en effectmodellering.*

In Hoofdstuk 5.2.1 richten we ons uitsluitend op de blootstellingsmodellering. We onderscheiden daarbij de volgende transmissieroutes:

1. Voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong uit intensieve houderijsystemen:
  - kip
  - kalkoen
  - varken
  - rund
  - schaap
  - vis (aquacultuur): intensieve kweek in gecontroleerde omstandigheden
2. Voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong uit extensieve systemen en vangst/jacht:
  - wild
  - vis en visproducten
  - schelpdieren
  - schaaldieren

### 3. Voedingsmiddelen van niet-dierlijke oorsprong:

- groente
- fruit

### 4. Direct contact met dieren:

- huisdieren
- landbouwhuisdieren
- kinderboerderijdieren

### 5. Recreatiewater

### 6. Drinkwater

### 7. Buitenlandse reizen

Hierbij moet aangetekend worden dat ‘buitenlandse reizen’ strikt genomen geen aparte transmissieroute is, maar in feite de routes 1 t/m 6 samen omvat voor personen die in het buitenland reizen. Dientengevolge zal het aspect ‘buitenlandse reizen’ mogelijk anders gemodelleerd moeten worden dan de routes 1 t/m 6.

Alle transmissieroutes worden als ketens beschouwd. In principe is er natuurlijk sprake van netwerken van transmissieroutes. Er zijn dus allerlei interacties tussen de ketens. Een voorbeeld van een interactie is mest van kippen (1) dat in het oppervlaktewater belandt en vervolgens in de ‘recreatiewater’- of ‘drinkwater’-keten (5 en 6) terechtkomt. Er is voor gekozen om deze interacties in eerste instantie te verwaarlozen om de complexiteit, onder andere van de bijbehorende modellering, te beperken. Waar nodig kan in een later stadium interactie tussen ketens in de modellen worden opgenomen.

Er dient onderscheid gemaakt te worden tussen producten en besmetting afkomstig van binnen en buiten Nederland. Dit zal bij de analyse een punt zijn waar ruim aandacht aan besteed zal worden: de risk assessment richt zich namelijk op de Nederlandse consument en niet op het Nederlandse product. Het meenemen van import in de modellering van de risk assessment is alleen zinvol als er maatregelen met betrekking tot deze route genomen kunnen worden. Dit is het geval: er kunnen vanuit Nederland eisen aan het te importeren product gesteld worden of aan het productieproces.

Dat de Nederlandse consument als uitgangspunt genomen wordt, heeft ook consequenties voor de modellering. Er wordt in principe namelijk vanuit dat punt teruggewerkt in de keten. Uitgaande van deze werkwijze wordt er bijvoorbeeld bij de keten van voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong niet vanuit de boerderij vooruit in de keten gewerkt. Indien wel vooruit in de keten wordt gewerkt, is een belangrijk nadeel dat mogelijk een groot deel van de productie wordt geëxporteerd en daarmee niet relevant is voor de Nederlandse consument.

De reden om gekweekte vis (aquacultuur) bij de keten ‘voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong uit intensieve houderijsystemen’ (1) onder te brengen, is dat kweken en ‘mesten’ daarbij steeds op dezelfde locatie plaatsvindt, die niet voortdurend wordt ‘schoongespoeld’. Dit is vergelijkbaar met de landbouwhuisdieren. Visserij vindt niet steeds op dezelfde locatie plaats. Mosselvisserij wel, maar daar is sprake van continu ‘schoonsoelen’. De visserij varieert sterk in plaats, de daarop volgende processing veel minder.

In de keten van kip (1) wordt de rol van verticale transmissie in de zin van directe doorgifte via het ei van *Campylobacter* van (groot)ouders aan nakomelingen klein geacht. De doorgifte van besmetting vindt bij mestbedrijven wel indirect plaats aan een koppel via het milieu,

indien een voorgaand koppel besmet was en de behuizing niet goed gereinigd is. Hygiëne is belangrijk voor dit aspect, maar ook voor doorgifte van besmetting tussen koppels die tegelijkertijd op dezelfde boerderij gehuisvest zijn.

De relevantie van de keten 'voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong uit extensieve systemen' (2) valt nog te bezien. Veelal betreft het hier *C. lari*, waarvan het belang voor de volksgezondheid onduidelijk is. Daarnaast is de situatie bij schelpdieren sterk verbeterd door desinfectie met UV-lampen. De relevantie van wild zou beperkt kunnen zijn door geringe consumptie. De 'drinkwater'-keten (6) is mogelijk ook verwaarloosbaar. De huidige praktijk van drinkwaterzuiveringsinstallaties verwijdert *Campylobacter* waarschijnlijk in voldoende mate.

Voor de modellering van de *Campylobacter* transmissieketens kan deels gebruik worden gemaakt van de modelstructuren zoals geschetst in Hoofdstuk 5.1.2. Met name de ketens betreffende voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong zouden hiermee gemodelleerd moeten kunnen worden. Het type modellen dat voor andere ketens gebruikt kan worden, zal voor een groot deel afhangen van de beschikbare informatie.

Blootstelling via 'direct contact met dieren' (4) is wellicht mogelijk met dynamische transmissiemodellen. De 'recreatiewater'-keten (5) zal in eerste instantie gemodelleerd worden door gebruik te maken van thermofiele bacteriën van de coli-groep als indicator-organismen (zie Hoofdstuk 4.6). Mogelijk zal in tweede instantie gepoogd worden om te modelleren met inflow-variabelen.

Het aspect 'buitenlandse reizen' (7) kan wellicht gekwantificeerd worden met behulp van case-control studies, teneinde het aandeel van deze route in kaart te brengen. Verdere modellering past mogelijk niet binnen het CARMA-project. Maatregelen die bij deze keten toegepast kunnen worden, zijn voorlichting aan reizigers en het aanpakken van de situatie in het buitenland in internationaal verband (EU-regels).

### **Output van de blootstellingsmodellering**

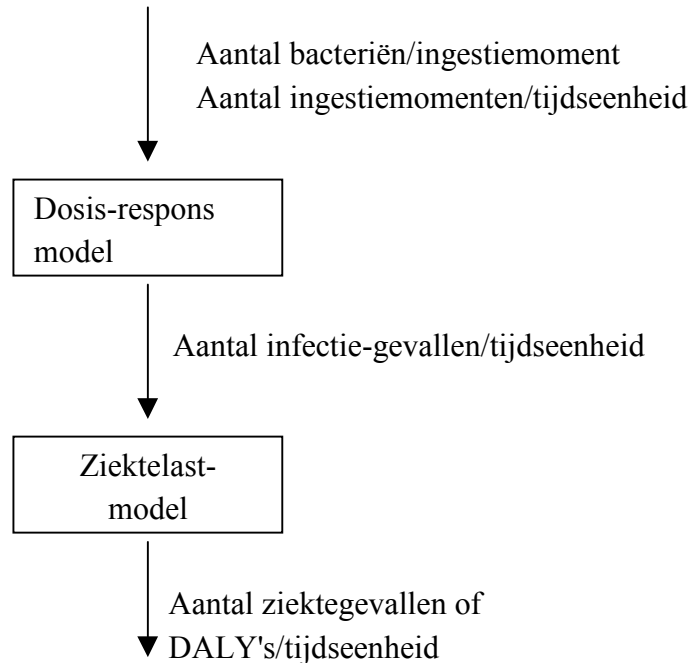
Er zijn twee typen ketens te onderscheiden. Ten eerste zijn er ketens waarin de concepten van Figuur 5.2 en Figuur 5.3 (zie Hoofdstuk 5.2) zonder vereenvoudiging worden toegepast. Dit zijn de ketens met betrekking tot voedingsmiddelen en water (1, 2, 3, 5, 6). Voor deze ketens betreft de doorgifte van blootstellings- naar effectmodellering de concentratie en eventueel de prevalentie. Daarnaast zijn consumptie- of ingestiegegevens nodig.

Bij de overige ketens, 'direct contact met dieren' en 'buitenlandse reizen' (4 en 7), wordt in eerste instantie een vereenvoudiging van de concepten van Figuur 5.2 en Figuur 5.3 gehanteerd. De doorgifte van blootstellings- naar effectmodellering betreft hier een kans (een transmissiekans of een kans op ziekte per bezoek). Verder wordt in deze ketens de effectmodellering (Figuur 5.3) dan noodzakelijkerwijs vereenvoudigd door de dosis-respons niet expliciet mee te nemen. Aantallen of dichtheden van micro-organismen worden dus niet gemodelleerd.

Voor alle ketens geldt dat de doorgifte van blootstellings- naar effectmodellering niet met puntschattingen wordt beschreven maar met verdelingsdichtheden, waarin in ieder geval de variabiliteit en mogelijk ook de onzekerheid tot uitdrukking komt.

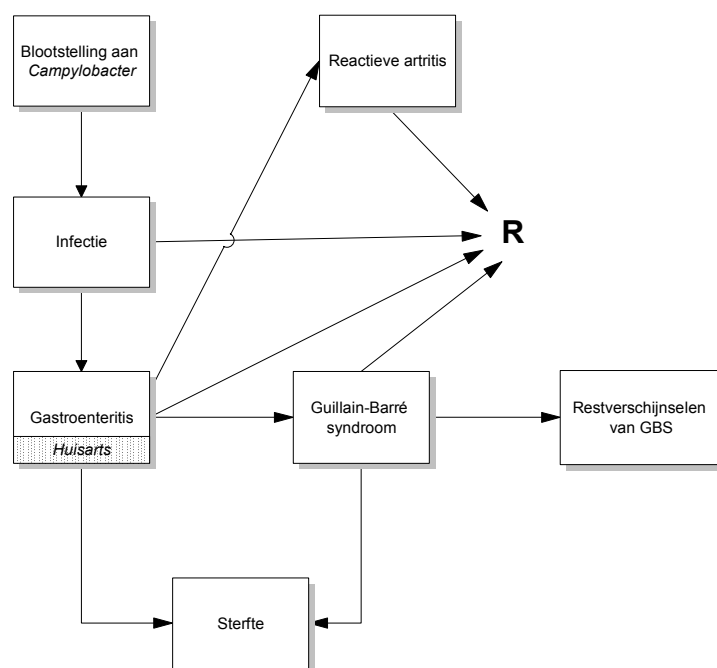
### 5.3 Effectenmodellering

De effectmodellering kan als in Figuur 5.3 opgesplitst worden. Deze figuur moet in relatie met Figuur 5.2 gezien worden. Het betreft een detaillering van het kader 'Effectmodellering' in die figuur.



*Figuur 5.3. Concept van de effectmodellering.*

Figuur 5.4 geeft een schematisch overzicht van een conceptueel model voor de gevolgen van blootstelling van de mens aan *Campylobacter*. Dit kan in eerste instantie leiden tot infectie, gedefinieerd als de toestand waarin het micro-organisme in staat is zich in het lichaam van de gastheer te handhaven en te vermenigvuldigen. Infectie kan zonder ziekteverschijnselen verlopen, maar zal frequent aanleiding geven tot gastroenteritis, gekenmerkt door diarree, buikpijn, koorts, en minder vaak braken en bloed in de ontlasting. Minder frequent treden ernstige ziekteverschijnselen op, waarvan het Guillain-Barré syndroom (GBS) en reactieve artritis (ReA) de meest belangrijke zijn (Havelaar et al. 2000). Sterfte kan optreden ten gevolge van gastroenteritis (met name onder ouderen) en ten gevolge van GBS; er zijn geen sterfgevallen ten gevolge van ReA gerapporteerd.



Figuur 5.4. Ketenmodel van ziekte ten gevolge van blootstelling aan *Campylobacter*. Bij een deel van de patiënten met gastroenteritis zijn de klachten van een dusdanige aard dat zij hun huisarts consulteren. R: herstel.

### 5.3.1 Dosis-responsmodellering

Dosis-responsmodellering betreft de kans op infectie na blootstelling, en de kans op ziekte na infectie; beide in relatie tot de ingeslikte dosis en andere relevante factoren met betrekking tot het micro-organisme, de gastheer of de matrix.

#### Gegevens

De beschikbare gegevens voor modellering van de kans op infectie na blootstelling zijn beperkt tot de vrijwilligersexperimenten van Black et al. (1988). Deze zijn samengevat in Teunis et al. (1996). De experimenten werden uitgevoerd met twee stammen van *C. jejuni*, A3249 (Penner serotype 27) en 81-176 (Penner serotype 23/26). Een complicerende factor bij de interpretatie van de gegevens is dat stam A3249 bij controle van het inoculum bleek te bestaan uit twee varianten: spreidend en niet-spreidend op de kweekmedia. Waarschijnlijk is dit verschil in koloniemorfologie toe te schrijven aan het aan- of afwezig zijn van flagellen, of een verschil in de activiteit van de flagellen. Omdat flagellen een belangrijke virulentiefactor zijn voor *C. jejuni*, is het mogelijk dat de werkelijke dosis van virulente bacteriën lager was dan de gemeten dosis. Echter, het ontstaan van niet-geflagelleerde varianten van *C. jejuni* is een reversibel proces, met name in vitro. Om deze reden wordt geen correctie van de gemeten dosis uitgevoerd. Verschillende doseringen van deze stammen werden (gesuspenderd in melk) toegediend aan jong-volwassen vrijwilligers uit Baltimore (MD, USA). Tabel 5.2 en Figuur 5.5 geven de resultaten weer van dit experiment.

Tabel 5.2. Resultaten van het dosis-respons experiment van Black et al. (1988) met *C. jejuni* (stammen A3249 en 81-176) in gezonde vrijwilligers.

| Stam   | Dosis                  | Totaal | Infectie | P <sub>inf</sub> | Ziek | P <sub>ziek inf</sub> |
|--------|------------------------|--------|----------|------------------|------|-----------------------|
| A3249  | 8 x 10 <sup>2</sup>    | 10     | 5        | 50%              | 1    | 20%                   |
|        | 8 x 10 <sup>3</sup>    | 10     | 6        | 60%              | 1    | 17%                   |
|        | 9 x 10 <sup>4</sup>    | 13     | 11       | 85%              | 6    | 55%                   |
|        | 8 x 10 <sup>5</sup>    | 11     | 8        | 73%              | 1    | 13%                   |
|        | 1 x 10 <sup>6</sup>    | 19     | 15       | 79%              | 2    | 13%                   |
|        | 1 x 10 <sup>8</sup>    | 5      | 5        | 100%             | 0    | 0%                    |
|        | 1 x 10 <sup>8</sup>    | 4      | 4        | 100%             | 2    | 50%                   |
| 81-176 | met NaHCO <sub>3</sub> |        |          |                  |      |                       |
|        | 1 x 10 <sup>6</sup>    | 7      | 7        | 100%             | 3    | 43%                   |
|        | 2 x 10 <sup>8</sup>    | 10     | 10       | 100%             | 6    | 60%                   |
|        | 2 x 10 <sup>9</sup>    | 22     | 22       | 100%             | 9    | 41%                   |

Dosis: gemiddeld aantal ingeslikte *C. jejuni* (kve); Totaal: aantal proefpersonen dat aan een bepaalde dosis werd blootgesteld; Infectie: aantal geïnfecteerde proefpersonen (uitscheiding van *C. jejuni* in de feces) per dosagroep, P<sub>inf</sub>: kans op infectie per dosagroep, Ziek: aantal proefpersonen met gastroenteritis (koorts, braken, diarree), P<sub>ziek|inf</sub>: kans op ziekte gegeven infectie.

De resultaten geven aan dat de kans op infectie (gemeten aan uitscheiding van de teststam in de feces) afhankelijk is van de dosis. Bij de laagste toegediende dosis (800 kve van A3249) werd 50% van de vrijwilligers geïnfecteerd, bij hoge doseringen werden alle vrijwilligers geïnfecteerd. Slechts 11/50 (A3249) of 18/39 (81-176) geïnfecteerde vrijwilligers (zonder NaHCO<sub>3</sub>) vertoonden ziekteverschijnselen. Opvallend is dat zelfs bij doseringen van 10<sup>6</sup> – 10<sup>9</sup> kve niet alle geïnfecteerde vrijwilligers ziek werden; zelfs niet na het suspenderen van het inoculum in een natriumbicarbonaat-oplossing ter neutralisatie van maagzuur. De gegevens zijn te beperkt om na te gaan of er verschil is tussen de twee geteste stammen.

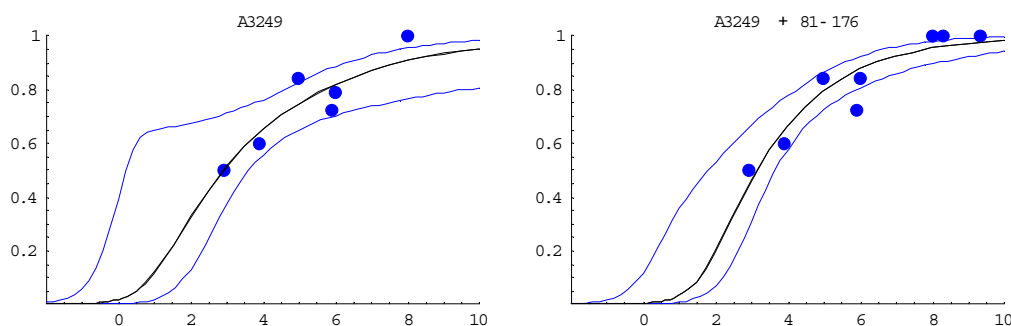
### **Dosis-respons modellen voor infectie**

De dataset van Black et al. (1988) is door een aantal auteurs gebruikt voor het opstellen van een dosis-responsmodel voor de relatie tussen ingeslikte dosis en de kans op infectie (Medema et al. 1996; Teunis et al. 1996; Haas et al. 1999; Teunis and Havelaar 2000). In vrijwel alle studies werden zogenaamde single-hit-modellen toegepast. De meest recente toepassing van single-hit-modellen is beschreven door Teunis and Havelaar (2000). In deze publicatie wordt het hypergeometrische model beschreven, dat is gedefinieerd als:

$$P_{\text{inf}}(D; \alpha, \beta) = 1 - {}_1F_1(\alpha, \alpha + \beta, -D),$$

waarin P<sub>inf</sub> de kans op infectie bij een bepaalde dosis D,  ${}_1F_1$  de Kummer confluyente hypergeometrische functie;  $\alpha$  en  $\beta$  modelparameters. De gemiddelde kans op infectie door exact één kve wordt dan geschat als  $\alpha / (\alpha + \beta)$ . Onder bepaalde aannames (de kans op infectie is constant voor iedere bacteriecel en in iedere gastheer of wordt benaderd door het Beta-Poisson-model ( $\alpha \ll \beta$  en  $\beta \gg 1$ )) kan het hypergeometrische model worden vereenvoudigd tot het exponentiële model. Het exponentiële model fit de dosis-respons-gegevens van *C. jejuni* significant slechter dan het Beta-Poisson-model (Teunis et al. 1996). Teunis en Havelaar (2000) toonden aan dat de veel gebruikte benadering met de Beta-Poisson-formule leidt tot een incorrecte schatting van het betrouwbaarheidsinterval; het hypergeometrische model geeft de meest betrouwbare resultaten.

Een belangrijke keuze bij het bepalen van de parameterwaarden is of de gegevens van beide stammen wel of niet worden samengevoegd. Hoewel met stam 81-176 slechts hoge doseringen werden getest, blijkt er duidelijk verschil te bestaan tussen een model waarbij alleen de gegevens van stam A3249 worden gebruikt, en een model waarbij beide stammen worden gebruikt. De geschatte kans op infectie na het inslikken van één kve is respectievelijk 0,018 en 0,0036; een verschil van een factor 5! De dosis-respons-relaties voor beide mogelijkheden zijn weergegeven in Figuur 5.5. De keuze of de gegevens van beide stammen wel of niet worden gecombineerd zou bij voorkeur op basis van biologische argumenten moeten worden gemaakt. Combineren impliceert de aanname dat de infectiviteit van beide stammen gelijk is. Hiervoor bestaan geen aanwijzingen, evenmin als voor het tegendeel. Iedere keuze is op dit moment arbitrair. In het vervolg van het project zal worden nagegaan of nieuwe inzichten in de genetische structuur van *Campylobacter*-populaties in relatie tot virulentiefactoren een betere basis voor een keuze zullen vormen.



Figuur 5.5. Hypergeometrisch dosis-respons model, gefit aan data van het vrijwilligers-experiment van Black et al. (1988). Links: model voor stam A3249, rechts: model voor stammen A3249 en 81-176 gecombineerd. X-as:  $\log_{10}$  dosis; Y-as: fractie geïnfecteerde personen. Middelste lijn: best passende curve; buitenste lijnen: grenzen van het 95% betrouwbaarheidsgebied.

### Modellen voor ziekte ten gevolge van infectie

In het ketenmodel van Figuur 5.4 wordt ziekte (gastroenteritis) gezien als een proces dat alleen kan optreden wanneer een pathogeen micro-organisme in staat is geweest de gastheer te koloniseren. De kans op ziekte, gegeven infectie, zou zowel afhankelijk als onafhankelijk kunnen zijn van de ingeslikte dosis. Teunis et al. (1999) hebben een eenvoudig model voorgesteld, waarmee deze relatie kan worden beschreven. In een aantal datasets van vrijwilligersproeven met verschillende darmpathogenen bleken voorbeelden voor ieder van drie alternatieven te bestaan: een toename van de kans op ziekte (gegeven infectie) met de dosis, een afname of een kans die onafhankelijk is van de dosis. De gegevens van *C. jejuni* stam A3249 suggereren een kans op ziekte die afneemt met de dosis. De gegevens van stam 81-176 werden door Teunis et al. (1999) niet onderzocht. Visuele beoordeling van Tabel 5.2 suggereert geen duidelijke relatie tussen de kans op infectie en de dosis. Voor A3249 is de gemiddelde kans  $P_{\text{ziek|inf}}$  gelijk aan  $11/50 = 22\%$ ; voor 81-176 gelijk aan  $18/39 = 46\%$ . Deze twee percentages zijn significant verschillend ( $p = 0.016$ ). Bremell et al. (1991) onderzochten een explosie van campylobacteriose, waarin  $35/66 = 53\%$  van de geïnfecteerde personen ziek werd. Dit resultaat verschilt niet van dat van stam 81-176, maar is significant hoger dan dat van A3249 ( $p < 0.01$ ). Black et al. (1988) vermelden dat de door stam 81-167 veroorzaakte

ziekteverschijnselen ernstiger waren dan de door stam A3249 veroorzaakte verschijnselen. Het ziekmakend vermogen van verschillende *C. jejuni*-stammen is dus niet gelijk, en combinatie van de verschillende waarnemingen tot één kans op ziekte na infectie is niet verdedigbaar. De beschikbare gegevens vormen de basis voor het kwantitatief beschrijven van de variatie tussen stammen. De precieze implementatie hiervan moet nog worden uitgewerkt. Een voor de hand liggende mogelijkheid is het fitten van een beta-verdeling voor de variatie in  $P_{\text{ziek|inf}}$  aan de drie genoemde fracties.

Combinatie van de modellen voor de kans op infectie en de kans op ziekte in geïnfecteerde personen leidt tot een model voor de kans op ziekte als functie van de ingeslikte dosis. De combinatie van deze modellen, rekening houdend met variabiliteit en onzekerheid en de boven beschreven vragen ten aanzien van al dan niet combineren van gegevens uit verschillende experimenten dienen nog nader te worden bestudeerd.

### ***Output van de dosis-respons modellering***

De output van het dosis-infectie model kan op verschillende manieren worden geïnterpreteerd. Het hypergeometrische model beschrijft de kans op infectie als functie van de ingeslikte dosis. Deze kans is variabel. De variabiliteit kan worden geïnterpreteerd als een gevolg van verschillen tussen gastheren, tussen verschillende cellen van het micro-organisme of beide. De beperkte omvang van de groepen vrijwilligers impliceert dat de parameters die de variatie beschrijven niet precies bekend zijn. Deze onzekerheid in de dosis-responsrelatie wordt beschreven door de verdeling van (paren van) parameterwaarden, die volgen uit de fitprocedure. Ieder paar waarden van  $\alpha$  en  $\beta$  leidt tot een beta-verdeling die de variabiliteit van de kans op infectie beschrijft.

In het hypergeometrische model wordt de kans op infectie gemodelleerd als functie van de gemiddelde dosis  $D$ . Deze is variabel tussen personen, aangenomen wordt dat deze variabiliteit kan worden beschreven met een Poisson-verdeling. Echter, de output van de blootstellingsmodellen wordt gegeven in de vorm van een discreet aantal micro-organismen per geconsumeerde hoeveelheid voedsel of water. Een alternatieve wijze van formuleren van het dosis-responsmodel, die beter aansluit bij discrete blootstellingsmodellen, is het beta-binomiaal model:

$$P_{\text{inf}}(d; \alpha, \beta) = 1 - [1 - \alpha / (\alpha + \beta)]^d$$

Deze formule berust op de redenering dat de (gemiddelde) kans om door één enkele bacterieel geïnfecteerd te worden gelijk is aan  $\alpha / (\alpha + \beta)$ . De kans om **niet** door één cel geïnfecteerd te worden is dus  $1 - \alpha / (\alpha + \beta)$ . De kans om **niet** door **twee** cellen geïnfecteerd te worden is derhalve  $[1 - \alpha / (\alpha + \beta)]^2$ , **niet** door **drie** cellen  $[1 - \alpha / (\alpha + \beta)]^3$  en **niet** door **d** cellen  $[1 - \alpha / (\alpha + \beta)]^d$ . Dan is de kans om **wel** door **d** cellen geïnfecteerd te worden gelijk aan  $1 - [1 - \alpha / (\alpha + \beta)]^d$ . Implementatie van deze formule in een simulatiemodel vereist het maken van keuzes ten aanzien van de aard van de variabiliteit die wordt beschreven door de beta-verdelingen. Dit aspect dient nog nader te worden uitgewerkt.

### **5.3.2 Ziektelast**

Ten behoeve van economische analyses wordt de ziektelast van alle met *Campylobacter* samenhangende ziekteverschijnselen uitgedrukt in een integrale ziektemaat, de Disability Adjusted Life Years (DALY's, zie verder Hoofdstuk 7.2). In dit hoofdstuk wordt aandacht besteed aan de aantallen patiënten in iedere categorie van het ziektemodel in Figuur 5.4. Voor

berekening van de ziektelast is verder nog informatie nodig over de duur en de ernst van de symptomen, deze worden beschreven in Hoofdstuk 7.2.

De berekeningen van de ziektelast (Havelaar et al. 2000) hebben betrekking op de gehele Nederlandse bevolking. Zij zijn gebaseerd op de incidentie van met *Campylobacter* geassocieerde gastroenteritis zoals die valt af te leiden uit prospectief epidemiologisch onderzoek zoals de Sensor- en NIVEL-studies (zie Hoofdstuk 2). Deze gegevens zijn ook belangrijk voor validatie van de uitkomsten van de risicoschatting. Er is grote variatie in de ernst en de duur van gastroenteritis; een mogelijkheid om hiermee rekening te houden is een aparte categorie patiënten (ongeveer 5%) te onderscheiden waarbij de ziekte zo ernstig was dat zij hun huisarts bezochten.

Een klein deel van de, met name oudere, gastroenteritis-patiënten overlijdt aan de gevolgen van deze ziekte. Er zijn weinig gegevens om de kans op overlijden te schatten. Havelaar et al. (2000) gebruikten een case-fatality ratio van 1:10.000, gebaseerd op schattingen in de Verenigde Staten. De leeftijdsverdeling van fatale gevallen van campylobacteriose wordt gelijkgesteld aan die van sterfte aan gastroenteritis door alle oorzaken. Hiervan zijn gegevens bekend bij het CBS. De mediane leeftijd bij overlijden is circa 77 jaar.

GBS is een weinig frequente neurologische complicatie van campylobacteriose die kan leiden tot ernstige verlamningsverschijnselen. In Hoofdstuk 3.1 is vermeld dat de kans op GBS geschat wordt op 1:5000, met de aantekening dat dit waarschijnlijk een onderschatting is omdat de incidentie van gastroenteritis in 1991 is overschat. Sterfte in de klinische fase treedt op onder ongeveer 2% van de patiënten. Op grond van langdurige follow-up van patiënten met GBS kan worden geconcludeerd dat tot 30% niet volledig herstelt, maar na 3-6 jaar nog steeds restverschijnselen vertoont. Aangenomen wordt dat deze restverschijnselen niet meer genezen.

De immuunrespons na een infectie met *Campylobacter* (en andere bacteriën zoals *Y. enterocolitica* en *Salmonella* spp.) kan leiden tot een steriele gewrichtsontsteking die bekend is als Reactieve artritis (ReA). De duur van ReA varieert van enkele weken tot enkele jaren, maar in alle gevallen treedt herstel op. Op grond van follow-up onderzoek na explosies wordt in de literatuur een kans op ReA ten gevolge van campylobacteriose tussen 1% en 3% genoemd. In slechts een klein percentage van de gevallen van ReA zijn de klachten zo ernstig dat een huisarts wordt geconsulteerd. Nederlandse gegevens zijn niet beschikbaar.

### **Output van ziektelastmodellen**

In het ziektelastmodel van Havelaar et al. (2000) worden de incidentie van gastroenteritis en GBS onafhankelijk van elkaar geschat op grond van epidemiologische studies. De incidentie van ReA, restverschijnselen van GBS en sterfte worden uit deze primaire epidemiologische gegevens berekend met behulp van voorwaardelijke kansen. Na combinatie met gegevens over duur en ernst wordt een schatting gemaakt van de ziektelast per jaar in de gehele Nederlandse bevolking. Een hierbij aansluitend risicomodel heeft als eindpunt de geschatte incidentie van gastroenteritis door *Campylobacter* in de gehele Nederlandse bevolking via een bepaalde blootstellingsketen. Dit is een fractie van de totale incidentie. Koppeling van het risicomodel en het ziektelastmodel is op eenvoudige wijze mogelijk. Stel dat de totale incidentie van gastroenteritis gelijk is aan  $N$  gevallen per jaar, en de daarmee samenhangende ziektelast  $Z$  DALY's per jaar. Wanneer de uitkomst van het risicomodel is dat via een bepaalde blootstellingsroute  $n$  gevallen van gastroenteritis per jaar voorkomen, dan is de

daarmee samenhangende ziektelast gelijk aan  $(n/N) \times Z$  DALY's per jaar. In een stochastisch model wordt deze berekening uitgevoerd op onafhankelijke trekkingen uit de outputverdelingen van beide modellen. Zie voor gegevens over de ziektelast van *Campylobacter* in Nederland Hoofdstuk 7.1.

## 5.4 Benodigde gegevens

De gegevensbehoefte van een risk assessment is zeer groot. In deze paragraaf zal een overzicht gegeven worden van de benodigde gegevens, waarbij terdege beseft wordt dat dit in een aantal gevallen gegevens betreft die niet beschikbaar zullen zijn. Wij hebben ons echter laten leiden door behoefte, niet door beschikbaarheid. Het overzicht omvat deels zaken die alleen van toepassing zijn voor ingestie gerelateerd aan de consumptie van voedsel. Het is gebaseerd op Evers en Henken (2000). Een belangrijke algemene opmerking ten aanzien van gegevensverzameling voor risk assessment is dat de gegevens niet of zo weinig mogelijk geaggregeerd moeten worden.

Uitgaande van de ketenbenadering, die voor de blootstellingsmodellering loopt van het reservoir tot aan het moment van ingestie, is het van belang voor de gehele keten het niveau van besmetting te weten. De gegevensbeschikbaarheid dient gelijkmatig over de keten verdeeld te zijn, aangezien de zwakste schakel de sterkte van de risk assessment bepaald. Hier is één uitzondering op, die geldt voor die plaatsen in de keten waarvan op voorhand verwacht wordt dat daar interventies plaats zullen vinden. Daar zal namelijk ook meer gedetailleerde modellering plaatsvinden, met bijbehorende grotere databehoefte. Verder is het zo, dat bij voedselgerelateerde ketens de modellering zich wel uitstrekt van 'boerderij tot vork', maar dat de meetgegevens veelal niet verder gaan dan het detailhandelsniveau. Dit is belangrijk, omdat juist de handelwijze van de consument in het privé-huishouden groot effect heeft op het risico. Meetgegevens van *Campylobacter* voor dit deel van de keten zijn dus een aandachtspunt.

Het niveau van besmetting dient uitgedrukt te worden in concentraties of aantallen. Dit is noodzakelijk omdat de input van de dosis-responsrelatie aantallen *Campylobacter* betreft. Deze aantallen kunnen direct gemeten zijn, of geschat uit MWA-aan-/afwezigheidsprocedures. Bij metingen van concentraties/aantallen is het belangrijk dat de detectielimiet en sensitiviteit/specificiteit bekend zijn. Dan kan een betere inschatting gemaakt worden van de aantallen *Campylobacter* die in de keten zitten en dus bijdragen aan het risico.

Naast aantallen zullen in een aantal ketens ook gegevens over prevalenties verzameld moeten worden: een deel van de eenheden (een eenheid is bijvoorbeeld een kip, een stuk kippenvlees, een vis, een appel, *et cetera*) zal niet besmet zijn. Op de boerderij betreft dit niet alleen prevalentie op groepsniveau (kudde, koppel), dit is een te grove maat voor risk assessment. Ook gegevens over de prevalenties op dierniveau, binnen het koppel, zullen verzameld moeten worden.

De *Campylobacter* risk assessment is bedoeld geldig te zijn voor heel Nederland gedurende het gehele jaar. Dit betekent dat gegevens over het besmettingsniveau niet van één locatie afkomstig mogen zijn, maar gespreid moeten zijn over heel Nederland of in ieder geval over zoveel mogelijk relevante locaties (bijvoorbeeld de slachthuizen). Verder kan er ook niet vanuit gegaan worden, dat het besmettingsniveau seizoenafhankelijk is: de gegevens dienen gespreid te zijn over het gehele jaar.

Het is belangrijk dat eventuele nieuwe metingen gestuurd worden door de risk assessment modellering. Dit staat er borg voor dat dát type metingen verricht wordt op die plaats in die keten, waaraan de behoefte het grootst is.

Naast de microbiologische metingen zijn er voor een risk assessment allerlei andere typen meetgegevens nodig. Aangezien Nederland geen gesloten systeem is, hebben we te maken met import van dieren, voedsel, water, *et cetera*. Indien het besmettingsniveau hiervan duidelijk verschilt van het binnenland, dan is dit relevant voor de risk assessment. Voor de risk assessment zullen dus gegevens over import verzameld moeten worden en voor die importstromen die niet verwaarloosbaar zijn, zullen gegevens over het besmettingsniveau van *Campylobacter* verzameld moeten worden.

Voor ketens met betrekking tot voedingsmiddelen en voor de drinkwaterketen zullen processing-gegevens verzameld moeten worden. Bij de vleeskuikenketen gaat het bijvoorbeeld om de slachtprocedure, die mede de mate van besmetting met feces bepaalt en bijvoorbeeld om het tijd-temperatuur of het tijd-wateractiviteit profiel dat *Campylobacter* ervaart vanaf het moment van slachten tot aan detailhandel. Hieraan gekoppeld is kennis van groei- en inactiveringskarakteristieken van *Campylobacter* noodzakelijk. Bij drinkwater gaat het bijvoorbeeld om de (variatie in de) mate van verwijdering van *Campylobacter* in een drinkwaterzuiveringsinstallatie.

Een belangrijk aspect is de snelheid waarmee het medium wordt ingeslikt waarin zich *Campylobacter* bevindt. Dit is een wat theoretische formulering om uit te drukken dat bijvoorbeeld consumptiegegevens van kippenvlees verzameld moeten worden, in de zin van aantal gram per dag per persoon, inclusief de variatie tussen dagen en personen. Specificatie naar bereidingswijze is daarbij belangrijk. Een ander voorbeeld is het volume recreatiewater per dag of per recreatiemoment dat onbedoeld wordt ingeslikt.

Het gedrag van de consument is van belang voor de voedselveiligheid, maar de beschikbaarheid van gegevens voor deze schakel is beperkt. Het gaat hier om aspecten als: bewaartijd van een product (binnen of buiten de koelkast/vriezer); bij bereiding het temperatuurprofiel van het product als functie van de tijd; en de mate van kruisbesmetting.

De blootstellingsmodellering wordt gevolgd door de effectmodellering, die de modellering van de dosis-respons en de ziektelast omvat. Gegevens voor de dosis-responsmodellering kunnen bij voorkeur verkregen worden uit vrijwilligers-experimenten of explosie-gegevens. Eventueel kan gebruik gemaakt worden van gegevens met betrekking tot surrogaat-micro-organismen of proefdieren. Gegevens voor de ziektelast kunnen afgeleid worden uit epidemiologisch onderzoek. Uitsplitsing naar individuele kenmerken (bijvoorbeeld leeftijd) kan daarbij nodig zijn. Voor DALY-berekeningen dienen schattingen gemaakt te worden van de duur van de verschillende ziektes en dienen wegingsfactoren voor de ernst van de verschillende ziektes bepaald te worden.



## 6. Beleid en opvattingen

*M.-J. Bogaardt, K.J. Poppe*

In dit hoofdstuk wordt naast het nationale beleid gericht op het terugdringen van de besmetting van pluimveevlees met *Campylobacter* ook het Europese beleid beschreven ten aanzien van de bestrijding van zoönosen zoals *Campylobacter*. Behalve het nationale en Europese beleid wordt op mondiaal niveau door de Codex Alimentarius gewerkt aan richtlijnen voor risicobeoordeling en risicobeheersing voor *Campylobacter*. Verder worden percepties van consumenten behandeld ten aanzien van risico's voor voedselveiligheid. Tevens worden de opvattingen van consumenten en partijen in de pluimveevleesketen over mogelijke maatregelen waarmee de risico's van *Campylobacter* kunnen worden bestreden.

### 6.1 Nationaal beleid

#### 6.1.1 Ministerie van Volksgezondheid

De problematiek van voedselinfecties wordt in Nederland al vele jaren erkend. In 1988 heeft de Gezondheidsraad advies uitgebracht waarin aanbevelingen waren opgenomen gericht op het terugdringen van campylobacteriose (Gezondheidsraad 1988). Ondanks de maatregelen die zijn getroffen naar aanleiding van het advies, is het niet mogelijk gebleken de incidentie van *Campylobacter*- en *Salmonella*-infecties substantieel terug te dringen.

In september 1995 heeft de Task Force Terugdringen Voedselinfecties in haar rapport de ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en Landbouw, Natuurbeheer en Visserij (LNV) geadviseerd om maatregelen in de dierlijke productieketens te nemen, te beginnen met de aanpak van *Salmonella* en *Campylobacter* in de pluimveesector. De maatregelen zouden in vijf jaar tijd moeten leiden tot een reductie van 50% van het aantal gevallen van gastroenteritis (maagdarmonsteking) bij de mens als gevolg van besmette voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong. In maart 1997 verscheen een door een werkgroep opgesteld stappenplan voor de wering en bestrijding van *Salmonella* en *Campylobacter* voor de keten van pluimveevlees en eieren (Anonymus 1997b; 1997d). Vervolgens heeft de staatssecretaris van VWS met de pluimveesector een overeenkomst gesloten waarmee deze sector zich verplichtte om in 2,5 jaar tijd de besmetting van pluimveevlees (na de slachtfase) met *Campylobacter* te reduceren tot beneden 15% op koppelniveau. Volgens schatting door een werkgroep van 'Salmonella-experts' lag dit percentage in 1997 voor *Salmonella* en *Campylobacter* boven de 50%. In mei 1997 hebben de PVE plannen van aanpak opgesteld voor de bestrijding van *Salmonella* en *Campylobacter* in de pluimveesector (Anonymus 1997a).

Op 24 mei 2000 bracht de Gezondheidsraad haar adviesrapport 'Voedselinfecties' uit aan de ministers van VWS en LNV over de microbiologische kwaliteit van voedingsmiddelen in Nederland. Dat advies was al in november 1997 aangevraagd door de toenmalige staatssecretaris van VWS en de minister van LNV. Uit het advies van de Gezondheidsraad (2000) blijkt dat met name de hoge besmetting van kippenvlees met *Campylobacter* haar zorgen baart en maatregelen op korte termijn noodzakelijk maakt. In het rapport wordt geschat dat zich per jaar in Nederland circa 200.000 voedselinfecties ten gevolge van *Campylobacter*

voordoen. De bijdrage van pluimveeproducten aan deze voedselinfecties is nog niet voldoende betrouwbaar te kwantificeren. Voor een rationele keuze van de beste instrumenten om de risico's in toom te houden schiet volgens de raad de wetenschappelijke kennis nog voor een belangrijk deel te kort. De ziektelast als gevolg van voedselinfecties is zodanig groot dat op korte termijn maatregelen gewenst zijn. De raad vindt dat een decontaminatie-stap zoals doorstraling of toepassing van kiemdodende stoffen moet worden toegestaan in het productieproces van rauw vlees. Verder stelt de raad dat producten die mogelijk zijn besmet met ziekmakende micro-organismen moeten worden voorzien van een voor de consument bestemde waarschuwing en van informatie over de juiste bewaring en bereiding (Gezondheidsraad 2000). Een formele reactie van de minister op dit rapport is nog niet verschenen. In september 2000 is de 'Zorgnota 2001' van het ministerie van VWS aangeboden aan de Tweede Kamer (Anonymus 2000d). In deze nota wordt aangekondigd dat ten aanzien van het terugdringen van besmetting van pluimveevlees met Salmonella en Campylobacter op grond van de Warenwet maatregelen zullen worden genomen om pluimveevlees, dat niet vrij is van besmetting, alleen nog verpakt en voorzien van een etiket op de markt te brengen. Volgens de minister van VWS moet de problematiek van Campylobacter en Salmonella in pluimveevlees 'fundamenteel worden aangepakt'. Alles moet er volgens de minister van VWS op zijn gericht om op zo kort mogelijke termijn uitsluitend onbesmet pluimveevlees in de winkel te hebben, want alleen die situatie biedt uiteindelijk voldoende bescherming van de consument. Deze gewenste situatie wil de minister in 2004 gerealiseerd hebben. En zo lang deze situatie niet is bereikt, moet de consument door middel van waarschuwende etikettering op het gevaar van consumptie van besmet pluimveevlees worden gewezen. De minister volgde hiermee het advies van de Gezondheidsraad (2000) op. Daarnaast stelde de nota dat het bedrijfsleven is verzocht de bestaande plannen van aanpak aan te scherpen om binnen een termijn van enkele jaren de besmettingsgraad tot aanvaardbare niveaus terug te dringen. Op deze wijze wil de minister van Volksgezondheid uiteindelijk tot een situatie komen waarbij in principe alleen onbesmet pluimveevlees aan de consument wordt aangeboden. In de Warenwet zijn momenteel microbiologische criteria opgenomen voor een aantal voedingsmiddelen. Maar de Nederlandse regelgeving kent geen verbod op de aanwezigheid van bepaalde pathogene bacteriën waaronder Campylobacter op rauw vlees.

Naar aanleiding van het niet realiseren van de doelstelling ten aanzien van de besmetting van Salmonella en Campylobacter bij slacht- en legpluimvee (zie Hoofdstuk 4.1.1) en het advies van de Gezondheidsraad, heeft de overheid onderzocht op welke wijze de consument op korte termijn effectief kan worden beschermd tegen Campylobacter of Salmonella in pluimveevlees. Het ministerie van VWS heeft samen met het ministerie van LNV besloten om een verpakkings- en etiketteringsplicht op te leggen voor pluimveevlees waarvan niet kan worden gegarandeerd dat die producten vrij zijn van pathogene bacteriën. Deze maatregel is vastgelegd in het Warenwetbesluit Bereiding en Behandeling van Levensmiddelen (BBL) die vanaf 1 augustus 2001 in werking trad. Deze tijdelijke maatregel wordt beschouwd als een tussenstap in het volledig terugdringen van besmet pluimveevlees. Op de langere termijn (4 tot 5 jaar) acht de overheid het afleveren of verkopen aan de consument van kippenvlees besmet met Campylobacter of Salmonella niet langer aanvaardbaar. In 2005 of 2006 moet de pluimveesector in voldoende mate kunnen garanderen dat pluimveevlees bij verkoop aan de

consument (nagenoeg) vrij is van *Campylobacter* en *Salmonella*. Als het nodig is zal dan de verkoop van besmet pluimveevlees aan de consument worden verboden. Het ministerie van VWS is in principe geen voorstander van doorstralen of decontaminatie. Volgens het ministerie van VWS worden deze maatregelen ook niet gewenst door de consumenten. Het ministerie van VWS stelt dat het 'uitgangsmateriaal' (pluimvee) gewoon in orde moet zijn: vrij van *Campylobacter*. Het ministerie van VWS vreest dat de pluimveesector onhygiënisch werk zal gaan maskeren wanneer doorstralen wordt toegepast. Maar volgens het ministerie van VWS kunnen geheel onbesmette producten alleen in de winkel terechtkomen als voedselproducten een behandeling (verhitten, decontaminatie) zullen ondergaan. Tevens moet een goede kanalisatie plaatsvinden, dat wil zeggen pluimveevleesproducten die vrij zijn van *Campylobacter* moeten ook als zodanig op de markt komen. De waarschuwingsticker is een overgangsmaatregel die moet gaan uitmonden in een verbod op besmette producten. Volgens het ministerie van VWS zouden aanvullende maatregelen vanuit Brussel kunnen helpen om het probleem met de besmetting van *Campylobacter* te verhelpen. Het ministerie van VWS vermoedt echter dat in de toekomst maatregelen als decontaminatie en doorstralen wel worden ingevoerd.

### **6.1.2 Ministerie van Landbouw**

In het LNV-beleidsbesluit 'Diergezondheid' van 21 december 1998 stelde de staatssecretaris van LNV dat 'dierziekten' als *Campylobacter* en *Salmonella* moeten worden aangepakt om de veiligheid van het dierlijke product te waarborgen omdat anders 'de volksgezondheid in het geding is' (Anonymus 1998). In het beleidsbesluit constateerde de staatssecretaris dat het niet haalbaar is gebleken om de besmettingsgraad van *Campylobacter*, op basis van de maatregelen in het 'Plan van Aanpak Terugdringing *Salmonella* en *Campylobacter* in de pluimveesector', voldoende terug te dringen. Volgens de staatssecretaris zijn er andere maatregelen noodzakelijk.

Enkele maanden later, in maart 1999, boden de minister en de staatssecretaris van Landbouw hun beleidsprogramma 'Kracht en Kwaliteit' aan de Tweede Kamer aan (Anonymus 1999b). Het beleidsprogramma gaf voor het gehele beleidsterrein van het ministerie van LNV de beleidsvoornemens voor de kabinetsperiode weer. Ten aanzien van de herstructurering van de pluimveehouderij staat de duurzaamheid centraal. Daarbij wil de minister van Landbouw dat *Salmonella* en *Campylobacter* tot een minimum worden teruggebracht en dat het preventief gebruik van antibiotica wordt beëindigd. En in het voedselveiligheidsbeleid wordt gesteld dat het voorzorgsbeginsel meer aandacht zal krijgen. Daarvoor kan niet worden volstaan met een controle aan het einde van het proces, maar moeten waarborgen voor voedselveiligheid al aan het begin van de voedselketen beginnen. Gelet op recente incidenten zoals met BSE, groeihormonen, *Salmonella*, antibiotica en dioxine, zal het ministerie van LNV zwaar de nadruk leggen op de veiligheid van de dierlijke productie. Daarbij spelen ziekteverwekkende micro-organismen als *Salmonella* en *Campylobacter* een belangrijke rol. Vanuit dat uitgangspunt stelt het ministerie van LNV dat het aan het bedrijfsleven is om dit probleem op te lossen. Hierbij geldt dat maatregelen vroeg in de keten noodzakelijk zijn om een veilig eindproduct te garanderen. De nota stelt dat als de bindende afspraken, die de overheid en het bedrijfsleven hebben gemaakt over de aanwezigheid van *Salmonella* en *Campylobacter* in

pluimvee, niet worden of kunnen worden nagekomen, de minister van Landbouw in overleg met de minister van VWS tijdig nadere maatregelen zal overwegen.

Tijdens de begrotingsbehandelingen in september 1999 deelde de minister van LNV mee dat ten aanzien van de bestrijding van *Campylobacter* 'er toch rekening mee moet worden gehouden dat, ondanks de grote inspanningen van het bedrijfsleven, nog een aanzienlijk deel van de afgeleverde koppels slachtkuikens besmet zal zijn' (Anonymus 1999c). De oorzaak van het tegenvallende resultaat is volgens de minister dat bestaande inzichten in de besmettingsroutes achterhaald blijken te zijn. Om deze kenniskloof te dichten gaat het ID-Lelystad extra onderzoek verrichten. Verder kondigde het ministerie van LNV aan om samen met het ministerie van VWS te bekijken hoe de consument toch een effectieve bescherming kan worden geboden tegen besmet pluimveevlees. Daarbij is het ministerie van LNV wel afhankelijk van de randvoorwaarden die de Europese regelgeving stelt.

In de in juli 2000 gepresenteerde LNV-visienota 'Voedsel en Groen' wordt de verantwoordelijkheid van de overheid geschetst op de terreinen voedsel en groen, alsmede de wijze waarop het agro-foodcomplex als normale economische sector wordt tegemoet getreden (Anonymus 2000c). De nota geeft aan dat het kabinet op korte termijn wettelijke normen zal voorstellen voor het in de handel brengen van met *Salmonella* en *Campylobacter* besmette pluimveeproducten. Daarmee loopt het kabinet voor op voorstellen op dat gebied van de Europese Commissie. Ten aanzien van *Campylobacter* stelt de nota dat bovendien de diagnostiek in de keten moet worden verbeterd en dat er *Campylobacter*-vrije slachtlijnen moeten komen. Het ministerie van LNV denkt dat diverse maatregelen mogelijk zijn waarmee de besmetting met *Campylobacter* kan worden bestreden. Naast decontaminatie en doorstralen kunnen voorafgaand aan de slachtfase besmette en onbesmette koppels worden gescheiden. Deze logistieke scheiding vóór de slachterij kan een effectieve maatregel zijn mits sprake is van goede diagnostische technieken. Volgens het ministerie van LNV kan het logistiek slachten nog verder worden uitgebouwd en daarmee ook kanalisatie van besmette productie. Verder blijven voor het ministerie van LNV eisen aan de hygiënische productie en management in de primaire bedrijven een prioritaire maatregel. Daarbij is uiteraard een goed toezicht op het naleven van regels van belang. Ook is in de ogen van het ministerie van LNV een strenge beheersing van kruisbesmetting in de detailhandel een belangrijke maatregel.

### **6.1.3 Productschappen voor Vee, Vlees en Eieren**

Begin 1997 heeft overleg plaatsgevonden tussen het ministerie van VWS en de Productschappen voor Vee, Vlees en Eieren (PVE). De afspraak uit 1995 om de problematiek van *Salmonella* en *Campylobacter* bij pluimvee nader uit te werken, leidde in maart 1997 tot een stappenplan voor de wering en bestrijding van *Salmonella* en *Campylobacter*. Aan de hand van het stappenplan is vervolgens een 'Plan van Aanpak *Salmonella* en *Campylobacter* in de pluimveevleessector' opgesteld door de PVE dat in 1 mei 1997 in werking is getreden (Anonymus 1997a). Het plan is opgesteld in samenwerking met vertegenwoordigers van alle schakels van de sector. De aanpak is gericht op vermindering van het aantal voedselinfecties bij de consument veroorzaakt door *Salmonella* en *Campylobacter*. Het Plan van Aanpak bevat een resultaatverplichting voor het bedrijfsleven, namelijk de terugdringing van de infectiegraad van kippenvlees met *Campylobacter* direct na het slachten/uitsnijden tot minder

dan 15% op uiterlijk 1 november 1999<sup>3</sup>.

Het Plan van Aanpak bestaat uit vijf elementen: een verplicht hygiëmanagement; reinigings- en ontsmettingsvoorschriften voor onder meer stallen en transportmaterialen; metingen van de besmettingsgraad in koppels (groot-)ouderdieren, eendagskuikens en vleeskuikens; uitwisseling van gegevens tussen verschillende schakels van de productieketen en corrigerende maatregelen bij besmettingen. De kern van de aanpak is dat de maatregelen zoveel mogelijk worden toegepast in alle schakels van de keten: van de productie van vermeerderingsdieren tot en met de slachterij.

Het controlesysteem van het pluimveevleesconcern Plukon (producent van Friki-producten) heeft model gestaan voor het landelijk geldende plan van aanpak. Vanaf 1 april 1997 startte de Veterinaire Inspectie van het ministerie van VWS een project om na te gaan in hoeverre invulling wordt gegeven aan de maatregelen die door het bedrijfsleven worden genomen om het doel in het Plan van aanpak te realiseren.

De maatregelen die in het Plan van Aanpak staan beschreven, werden verplicht gesteld door middel van twee verordeningen van de PVE: de verordening 'Hygiënevoorschriften Pluimveehouderij 1997' en de verordening 'Hygiënevoorschriften Pluimveeverwerkende industrie 1997'. Dat betekende dat elke pluimveehouder in Nederland moet voldoen aan deze regels, ook biologische en ecologische pluimveehouders. Op naleving van deze regels wordt de pluimveehouderij gecontroleerd door de Gezondheidsdienst voor Dieren (GD), Centraal Laboratorium voor Onderzoek Diervoeders (CLO), Société Générale de Surveillance AgroControl (SGS), Controlebureau Pluimvee, Eieren en Eiproducten (CPE). De pluimveeverwerkende industrie wordt geïnspecteerd door Biochem en CPE. Als de pluimveehouders de regels van het Plan van Aanpak onvoldoende naleven, dan kunnen zij te maken krijgen met het Tuchtgerecht van de PVE. De kamer voor de primaire sector kan een pluimveehouder (voorwaardelijke) boetes opleggen, die in sommige gevallen kunnen oplopen tot tweeduizend gulden.

Volgens het Plan van Aanpak moet elke schakel van de kippenvleesketen een in- en uitgangscontrole uitvoeren waarbij wordt onderzocht of een koppel is besmet met *Campylobacter*. In de eerste fase van het plan werd twee maal per jaar van een groep pluimvee in of van één stal bij elke pluimveehouderij via mestonderzoek en bij de pluimveeslachterij via blindedarmmest en nekvelen monsters genomen om de status van *Campylobacter* te bepalen. Zodra duidelijk is geworden welke maatregelen door de pluimveehouder kunnen worden uitgevoerd om de besmetting met *Campylobacter* te voorkomen, zal de tweede fase worden ingezet. Daarin wordt dan iedere groep pluimvee in of van één stal in iedere ronde op *Campylobacter* geanalyseerd. De slachterijen verzamelen alle gegevens die vanaf de broederij beschikbaar komen en rapporteren hierover aan de PVE.

---

<sup>3</sup> De grens van 15% is bepaald aan de hand van toenmalige actuele besmettingspercentages. Deze percentages zijn geschat door een werkgroep van deskundigen. Volgens het Stappenplan Salmonella Pluimveehouderij (1997) zijn de gegevens over de besmetting van pluimvee met *Campylobacter* evenals die van *Salmonella* fragmentarisch. Op basis van beschikbare onderzoeken van het ID-Lelystad en RIVM schatte de werkgroep dat meer dan de helft van de koppels vleeskuikens besmet is met *Campylobacter*. In overleg tussen het ministerie van VWS en de PVE is gesteld dat dat percentage moet worden teruggebracht tot de helft of eenderde ervan. Op deze manier kwam men tot die grens van 15%.

In november 1999 bleek dat de doelstelling van het Plan van Aanpak dat minder dan 15% van de koppels vleeskuikens besmet zal zijn met *Campylobacter*, niet werd gehaald. Uit het mestonderzoek op de vleeskuikenbedrijven volgde dat 12% van de koppels vleeskuikens met *Campylobacter* besmet is. En het onderzoek van nekvelen op *Campylobacter* liet een besmettingspercentage van 42% koppels pluimvee zien. Een conclusie was dat extra onderzoek naar *Campylobacter* nodig is om maatregelen voor te kunnen schrijven die besmetting voorkomen. Met de sector is vervolgens afgesproken dat zij in juni 2000 met een plan zouden komen waarin staat hoe zij een verdere reductie van de besmetting met *Campylobacter* in kippenvlees alsnog denken te kunnen realiseren (Keuringsdienst van Waren 2000). Het nieuwe aangescherpte plan draagt de titel 'Actieplan Salmonella en *Campylobacter* pluimveevlees 2000+' (Anonymus 2001a). In tegenstelling tot Salmonella, is voor *Campylobacter* geen nieuwe doelstelling geformuleerd.

Begin 2001 bleek uit onderzoek van de KvW dat het percentage monsters van kippenproducten in de detailhandel dat in 2000 was besmet met *Campylobacter* 30,5% bedroeg. Dit is een stijging ten opzichte van het percentage van 1999 (zie ook Hoofdstuk 4.1). De gemeten waarden worden gebruikt als effectmeting voor het Plan van Aanpak. De ingezette daling van het percentage monsters besmet met Salmonella en/of *Campylobacter* in de jaren 1996 tot 1999 is hiermee tot stilstand gekomen. Op nadrukkelijk advies van de KvW hebben de PVE de hygiënenormen van boerderij tot en met slachthuis verscherpt. Als conclusie stelde de KvW dat het noodzakelijk is dat de door de PVE aangescherpte maatregelen dwingender moeten worden nageleefd om het besmettingspercentage verder te verlagen.

#### **6.1.4 Aanvullend communicatief beleid**

##### ***Hygiëncode voor de privé-huishouding***

Een onjuiste wijze van bewaren en bereiden van maaltijden door de consument in de huishoudelijke keuken speelt nog steeds een rol van betekenis bij het ontstaan van voedselinfecties. Daar komt bij dat de consument er vaak ten onrechte van uitgaat dat alle voedingsmiddelen die worden aangeboden, veilig zijn. Een belangrijke taak van de overheid en voorlichtingsorganisaties, zoals het Voedingscentrum en consumentenorganisaties zoals de Consumentenbond, is om via onderwijs en consumentenvoorlichting het belang van het hygiënisch bereiden van en omgaan met voedsel te benadrukken, zodat het publiek zich bewust wordt van de eigen verantwoordelijkheid. Daarom is door de KvW en het Voedingscentrum in samenwerking met onder andere het ministerie van VWS, de Consumentenbond en het bedrijfsleven een 'Hygiëncode voor de privé-huishouding' ontwikkeld. Deze code is mede gericht op hygiëne bij de bereiding van maaltijden in de privé-sfeer (De Vries-Pels 2001).

##### ***Hygiëncode voor de voedingsverzorging in instellingen in de gezondheidszorg en de ouderenzorg***

Ook bij de bedrijfsmatige bereiding van maaltijden zoals in de horeca, in de cateringsbranche en in instellingskeukens, kunnen fouten worden gemaakt die leiden tot voedselinfecties. Vooral als het gaat om maaltijdbereiding voor groepen personen met een relatief lage weerstand (bijvoorbeeld in een verpleeghuis) kunnen de gevolgen ernstig zijn (Gezondheidsraad 2000). Voor de bedrijfsmatige bereiding van maaltijden zijn door beroepsgroepen hygiëncodes opgesteld die door de overheid in plaats van HACCP-evaluaties worden

erkend. Dat betekent dat elke instelling in de gezondheidszorg in Nederland de veiligheid van de maaltijden moet kunnen waarborgen.

Het Voedingscentrum heeft samen met andere betrokkenen speciaal voor instellingen in de gezondheids- en ouderenzorg een ‘Hygiënecode voor de voedingsverzorging in instellingen in de gezondheidszorg en de ouderenzorg’ ontwikkeld om de veiligheid van maaltijden voor de consument te waarborgen. Deze hygiënecode is geheel gebaseerd op HACCP en is een hulpmiddel om aan de nieuwe wettelijke verplichting (Warenwetregeling Hygiëne van levensmiddelen) te voldoen en daarmee de veiligheid van voedsel te beheersen zodat er geen gezondheidsrisico voor de consument ontstaat. De KvW gebruikt de hygiënecode als basis voor de controle en het toezicht. In de hygiënecode voor de voedingsverzorging in instellingen zijn alle deelprocessen geanalyseerd op risico’s voor de veiligheid van de voedselverstreking. Dit betreft onder andere bestellen, ontvangst van goederen, opslag, bereiding, serveren, transport en afwas. Kortom, al die fases van de voedingsverzorging waarin besmetting of vervuiling kan optreden. Voor de risicovolle punten, de zogeheten Critical Control Points (CCP’s), zijn beheersmaatregelen aangegeven om het besmettingsgevaar zoveel mogelijk of helemaal te voorkomen. De code beperkt zich niet tot de centrale keuken, maar is ook van toepassing op het serveren, bewaren en bereiden op de afdeling, activiteitenbegeleiding, restaurant of woonunit<sup>4</sup>.

#### ***Hygiëneplan voor de voedingsverzorging in woonvormen en bij uitbrengmaaltijden***

Afgeleid van de ‘Hygiënecode voor de voedingsverzorging in instellingen’ is het ‘Hygiëneplan voor de voedingsverzorging in woonvormen en bij uitbrengmaaltijden’ vastgesteld. Dit plan bevat instructies en checklijsten voor de voedingsverzorging in kleine wooneenheden, kinderopvang, activiteitenbegeleiding, dak- en thuislozenopvang, internaten, zelfstandig wonende gehandicapten en stichtingen Welzijn Ouderen.

## **6.2 Europees beleid**

### **6.2.1 Wet- en regelgeving**

Momenteel zet de Europese Commissie een aantal wettelijke instrumenten in voor de bestrijding van zoönosen. Allereerst is er de Richtlijn 92/117/EEG van 17 december 1992, gewijzigd met Richtlijn 97/22/EG, die gaat over maatregelen voor de bescherming van mensen tegen bepaalde zoönosen en bepaalde zoönosenverwekkers bij dieren en in producten van dierlijke oorsprong om door voedsel overgedragen infecties en vergiftigingen te voorkomen. Later is de Richtlijn 92/117/EEG opnieuw gewijzigd bij Richtlijn 1999/72/EG. Richtlijn 92/117/EEG heeft als doelstelling het instellen van een betrouwbaar rapportagesysteem met betrekking tot het voorkomen van zoönosen in het algemeen, het treffen van de nodige regelingen op het gebied van bewaking, bestrijding en uitroeiing van een aantal types van Salmonella bij fokpluimvee, en het uitwerken van bestrijdingsmaatregelen voor andere zoönosenverwekkers dan Salmonella.

Daarnaast wil de commissie door middel van een gecoördineerde multidisciplinaire aanpak met bestrijdingsmaatregelen in alle stadia van de voedselketen het aantal gevallen van zoönosen en het voorkomen van zoönosenverwekkers verlagen en zodoende de overdracht van besmetting via voedsel voorkomen. Daarvoor zet de commissie de volgende regelgeving

---

<sup>4</sup> [www.voedingscentrum.nl](http://www.voedingscentrum.nl) (geraadpleegd op vrijdag 26 oktober 2001).

in (zie Tabel 6.1). Zo hebben de Richtlijnen 90/667/EEG en 92/118/EEG en de bijbehorende beschikkingen betrekking op de controle van zoönosenverwekkers bij de verwerking van dierlijke afval en de productie van diervoeders. De bepalingen betreffen stoffen waarin ingrediënten van dierlijke oorsprong zijn verwerkt. Maar de commissie wil dat deze regelgeving wordt herzien, omdat deze regelgeving alleen gaat om diervoeders waarin ingrediënten van plantaardige oorsprong zijn verwerkt en nog geen voorschriften bevat betreffende zoönosenverwekkers.

Ten aanzien van de primaire productiebedrijven in de landbouw zijn voorschriften betreffende de controle op bepaalde zoönosen vastgelegd in een aantal richtlijnen. Deze richtlijnen (bijvoorbeeld 64/432/EEG) hebben betrekking op veterinaire-rechtelijke voorschriften voor het handelsverkeer van levende dieren. Enkele hygiënerichtlijnen (bijvoorbeeld 92/46/EEG inzake melkveebeslag) bevatten voorschriften voor de bestrijding van zoönosen op het primaire productiebedrijf.

Ten aanzien van de vervaardiging en de distributie van levensmiddelen van dierlijke oorsprong zijn maatregelen ten aanzien van de bestrijding van zoönosenverwekkers opgenomen in hygiënerichtlijnen. Deze voorschriften omvatten zowel specifieke (keuringen van dieren in slachthuizen) als algemene (hygiëne bij de bouw en de exploitatie van levensmiddelenbedrijven) voorschriften en minimumeisen bij de productie en temperaturen tijdens opslag en vervoer. Ten aanzien van de consument valt de bestrijding van zoönosen in grote mate buiten de Europese regelgeving.

*Tabel 6.1. Bestaande EU-richtlijnen ten aanzien van zoönosen/zoönosenverwekkers.*

| EU-richtlijn                                                       | Inhoud                                                                                                                                                          | Object in pluimveevleesketen                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92/117/EEG<br>90/667/EEG,<br>92/118/EEG<br>64/432/EEG<br>92/46/EEG | controle- en rapportagesysteem voor zoönosen<br>controle van zoönosenverwekkers<br><br>controle op zoönosen<br>bestrijding van zoönosen door hygiënemaatregelen | gehele pluimveevleesketen<br>pluimveevoederproducenten en<br>destructiebedrijven<br>handel van levend pluimvee<br>pluimveehouderijen |
| Hygiënerichtlijnen                                                 | bestrijding van zoönosenverwekkers door<br>onder andere keuringen                                                                                               | pluimveeslachterijen en<br>levensmiddelenbedrijven                                                                                   |

## 6.2.2 Witboek over voedselveiligheid

Mede door de BSE- en dioxinecrisis is op Europees niveau de belangstelling voor voedselveiligheid sterk toegenomen. In januari 2000 heeft de Europese Commissie haar Witboek over voedselveiligheid gepresenteerd. In dat Witboek doet de commissie voorstellen om het voedselveiligheidsbeleid te herzien. De commissie wil het beleid vooral steunen op de volgende uitgangspunten (Anonymus 2000a):

- een hoog niveau van volksgezondheid en consumentenbescherming;
- integrale ketenbenadering ('van boer tot bord');
- primaire verantwoordelijkheid van de producent voor de veiligheid van producten;
- traceerbaarheid van voedingsmiddelen en diervoeder; en
- de principes van risicoanalyse.

Een van de hoofdelementen van het Witboek zijn de voorstellen voor ruim tachtig maatregelen om de huidige Europese wetgeving op het gebied van voedselveiligheid te verbeteren en de samenhang tussen de vele wetten te vergroten. Volgens het Witboek (Anonymus 2000a) moeten de wetgevingsmaatregelen in 2001 en 2002 tot stand komen. De volgende maatregelen hebben betrekking op *Campylobacter* (zie Tabel 6.2):

1. De Europese Commissie wil op het gebied van hygiëne de horizontale en verticale richtlijnen betreffende hygiëne van levensmiddelen van dierlijke (en plantaardige) oorsprong herzien. Tevens wil de commissie de verantwoordelijkheid van levensmiddelenbedrijven vaststellen en een systematische toepassing van de beginselen van HACCP invoeren. En de commissie wil bereiken dat hygiënevoorschriften op alle niveaus van de voedselketen (waaronder de primaire productie) worden toegepast.
2. De Europese Commissie geeft aan dat de uitvoering van richtlijn 92/117/EEG problemen opleverde doordat niet alle lidstaten de bij de zoönosenrichtlijn ingevoerde regeling volledig ten uitvoer konden leggen en dat de ontwikkelingen in zoönosen verre van bevredigend zijn. Zo is het aantal infecties bij mensen door ziekteverwekkers zoals *Salmonella* nog altijd hoog. Verder steken nieuwe ziekteverwekkers zoals *Campylobacter* de kop op. Deels hebben deze ontwikkelingen te maken met betere diagnostische methoden en meldsystemen. Dit zijn redenen voor de commissie om de richtlijn 92/117/EEG te herzien. De Europese Commissie wil dat er strikte, effectieve maatregelen komen om de toenemende bedreiging van voedselinfecties voor de volksgezondheid te beheersen. De commissie wil het controle- en rapportagesysteem voor zoönosen wijzigen (herziening van de huidige richtlijn 92/117/EEG) en het voorkomen van gespecificeerde zoönosen (onder andere *Salmonella*, *Campylobacter*, *E. coli* en *Listeria*) tegengaan. In haar plan concludeert de commissie dat er fundamentele veranderingen nodig zijn in het monitoren en bestrijden van zoönosen. Doel van de herziening van richtlijn 92/117/EEG is te komen tot een geheel van hygiënevoorschriften die van toepassing zijn voor de gehele voedselketen, zowel van dierlijke als van plantaardige oorsprong. Een van de belangrijkste doelstellingen van deze nieuwe regelgeving wordt het voorkomen van voedselinfecties. Daarbij zal de nadruk worden gelegd op de verantwoordelijkheid van de voedselproducenten.
3. De commissie wil tevens dat er een besluit of beschikking wordt ontwikkeld op het gebied van zoönosen betreffende controleprogramma's op zoönosenverwekkers in producten van dierlijke oorsprong die naar de lidstaten worden uitgevoerd. Het doel is om afdoende controlemaatregelen voor zoönosenverwekkers in de lidstaten te kunnen waarborgen en te garanderen dat producten uit derde landen op dezelfde manier als producten uit de Europese Gemeenschap worden gecontroleerd.
4. Op het terrein van de diergezondheid wil de commissie de bestaande normen betreffende diergezondheid voor producten van dierlijke oorsprong herzien.
5. De commissie wil op het terrein van hygiëne microbiologische normen voor bepaalde levensmiddelen opstellen om de grenswaarden voor ongewenste micro-organismen in levensmiddelen na een risicobeoordeling te kunnen vaststellen.

Op 12 april 2000 heeft het Wetenschappelijk Comité voor veterinaire maatregelen inzake volksgezondheid (Anonymous 2000) haar opvatting bekendgemaakt over voedselinfecties

door zoönosen. In haar rapport geeft het Comité enkele aanbevelingen voor risicobeheersing van *Campylobacter*.

Ten aanzien van de primaire landbouwproductie wil de Europese Commissie alle lidstaten verplichten om toezicht te houden op de toepassing van goede veehouderijpraktijken (GVP) bij het houden van dieren. Dat betekent dat elke (pluim)veehouder verplicht is de nodige preventieve maatregelen tegen zoönosen toe te passen.

In september 1998 is de Beschikking 2119/98/EG vastgesteld. Hiermee wordt bepaald dat een netwerk voor epidemiologische surveillance en beheersing van overdraagbare ziekten in de EG wordt opgericht. Dat houdt in dat de Europese Commissie samenwerking tussen voor volksgezondheid bevoegde autoriteiten van de lidstaten moet stimuleren. Met de Beschikking 2000/96/EG van 22 december 1999 heeft de Commissie besloten tot het realiseren van een systeem voor vroegtijdige waarschuwing gericht op de surveillance, preventie en beheersing van overdraagbare ziekten in de EG. Deze beschikking bevat een lijst van door voedsel of water overgedragen zoönosen en andere zoönosen.

*Tabel 6.2. Witboek maatregelen gericht op Campylobacter.*

| Onderwerp          | Doelstelling                                                                                       | Instrument                            |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Hygiëne            | herziening hygiënerichtlijnen van levensmiddelen                                                   | nog niet bekend                       |
|                    | van dierlijke oorsprong                                                                            |                                       |
|                    | toepassing van HACCP-beginselen                                                                    | nog niet bekend                       |
|                    | toepassing van hygiënevoorschriften                                                                | nog niet bekend                       |
| Zoönosen           | verbeteren controle- en rapportagesysteem voor zoönosen, tegengaan prevalentie bepaalde zoönosen   | via wijziging richtlijn 92/117/EEG    |
| Zoönosenverwekkers | waarborgen van controle op zoönosenverwekkers in pluimveevleesproducten binnen EU en van buiten EU | via een nieuwe beschikking of besluit |
| Diergezondheid     | nieuwe normen inzake diergezondheid voor pluimveevleesproducten                                    | via een nieuwe verordening            |
| Hygiëne            | normen voor ongewenste micro-organismen in bepaalde levensmiddelen na risicobeoordeling            | via een nieuwe beschikking of besluit |

In het nieuwe beleid van de EU, gericht op de bestrijding en preventie van zoönosen, moeten doelstellingen worden vastgelegd voor de controle van andere via voedsel overgedragen pathogenen. Daarbij moet de aandacht worden gericht op bacteriën als *Campylobacter* en *E. coli* zodra de nodige wetenschappelijke basis voor die controles beschikbaar is. Belangrijke doelstellingen van dat nieuwe beleid zijn: (i) een systeem voor de bewaking van zoönosen, (ii) maatregelen op grond van het beginsel ‘van boer tot bord’ door het produceren van veilig voedsel afkomstig van gezonde dieren, en (iii) garanties voor een betere veiligheid van de consument door nationale programma’s waarmee ziekteverwekkers worden teruggedrongen. De Europese Commissie stelt dat de middelen om deze doelstellingen te bereiken, en vooral de programma’s om de ziekteverwekkers terug te dringen, moeten worden ontwikkeld aan de hand van wetenschappelijk onderbouwde risico-evaluaties. Als voor bepaalde zoönosen of zoönosenverwekkers nog geen risico-evaluatie is opgesteld, moeten er toch maatregelen worden genomen. De Commissie wil de maatregelen die worden genomen in elke lidstaat, blijven volgen. Dat betekent dat elke lidstaat nationale programma’s moet indienen bij de

Commissie waarin zij aangeven hoe ze de vastgestelde doelstellingen denken te kunnen bereiken.

### **6.3 Internationale richtlijnen en normen**

Binnen de intergouvernementele organisatie Codex Alimentarius houdt het Codex Comité voor Voedselhygiëne (CCFH) zich bezig met algemene hygiëneprincipes voor de productie en verwerking van levensmiddelen en product(groep)-specifieke hygiëne codes, zoals voor verse groenten, fruit, en melk en melkproducten. De laatste jaren heeft het CCFH gewerkt aan een protocol voor microbiologische risicobeoordeling en meer recent in het verlengde daarvan voor risicobeheersing. Op het gebied van Campylobacter in pluimvee zijn binnen de Codex Alimentarius Commission geen normen vastgesteld.

Naar aanleiding van vragen van de CCFH over de risicobeheersing van onder meer Campylobacter in kippenvlees, heeft een ad hoc FAO/WHO-expertgroep in 2001 geadviseerd dat er richtlijnen moeten worden ontwikkeld voor het verzamelen van gegevens om te zorgen dat de kwaliteit van de verzamelde gegevens voor het gebruik in risicobeoordeling zodanig is dat deze kunnen worden vergeleken tussen landen onderling (zie Hoofdstuk 5.2). Binnen de CCFH streeft de Nederlandse delegatie naar een zo snel mogelijke verdere uitwerking van de uitgangspunten en ontwerprichtlijnen voor de wijze waarop moet worden omgegaan met microbiologische risico's. Daarbij gaat het om aspecten als het 'appropriate level of protection', voedselveiligheidsdoelstellingen en het voorzorgbeginsel (Bont 2001). Vervolgens heeft de CCFH in oktober 2001 besloten om risicobeheersingsstrategieën voor Campylobacter in pluimvee te ontwikkelen. Een stuurgroep onder leiding van Nederlandse risicomangers met steun van wetenschappers zal een discussienotitie ontwikkelen met betrekking tot de risicobeheersing.

### **6.4 Risicoperceptie van consumenten**

In de literatuur zijn geen onderzoeken aangetroffen naar de opvattingen van consumenten in Nederland over risico's van de besmetting van kippenvlees met Campylobacter. Om toch een idee te geven over de wijze waarop consumenten kijken naar de risico's van bacteriën in voedsel, is gebruik gemaakt van onderzoek naar consumentenopvattingen over Salmonella en kip. Daarbij is ook gekeken naar onderzoek naar opvattingen van consumenten buiten Nederland.

Onderzoeken naar de perceptie van consumenten over risico's voor de voedselveiligheid laten zien dat er voldoende consumenten zijn die zich zorgen maken over de veiligheid van kip-penvleesproducten. In de VS staat de angst voor bacteriële besmetting via voedsel al jaren hoog op de lijst van consumentenzorgen. In Groot-Brittannië zijn consumenten vooral bang om ziek te worden of dood te gaan aan salmonella in eieren en kip, waarbij die angst vooral speelt bij buitenshuis eten. In Nederland maken consumenten zich zorgen dat ze ziek worden door de aanwezigheid van bacteriën in kip. Maar uit het feitelijk koopgedrag van consumenten in Nederland blijkt weinig van de in onderzoek geuite zorgen. Verder blijkt geen onderzoek bekend te zijn naar de opvattingen van consumenten over Campylobacter. Daarom is het wenselijk dat meer onderzoek wordt verricht naar de percepties en gedragingen van consumenten over risico's voor voedselveiligheid in het algemeen en van Campylobacter in het bijzonder.

### 6.4.1 Percepties van consumenten in buitenland

Volgens Van der Laan (1999) blijkt uit onderzoeken naar 'consumer concerns' in de VS dat voedselveiligheid, en in het bijzonder de angst voor bacteriële besmetting via voedsel, altijd vrij hoog op de lijst van consumentenzorgen staat. Berichten in de media over ziekte-explosies als gevolg van besmetting met *Salmonella*, *E. coli* O157:H7 en Hepatitis-A virus hebben veel onrust veroorzaakt tussen 1992 en 1998 in de VS. Uit onderzoeken blijkt dat dit ook in 1998 nog steeds één van de belangrijkste kwesties was.

In de zomer van 1997 is in Groot-Brittannië een onderzoek verricht naar de opvattingen van 130 personen over vijf voedselgevaaren: BSE, genetisch gemanipuleerd voedsel, vetrijke diëten, residuen van bestrijdingsmiddelen in voedsel en *Salmonella*. Uit het onderzoek bleek dat gezondheid en het risico om te overlijden de belangrijkste zorgen zijn die werden geassocieerd met *Salmonella*. De respondenten beschouwden eieren en kip als voornaamste risicovolle voedselproducten. De respondenten waren zich bewust van de waarschuwingen en adviezen over het bereiden, bewaren en ontdooien en vonden het veilig als zij voor zichzelf kookten. Maar ze maakten zich wel zorgen als zij buitenshuis aten. Verder noemden de geïnterviewden de effecten van de overdrijving (aandacht) door de media van de risico's van met *Salmonella* besmet voedsel als een opvallend kenmerk (Miles and Frewer 2001).

Eurobarometer 49 (Anonymous 1998a) presenteert de publieke opinie in Europa in de zomer van 1998 over het vertrouwen in twaalf soorten voedselproducten: brood en banket, kaas, vers fruit, verse melk, verse groenten, eieren, verse vis, vers vlees, diepgevroren voedsel, ingeblikt voedsel, andere voorverpakte voedselproducten en voorgekookte maaltijden. De resultaten van het opinieonderzoek laten zien dat 60% van de Europeanen verse vleesproducten (kip, varkensvlees, rundvlees en dergelijke) veilig acht en 34% onveilig. Wel moet daarbij worden opgemerkt dat er duidelijke verschillen tussen de Europese lidstaten onderling zijn ten aanzien van de 12 voedselproducten. Gemiddeld beschouwen 8 op de 10 mensen in de landen Zweden, Nederland, Groot-Brittannië en Finland de 12 voedselproducten als veilig. In Griekenland, Duitsland en Portugal achten 6 op de 10 mensen de producten veilig (Anonymous 1998a).

### 6.4.2 Percepties van consumenten in Nederland

Verhoeven (2000) heeft onderzoek verricht naar de perceptie van consumenten over de veiligheid van het voedsel en de factoren die daarop van invloed zijn. Daarvoor is een literatuurstudie verricht en een enquête uitgevoerd, waarin consumenten is gevraagd naar hun zorgen over voedselproducten. Het bleek dat er een aantal productgroepen zijn waar consumenten zich meer zorgen over maken en een aantal productgroepen waar men zich minder tot geen zorgen over maakt. De zorgen bestaan vooral bij productgroepen als gemaksvoeding zoals kant-en-klaar maaltijden, vlees(waren), genetisch gemanipuleerde voedingsmiddelen, kip en eieren. Toch was nog minstens 50% van de respondenten van mening dat zij zich weinig tot geen zorgen hoeven te maken over deze productgroepen. Bij de productgroep kip maakte men zich zorgen over de aanwezigheid van bacteriën (52%) en hormonen (48%) met als aanvulling de zorg om ziek te worden door het consumeren van kip (22%). Slechts 43 van de 427 respondenten (10%) eten geen kip, maar het is niet bekend of dit verband houdt met de zorg om de veiligheid van consumptie van kip.

Naar aanleiding van de dioxinecrisis in 1999 is door het NIPO een onderzoek verricht naar de opvattingen van consumenten over de kwaliteit van voedsel (Berenschot 1999). Het opinie-onderzoek is uitgevoerd in augustus 1999, vlak na het uitbreken van de dioxinecrisis in België. Uit het onderzoek onder 1000 huishoudens in Nederland blijkt dat driekwart van de Nederlanders ervan uitgaat dat alle voedingsmiddelen in Nederland betrouwbaar en veilig zijn. De belangrijkste voedingsmiddelen die worden genoemd door degenen die geen vertrouwen hebben in de voedingsmiddelen, zijn vlees, kip en kant-en-klaar maaltijden /sauzen. Verder blijkt dat 60% bereid is om extra voor hun eten te betalen wanneer dat veilig wordt gemaakt. Op de vraag wie verantwoordelijk is voor de veiligheid van voedingsmiddelen, geeft 97% van de ondervraagde consumenten aan dat de voedselproducent verantwoordelijk is. 81% is van mening dat de overheid verantwoordelijk is. Daarnaast geven 55% en 52% van de consumenten aan dat respectievelijk de consument zelf en de wetenschap verantwoordelijk is voor de voedselveiligheid.

### **6.4.3 Opvattingen van experts als proxy voor consumenten**

In haar rapport 'Van zaadje tot karbonaadje' stelt het Rathenau Instituut (Anonymus 2001c) dat er geen betrouwbare kennis is over het oordeel en gedrag van burgers ten aanzien van voedselveiligheid. Volgens het rapport stellen experts (wetenschappelijke betrokkenen, veterinaire toezichthouders, beleidsmakers, vertegenwoordigers uit de veehouderijsector en handel) dat consumenten zonder meer veilig voedsel willen, maar dat consumenten tegelijkertijd onzorgvuldig omgaan met dierlijke producten in de keuken. Experts verwachten vaak dat de consument niet (meer) bereid is een eigen verantwoordelijkheid te nemen als het gaat om het verminderen van de kans op voedselinfecties. Maar dat beeld is echter weinig onderbouwd. Experts kiezen daarom snel voor een technische benadering van het zoveel mogelijk voorkomen van Salmonella-besmetting tijdens de productie. Uit het publieksonderzoek in het kader van het programma 'Afwegingen rond de veehouderij' en uit het koopgedrag van consumenten blijkt weinig van paniek bij de Nederlandse bevolking rond bijvoorbeeld het gevaar van de gekkekoelziekte. Volgens het Rathenau Instituut schrikken burgers misschien niet van een gebruiksaanwijzing of waarschuwingssticker voor Salmonella en Campylobacter op dierlijke producten zoals sommigen menen. Wellicht nemen mensen wel wat meer risico's op Salmonella en Campylobacter voor lief, wanneer zij biologische productie een warm hart toedragen. Volgens het Rathenau Instituut weten we hier echter nauwelijks iets van en is daarom onderzoek naar percepties en gedrag van consumenten dringend gewenst, zodat het hele spectrum van de problemen tot potentiële oplossingsrichtingen in kaart kunnen worden gebracht (Anonymus 2001c). Dit geschiedt onder andere via het stimuleringsprogramma Veilige Voeding van NWO.

## **6.5 Opvattingen over interventie maatregelen**

In de literatuur zijn geen onderzoeken aangetroffen naar de opvattingen van consumenten (in Nederland) over maatregelen waarmee Campylobacter kan worden bestreden. Om toch een idee te geven over hoe consumenten denken over interventie maatregelen tegen Campylobacter, is gebruik gemaakt van resultaten van onderzoek in de VS en Canada. Voor de opvattingen van ketenpartijen is in 2001 een aantal stakeholders in en rond de pluimveevleesketen in Nederland geïnterviewd. Uit deze interviews zijn meningen opgemaakt over interventie maat-

regelen ter bestrijding van *Campylobacter* in pluimvee(vlees), waarbij de volgende maatregelen werden genoemd:

- maatregelen bij de houderij;
- vernietigen van besmette koppels;
- sneltest vóór het slachten;
- logistiek slachten;
- behandelen van kippenvlees (decontaminatie, doorstralen, invriezen);
- verbod op handel bij besmetting;
- waarschuwingssticker / etikettering (van besmet vlees);
- voorlichting;
- prijsdifferentiatie;
- monitoring;
- HACCP;
- tracking en tracing; en
- importcontroles.

De inhoud van de interviews en een met de stakeholders georganiseerde discussiemiddag zal door het LEI apart gerapporteerd worden.

### **6.5.1 Opvattingen van consumenten**

In Nederland is geen onderzoek verricht naar de opvattingen van consumenten/burgers over de maatregelen waarmee besmettingen zoals *Campylobacter* kunnen worden bestreden.

Alleen onderzoek in de VS laat zien dat doorstraling van voedsel door steeds meer consumenten wordt geaccepteerd. In Nederland is de Consumentenbond geen voorstander van decontaminatie en doorstralen van voedsel. Door het ontbreken van actuele inzichten in de opvattingen van consumenten, is het gewenst dat onderzoek wordt verricht onder consumenten/burgers in Nederland naar hun opvattingen over diverse interventie maatregelen (zoals doorstraling en decontaminatie) om *Campylobacter*-besmettingen te voorkomen en bestrijden.

Een relevant onderzoek naar de opvattingen van consumenten in de VS over doorstraling en voedselveiligheid is verricht in 1992 (Caswell 1997). Voor het onderzoek is een consumentenpanel van 500 huishoudens gebruikt. De respons was 236 (47%). Een lijst van zeven onderwerpen (residuen van bestrijdingsmiddelen in voedsel, residuen van dierlijke geneesmiddelen, groeihormonen, voedingsadditieven, bacteriën, doorstraling en natuurlijke toxinen) waarover consumenten zich zorgen kunnen maken, is voorgelegd om te bepalen wat de relatieve risicoperceptie van consumenten is over een aantal problemen van voedselveiligheid. Antwoorden konden worden gegeven op een schaal van 'geen probleem' tot 'extreem ernstig probleem'. Uit het onderzoek bleek dat een derde van de ondervraagde consumenten doorstraling van voedsel niet als een echt probleem ziet, maar dat tweederde dat wel als een probleem ziet. Verder bleek dat consumenten ernstig bezorgd zijn over een aantal aspecten van doorstraling. Veel consumenten zijn bezorgd over het mogelijke gevaar voor het milieu en de veiligheid van personeel ten gevolge van het doorstralen van voedsel dan over het mogelijke gevaar voor de gezondheid van mensen. De verklaring hiervoor kan worden gevonden in de neiging die consumenten hebben om doorstraling in verband te brengen met nucleaire industrie. Het noemen van doorstralingstechnieken brengt mensen misschien tot gedachten over nucleaire ongelukken en nucleaire afvalproblematiek. Verder liet het

onderzoek zien dat consumenten beseffen dat er een noodzaak is voor doorstraling van bepaalde levensmiddelen. Ongeveer 57% van de respondenten beseft dat de doorstraling van kippenvlees erg noodzakelijk is. Veel consumenten zien doorstraling als noodzaak voor vleesproducten, met name in vergelijking met fruit en groenten. Ironisch genoeg aarzelde de kippenvleessector in de VS om doorstralingstechnieken toe te passen, terwijl de groenten- en fruitsector verder gaat met doorstraling ondanks tegenstand van consumentenactivisten. Ten aanzien van maatregelen kan in 1998 worden geconstateerd dat de angst voor bestraling van voedsel kleiner wordt en nauwelijks invloed heeft op het koopgedrag van consumenten in de VS. In verschillende onderzoeken antwoordt meer dan 80% van de consumenten positief op de vraag of men bereid is voedsel te kopen dat is bestraald om schadelijke bacteriën te bestrijden. Het grootste deel van de ondervraagden (73%) vindt het wel belangrijk dat dit voedsel als zodanig wordt gelabeld (Van der Laan 1999).

Uit een ander onderzoek, uitgevoerd onder 1.008 volwassenen in de Verenigde Staten in 2000, blijkt dat meer dan de helft (52%) van de ondervraagden van mening is dat de overheid doorstraling moet gebruiken voor veiliger voedsel. Bij een soortgelijk onderzoek vorig jaar gaf slechts 11% van de ondervraagden aan dat ze doorstraald voedsel zouden kopen (Anonymus 2001g).

In 2000 is een onderzoek verricht onder de Canadese burgers naar hun zorgen over gezondheid. Burgers werden gevraagd om de belangrijkste bedreigingen voor de gezondheid te noemen en er een prioritering aan te geven. Uit de enquête blijkt dat Canadezen roken als belangrijkste bedreiging zien voor de volksgezondheid. Roken blijkt ook al in 1992 nummer één van de top tien te zijn geweest. Maar nieuw op de lijst zijn voedselbereiding en het doorstralen van voedsel (respectievelijk op plaats 9 en 10 van de top tien). De resultaten zijn interessant vanwege de waardering van activiteiten die te maken hebben met voedsel (veiligheid) zoals het doorstralen van voedsel en het niet hygiënisch bereiden van voedsel ten opzichte van andere bedreigingen (Anonymus 2001c).

### **6.5.2 Opvattingen van ketenpartijen**

In dit hoofdstuk worden de opvattingen van partijen in de pluimveevleesketen behandeld. Deze opvattingen zijn afkomstig uit interviews die met de vertegenwoordigers van deze partijen zijn afgenomen in 2001.

#### ***Maatregelen bij de houderij***

De Consumentenbond is voorstander van het nemen van maatregelen bij het houden van vleeskuikens.

#### ***Logistiek slachten***

Volgens het Centraal Bureau Levensmiddelenhandel (CBL) zijn de mogelijkheden om de besmetting met *Campylobacter* te bestrijden groter in de schakels ‘stroomopwaarts’ dan in de schakels aan het einde van de keten. Zo zou volgens het CBL in de slachterijen het logistiek slachten (dat wil zeggen voorafgaand aan de slachtfase besmette en onbesmette koppels van elkaar scheiden) kunnen worden toegepast wanneer een pluimveekoppel is besmet. Volgens het CBL wordt er momenteel in Nederland niet logistiek geslacht op *Campylobacter* omdat niet volledig wordt gemonitord op *Campylobacter*. Het is dus niet altijd vast te stellen of een koppel is besmet. Op *Salmonella* wordt wel volledig gemonitord en is logistiek slachten zelfs verplicht.

Volgens het pluimveevleesverwerkende bedrijf Storteboom Groep zou op het moment dat een koppel moet worden geslacht een sneltest beschikbaar moeten zijn om te controleren op besmetting.

De Consumentenbond is voorstander van het testen van koppels op de aanwezigheid van *Campylobacter*. In Zweden worden koppels getest en als de koppels besmet zijn, worden deze koppels niet toegelaten in de voedselketen en komen ze niet in de supermarkten terecht. Een fundamentele oplossing voor de besmetting van kippenvlees met *Campylobacter* moet volgens de Consumentenbond echter worden gezocht vanuit de optiek van het maatschappelijk verantwoord ondernemen. Vanuit die optiek is volgens de bond het testen van koppels waarna de besmette koppels worden vernietigd geen wenselijke maatregel.

### ***Decontaminatie***

Bij decontaminatie gaat het om het behandelen van voedselproducten met bijvoorbeeld chloor of melkzuur. De Nederlandse Organisatie van Pluimveehouderijen (NOP) stelt dat decontaminatie niet alleen moet kunnen worden toegepast vanwege de hoeveelheid kippenvlees die wordt geproduceerd in Nederland, maar ook gezien het feit dat de hygiëne-maatregelen die in de afgelopen jaren zijn genomen niet wezenlijk hebben bijgedragen aan de terugdringing van de besmetting met *Campylobacter*. Maar volgens de NOP is decontaminatie niet bespreekbaar in Nederland.

Volgens de Nederlandse Pluimveevleesverwerkende Industrie (Nepluvi) moet het overheidsbeleid de toepassing van middelen (zogenaamde hulpstoffen) zoals decontaminatie toestaan onder andere aan het einde van de keten. Voorwaarde voor de Nepluvi is dat de definitieve plaats van decontaminatie in processen in de keten, moet zijn gebaseerd op wetenschappelijke analyse. Tevens mag het toepassen van decontaminatie niet tot gevolg hebben dat pluimveehouders zich daardoor minder inspannen om *Campylobacter* te bestrijden. De Nepluvi is voorstander van maatregelen aan het eind van de slachtlijn naast de huidige preventieve maatregelen van de overheid.

De Productschappen voor Vee, Vlees en Eieren (PVE) zijn ook van mening dat decontaminatie een effectiever maatregel is, omdat er momenteel wat betreft de bestrijdingsmaatregelen van *Campylobacter* niet veel alternatieven zijn.

De Consumentenbond is geen voorstander van decontaminatie en doorstraling omdat aan deze methoden ook risico's zijn verbonden.

### ***Doorstralen***

Doorstralen is volgens de Nepluvi wel technisch uitvoerbaar maar niet maatschappelijk aanvaardbaar: consumenten willen geen doorstraald voedsel. Volgens de Nepluvi komt dat omdat consumenten beslissen op emotie en niet op ratio. Hoewel Nepluvi voorstander is van het verhogen van de kennis bij consumenten over doorstralen, beschouwt zij dat als onbegonnen werk omdat zij ervan uitgaat dat emotie toch blijft overheersen bij consumenten.

De Consumentenbond is geen voorstander van doorstraling omdat aan deze methoden ook risico's zijn verbonden. Uit onderzoek, gedaan in het verleden, blijkt dat doorstraling gevoelig ligt bij consumenten in Nederland. Consumenten in Europa willen dat voedingsmiddelen zo weinig mogelijk worden 'behandeld'. Consumenten in de VS zijn daar minder gevoelig voor. Maar volgens de Consumentenbond heeft het bedrijfsleven (de pluimveevleessector) zelf ook moeite met doorstralen. Uit angst voor verlies van marktaandeel passen ze het ook niet toe.

***Waarschuingssticker op pluimveevleesproducten***

Platform Biologica, de belangenorganisatie voor de biologische pluimveevleessector, heeft weinig vertrouwen in de via het Warenwetbesluit ingestelde verplichte waarschuingssticker voor pluimveevleesproducten. Ook de Koninklijke Nederlandse Slagersbond (KNS) plaatst vraagtekens bij de effectiviteit van de waarschuingsstickers. De KNS denkt dat consumenten de indruk krijgen dat door de sticker de kwaliteit van het vlees minder is dan een aantal jaren geleden toen een dergelijke sticker niet zat op pluimveevleesproducten. Het CBL is tegenstander van een waarschuingsadvies in de vorm van een ‘doodskop’. Het CBL is eerder voorstander van het geven van een soort handleiding aan de consument waarin staat op welke wijze consumenten vleesproducten moeten bereiden. Een bereidingsadvies is volgens het CBL effectiever dan een waarschuingssticker. Het CBL stelt echter wel nadrukkelijk dat de waarschuingssticker die is ingevoerd via een Warenwetbesluit, geen vrijbrief mag zijn voor de pluimveesector en voedselverwerkende industrie om te stoppen met het bestrijden van de besmetting met *Campylobacter*.

***Voorlichting***

Herhaalde voorlichting aan slagers heeft in het verleden bijgedragen aan het verhogen van het bewustzijn over hygiëne bij slagers. De Consumentenbond acht het van belang dat consumenten worden voorgelicht door zowel de overheid en pluimveesector als consumentenorganisaties.

***Prijsverhoging kippenvlees***

Volgens de Consumentenbond zijn consumenten bereid om meer te betalen voor pluimveevleesproducten die vrij zijn van besmetting met *Campylobacter*. Maar volgens de bond is het probleem dat consumenten niet weten waar ze een ‘veilig’ product kunnen kopen. De Consumentenbond stelt dat als een voedselproduct op een duurzame wijze (dat wil zeggen milieuvriendelijk, diervriendelijk en veilig voor mensen) is geproduceerd, de marktprijs van dat voedselproduct hoger mag zijn dan voedselproducten die niet duurzaam zijn geproduceerd.

***Monitoring***

De NOP is van mening dat hoe meer gegevens we zien, hoe meer we tot het besef komen dat we met een zeer ongrijpbaar verschijnsel te maken hebben waar met dezelfde intensiteit van maatregelen als voor *Salmonella* nooit een vergelijkbaar resultaat kan worden geboekt.



## 7. Economische aspecten van campylobacteriose

*A. de Wit, K.J. Poppe, P. van Horne*

In dit hoofdstuk worden de economische aspecten van (preventie van) campylobacteriose beschreven. Achtereenvolgens wordt ingegaan op de ziektelast van Campylobacter-besmettingen en de kosten van Campylobacter-besmettingen, zowel binnen als buiten de gezondheidszorg. Voorts wordt inzicht gegeven in de afzetstructuur van pluimveevlees. Tenslotte wordt ingegaan op de economische evaluatie van interventies gericht op de reductie van Campylobacter-besmettingen, zowel vanuit maatschappelijk als bedrijfseconomisch perspectief, en de methodiek die daarvoor gebruikt kan worden.

### 7.1 Ziektelast van campylobacteriose

Havelaar et al. (2000) hebben een raming gemaakt van het aantal Disability Adjusted Life Years (DALY's) dat samenhangt met Campylobacter-besmettingen in de Nederlandse bevolking (Havelaar et al. 2000). DALY is een maat om de volksgezondheidsproblematiek die samenhangt met een bepaalde ziekte inzichtelijk te maken en in een context te kunnen plaatsen. Een DALY wordt opgebouwd uit twee afzonderlijke grootheden, het aantal verloren levensjaren (LYL of Life Years Lost) en het aantal ziektejaar-equivalenten (YLD of Years Lived with Disease). Het aantal DALY's geassocieerd met campylobacteriose in Nederland is circa 1400<sup>5</sup> (90% B.I. 900-2000), waarvan 959 ziektejaar-equivalenten en 444 verloren levensjaren. Van het aantal ziektejaar-equivalenten is circa 47% het gevolg van acute gastroenteritis, circa 36% het gevolg van Guillain-Barré syndroom (GBS) en circa 17% het gevolg van reactieve artritis. Het aantal verloren levensjaren komt grotendeels (419) op het conto van acute gastroenteritis, een klein deel (25) is het gevolg van GBS (Havelaar et al. 2000). De volksgezondheidslast die samenhangt met Campylobacter-besmettingen (1400 DALY's) ligt in dezelfde orde van grootte als de volksgezondheidslast van tuberculose, heupfracturen en accidentele vergiftiging (Ruwaard en Kramers 1997).

### 7.2 Ziektegebonden kosten van campylobacteriose

De kosten van campylobacteriose zijn met veel onzekerheden omgeven. Betrouwbare schattingen voor Nederland zijn zeker niet voorhanden (Gezondheidsraad 2000). In een recent rapport van het Landbouw Economisch Instituut worden de medische kosten en kosten van productiviteitsverlies als gevolg van de besmetting van pluimveevlees met Salmonella en Campylobacter geraamd op 36-112 miljoen gulden per jaar, waarvan circa 95% toegeschreven wordt aan campylobacteriose (Bunte et al. 2001). Deze kosten vloeien voor 58% voort uit productiviteitsverliezen. De overige kosten zijn grofweg gelijk verdeeld over huisartsbezoek, medicijngebruik en ziekenhuisopnames. Een andere recente studie schat, op basis van

---

<sup>5</sup> Deze schatting is gebaseerd op gegevens voor Nederland uit de periode 1990–1995. Indien de component, die uitgaat van 310.000 acute gastroenteritis gevallen in de algemene bevolking in 1991, opgevat wordt als een overschatting en vervangen wordt door meer recente schatting van 100.000 uit 1999 (Hoofdstuk 3.3.1), komt de schatting van de ziektelast lager uit.

extrapolatie van buitenlandse kostenschattingen, de kosten van alleen Salmonella-infecties al op 73 tot 202 miljoen gulden per jaar (Van Pelt et al. 2000). Omdat Campylobacter-infecties én vaker voorkomen én gemiddeld een ernstiger beloop kennen, zouden de kosten van campylobacteriose dus hoger moeten zijn dan voornoemde raming van 73-202 miljoen gulden per jaar. Voor zover bekend zijn geen Nederlandse schattingen van de totale maatschappelijke kosten (de kosten in alle sectoren van de samenleving, inclusief de landbouwsector) van campylobacteriose voorhanden.

In gezondheidseconomische studies worden in het algemeen vier soorten kosten onderscheiden, te weten directe en indirecte kosten binnen de gezondheidszorg en directe en indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (Anonymus 1999a; Oostenbrink et al. 2000) (Tabel 7.1). Tot de directe kosten binnen de gezondheidszorg behoren de medische kosten voor preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging. Indirecte kosten binnen de gezondheidszorg zijn de medische kosten die gemaakt worden in de levensjaren die als gevolg van eerder medisch ingrijpen gewonnen worden. Directe kosten buiten de gezondheidszorg bestaan uit patiëntkosten, zoals tijd- en reiskosten en aanpassingen aan de woning vanwege ziekte of handicap. Indirecte kosten buiten de gezondheidszorg omvatten allereerst productieverliezen, de kosten voortvloeiend uit het niet kunnen werken als gevolg van ziekte of handicap. Ook juridische kosten en kosten voor speciaal onderwijs als gevolg van ziekte of handicap vallen onder de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg. Voorts worden nog onderscheiden de zogenaamde 'intangible costs' (moeilijk in geld uit te drukken kosten), zoals verlies aan kwaliteit van leven als gevolg van angst, pijn en lijden. Tabel 7.1 geeft een opsomming van de kostensoorten die in een gezondheidseconomische studie van campylobacteriose-preventie en/of -bestrijding van belang zouden zijn.

Omdat de kostenramingen rondom Campylobacter-besmettingen met veel onzekerheid zijn omgeven, zijn (hardere) cijfers omtrent volumes van zorggebruik interessant. Daaruit kan een indruk verkregen worden van de minimale kosten die samenhangen met campylobacteriose. Voor wat betreft directe kosten van campylobacteriose binnen de gezondheidszorg zijn gegevens voorhanden over huisartscontacten en medicijngebruik van patiënten met acute gastroenteritis, en over laboratoriumonderzoek. De circa 100.000 gevallen van gastroenteritis die veroorzaakt worden door Campylobacter resulteren in circa 23.000 huisartscontacten. De huisarts wordt vaker geraadpleegd naarmate de ziektesymptomen langer aanhouden en wanneer de patiënt jonger dan 5 jaar of ouder dan 50 jaar is (De Wit et al. 2000). Medicatie wordt gebruikt in 52% van de gastroenteritis-episodes (De Wit et al. 1996). Per episode werd gemiddeld gedurende 2 weken geneesmiddelengebruik opgegeven. Dit zou betekenen dat jaarlijks gedurende circa 52.000 episodes van campylobacteriose twee weken lang geneesmiddelen worden gebruikt. Door de huisarts wordt in circa 3-4% van alle gevallen van gastroenteritis laboratoriumonderzoek aangevraagd (Van de Lisdonk et al. 1994). Onbekend is hoeveel ziekenhuisopnames geassocieerd zijn met campylobacteriose. Het aantal ziekenhuisopnames vanwege salmonellose geeft misschien een indicatie: in 1997 werden daarvoor 925 ziekenhuisopnames (hoofd- en nevendiagnose, gemiddelde verpleegduur 10 dagen) geregistreerd (Gezondheidsraad 2000). Mogelijk zullen de kosten per geval van campylobacteriose in de toekomst stijgen vanwege toenemende antibiotica-resistentie. Er zijn aanwijzingen dat de gezondheidszorgkosten van patiënten die zijn geïnfecteerd met resistente

stammen twee keer zo hoog zijn als kosten van patiënten die geïnfecteerd zijn met voor antibiotica gevoelige stammen (Holmberg et al. 1987).

*Tabel 7.1. Kostensoorten te bestuderen in een gezondheidseconomische studie van campylobacteriose.*

|                  | Binnen de gezondheidszorg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Buiten de gezondheidszorg                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Directe kosten   | acute gastroenteritis <ul style="list-style-type: none"> <li>• huisartscontacten</li> <li>• laboratoriumdiagnostiek</li> <li>• medicatie</li> <li>• ziekenhuisopname</li> <li>• aanvullende diagnostiek</li> <li>• specialistencontacten</li> </ul> complicaties acute gastroenteritis (GBS, reactieve arthritis, <i>et cetera</i> ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• huisartscontacten</li> <li>• laboratoriumdiagnostiek</li> <li>• medicatie</li> <li>• ziekenhuisopname</li> <li>• aanvullende diagnostiek</li> <li>• therapie</li> <li>• specialistencontacten</li> <li>• revalidatie</li> <li>• (gezins-)verzorging</li> </ul> diagnostiek <ul style="list-style-type: none"> <li>• kosten epidemiologisch onderzoek / outbreak-surveys</li> </ul> | patiënt/familie-kosten <ul style="list-style-type: none"> <li>• reiskosten patiënt</li> <li>• tijdskosten patiënt</li> <li>• tijdskosten partner/ouders van patiënt</li> <li>• eigen bijdragen van patiënt, bijvoorbeeld voor gebruik alternatieve geneeswijzen</li> </ul> |
| Indirecte kosten | <ul style="list-style-type: none"> <li>• medische kosten in gewonnen levensjaren (voorkomen sterfte) als gevolg van medisch ingrijpen bij acute gastroenteritis en complicaties daarvan</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | productiviteitsverliezen als gevolg van: <ul style="list-style-type: none"> <li>• verzuim betaald werk</li> <li>• verzuim onbetaald werk</li> <li>• verzuim school</li> <li>• arbeidsongeschiktheid</li> <li>• voortijdige sterfte</li> </ul>                              |
| Intangible costs | <ul style="list-style-type: none"> <li>• verminderde kwaliteit van leven van patiënten als gevolg van ziekte, angst, pijn, lijden, <i>et cetera</i></li> <li>• verminderde kwaliteit van leven van familieleden van patiënten als gevolg van angst en ongemakken samenhangend met ziekte van patiënt</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Over de indirecte kosten buiten de gezondheidszorg valt iets af te leiden uit een Nederlandse populatiestudie waarin gevraagd werd naar verzuim van werk en/of school als gevolg van acute gastroenteritis (De Wit et al. 2000). In 34% van de episodes onder scholieren en studenten kwam schoolverzuim voor, gemiddeld gedurende twee dagen (range 1-7 dagen). Onder werkende gastroenteritis-patiënten werd in 15% van de gevallen het werk verzuimd. De mediane verzuimduur was 2 dagen (range 1-61 dagen). Mogelijk vallen deze gemiddelde cijfers wat hoger uit voor gastroenteritis op basis van een *Campylobacter*-infectie, vanwege het feit dat de gemiddelde duur van de klachten langer is dan de ziekteperiode na een *Salmonella*-infectie (De Wit et al. 2000). Nederlandse gegevens over de omvang van directe kosten buiten de gezondheidszorg ontbreken.

Samengevat kan gesteld worden dat betrouwbare Nederlandse schattingen van de kosten van campylobacteriose niet voorhanden zijn. Daarom worden hier tevens resultaten van enkele buitenlandse studies weergegeven waarin gepoogd wordt om de kosten van campylobacteriose te schatten. Een Nieuw-Zeelandse studie uit 1995 raamt de directe gezondheidszorgkosten van campylobacteriose en productiviteitsverliezen op NZ\$ 4,48 miljoen (Withington and Chambers 1997). Circa 55% van deze kosten zijn toe te schrijven aan productiviteitsverliezen. Een recente studie uit Nieuw-Zeeland raamt de kosten van 10 veel voorkomende voedselgerelateerde infectieziekten (Scott et al. 2000). De totale kosten van deze 10 ziekten bedroegen in 1999 NZ\$ 55 miljoen. Omdat Campylobacter veruit de grootste veroorzaker van voedselgerelateerde ziekten en zorggebruik is, hing 73% van de totale kosten met besmetting met deze bacterie samen. Van de gemiddelde kosten van NZ\$ 533 per ziektegeval bleek het overgrote deel (circa 90%) te wijten aan productieverliezen (indirecte kosten buiten de gezondheidszorg). Ook in andere ramingen blijken indirecte kosten buiten de gezondheidszorg veruit de grootste kostenpost te zijn. Een Amerikaanse studie komt uit op jaarlijkse kosten van campylobacteriose en daarmee samenhangende complicaties van US\$ 0,8-10,1 miljard (Buzby et al. 1998). De grote marge hangt zowel samen met de onzekerheid over het werkelijk aantal sterfgevallen dat toe te schrijven is aan Campylobacter-besmetting als met de gehanteerde 'value of a statistical life', de economische waarde die aan een verloren levensjaar wordt toegekend. Afhankelijk van de waarderingsmethode, het geslacht en de leeftijd van de overledene wordt de waarde van dit verloren levensjaar gesteld op US\$ 15.000 tot US\$ 5 miljoen. Overigens worden dergelijke waarderingsmethodes in Nederland bekritiseerd omdat in een situatie van structurele werkloosheid verloren productiviteit als gevolg van ziekte of sterfte relatief snel opgevangen kan worden door inzet van voorheen ongebruikt potentieel aan arbeidskracht (Koopmanschap et al. 1995). De resultaten van buitenlandse studies zijn vanwege de verschillen in methodologie onderling niet goed te vergelijken.

## **7.3 Effectiviteit en efficiency**

Voor overheid en bedrijfsleven is het belangrijk dat juiste middelen worden ingezet om een bepaalde beleidsdoelstelling te bereiken. Dit betekent dat de effectiviteit van een maatregel van groot belang is. Van efficiency wordt in dit kader gesproken als met zo weinig mogelijk middelen een gegeven doelstelling bereikt kan worden. De inzet van middelen of maatregelen gaat gepaard met kosten voor de pluimveesector. Deze kosten moeten worden afgewogen tegen de eventuele baten. Kosten-batenanalyse, kosten-effectiviteitsanalyse en kosten-utiliteitsanalyse zijn methoden die hiervoor gebruikt kunnen worden.

### **7.3.1 Afzetstructuur pluimveevlees**

Nederland had in 2000 volgens de CBS meitelling in totaal 1094 bedrijven met vleeskuikens. Hiervan hadden 697 bedrijven meer dan 50.000 vleeskuikenplaatsen. Per volwaardige arbeidskracht kunnen 60.000 vleeskuikens verzorgd worden. Dit betekent dat een groot deel van de vleeskuikenbedrijven als 'volwaardige' pluimveebedrijven kunnen worden geclassificeerd. Veelal zijn deze bedrijven ook gespecialiseerd, in de zin dat er weinig andere activiteiten op de bedrijven worden uitgevoerd. In mei 2000 werden in totaal in Nederland 50,9 miljoen vleeskuikens geteld. De bruto eigen productie voor Nederland was in 2000

830.000 ton levend gewicht. De eigen productie en de levende invoer (vooral uit het grensgebied met Duitsland) wordt geslacht in 21 pluimveeslachterijen. Er is de laatste jaren binnen de slachterijwereld een forse schaalvergroting opgetreden. Momenteel bezitten de zes grootste bedrijven meer dan 50% van de Nederlandse slachtcapaciteit. Tabel 7.2 geeft de afzetstructuur van Nederlands kippenvlees.

*Tabel 7.2. Afzetstructuur Nederlands kippenvlees in 2000.*

|                          | Levend gewicht (* 1000 kg) | Geslacht gewicht (* 1000 kg) |
|--------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Bruto eigen productie    | 830.000                    | 614.400                      |
| Levende invoer           | 89.300                     | 66.100                       |
| Levende uitvoer          | 12.600                     | 9.300                        |
| Slachtingen in Nederland | 907.000                    | 617.200                      |
| Uitvoer vlees            | 564.500                    |                              |
| Invoer vlees             | 144.600                    |                              |
| Verbruik in Nederland    | 258.800                    |                              |

Uit Tabel 7.2 is te berekenen dat ruim 60% van de productie bestemd is voor de export. De uitvoer concentreert zich op onze omringende landen met een zwaar accent op Duitsland. Het aandeel van Duitsland en het Verenigd Koninkrijk in de export is respectievelijk 36% en 16%. Daarna volgt Rusland met een aandeel in de export van 12%. Deze export heeft voornamelijk betrekking op het in West-Europa lager gewaardeerde pootvlees. België en Frankrijk hebben een aandeel van respectievelijk 5% en 4%. Doorvoer van kip is uit deze geaggregeerde cijfers niet af te leiden, zodat geen schatting gemaakt kan worden van het percentage geïmporteerde producten in de Nederlandse kipconsumptie. De cijfers geven echter wel aan dat het percentage import aanzienlijk zal zijn.

Rekening houdend met deze internationale dimensie van productie en consumptie hebben de risicomanagers (zie Hoofdstuk 1.2) ervoor gekozen de aandacht te richten op de veiligheid van in Nederland geconsumeerde producten. Dat roept vragen op rond de maatregelen met betrekking tot ingevoerd vlees (zoals de kennis van buitenlandse productiesystemen, de erkenning van hun kwaliteitssystemen, de haalbaarheid van maatregelen binnen handelsverdragen, *et cetera*). Ook leidt het tot vragen rond maatregelen op de Nederlandse productie (en invoer) die voor de export is bedoeld. Daarvoor kunnen vanwege kruisbesmetting of het niet economisch voldoende kunnen scheiden van beide stromen, toch maatregelen voor de hele productie van belang zijn.

### **7.3.2 Methodiek voor economische evaluatie in de pluimveevleessector**

In de literatuur zijn weinig onderzoeksresultaten te vinden over modellen waarmee maatregelen over *Campylobacter* worden doorgerekend. Wel is voor *Salmonella* een tweetal rapportages van belang. De resultaten van Bunte (2001) worden in Hoofdstuk 7.4 kort besproken. De modellen beschreven door Nauta (1998) en Van Horne (1998) zijn van toepassing voor *Salmonella*, maar lijken ook bruikbaar voor *Campylobacter*. In dit hoofdstuk wordt kort ingegaan op de toegepaste werkwijze.

Door de pluimveevleessector zijn duidelijke doelstellingen geformuleerd om te komen tot vermindering van *Salmonella*-besmetting voor de keten van pluimveevlees. Vanuit het PVE is een plan van aanpak voor de pluimveevleessector gestart. De basis hiervan zijn hygiëne-

maatregelen en monitoring. Aanleiding voor dit plan van aanpak was de rapportage van een werkgroep van het ministerie van VWS en LNV die een stappenplan Salmonella pluimveehouderij presenteerde. In dit rapport (Anonymus 1997b) wordt aangegeven met welke maatregelen (vaccineren, logistiek broeden, logistiek slachten) de besmetting met Salmonella van het eindproduct teruggebracht kan worden. Voor deze rapportage werd door het RIVM een rekenmodel ontwikkeld dat de verticale overdracht van Salmonella in de productiekolom beschrijft (Nauta 1998). De kracht van dit model zit in het feit dat meerdere maatregelen per schakel in de productiekolom doorgerekend kunnen worden op de invloed op het uiteindelijke besmettingsniveau van het eindproduct. In een later stadium heeft het LEI een economische module aan het RIVM-model gekoppeld om de economische aspecten van interventie maatregelen te evalueren (Van Horne 1998). In de LEI-studie worden per schakel in de productiekolom de kosten per maatregel in kaart gebracht. Vervolgens is via modelberekeningen aangegeven met welke combinatie van maatregelen tegen de laagste kosten (voor de gehele kolom) een gewenst reductieniveau bereikt kan worden. De belangrijkste conclusies uit het rapport waren dat het RIVM-model een goed hulpmiddel was om maatregelen tot terugdringing van Salmonella in de pluimveeketen te beoordelen op effectiviteit en efficiency. Tevens werd duidelijk dat de doelstelling om het besmettingsniveau te laten dalen tot 0% onhaalbaar lijkt. Bij reductie tot een niveau lager dan 10% besmettingsniveau stijgen de kosten snel.

Voor Campylobacter kan een aanpak vergelijkbaar met de doorrekening van interventies voor reductie van Salmonella-besmetting gekozen worden. Dit betekent dat het RIVM-instrumentarium uitgebreid wordt met een economisch model om de diverse interventiestrategieën te evalueren. Hierbij moet echter duidelijk vermeld worden dat binnen het fokkerijgedeelte van de kippenvleeskolom de verticale transmissie voor Campylobacter een verwaarloosbare component vormt, terwijl deze vorm van transmissie bij Salmonella zeer belangrijk is. Dit betekent dat bij Campylobacter de horizontale insleep op boerderijniveau een grote rol speelt. Vanaf het vleeskuikenbedrijf dient de transmissieroute in de kolom gevolgd te worden tot aan de detailhandel.

## **7.4 Kosten en baten van interventies**

### **7.4.1 Kosten**

Bij een kosten-baten analyse dient onderscheid gemaakt te worden naar het niveau waarop deze analyse plaatsvindt. De sector wordt geconfronteerd met maatregelen die gericht zijn op reductie van de Campylobacter-prevalentie. Dit gaat gepaard met kosten in de diverse schakels. Deze zogenaamde kwaliteitskosten hebben betrekking op het doorvoeren van een integraal kwaliteitsbeleid, in dit geval gericht op het terugdringen van Campylobacter-besmetting. Bunte (2001) heeft op basis van gegevens van Van Horne (1998) de kwaliteitskosten van het 'Plan van Aanpak terugdringing Salmonella bij pluimveevlees' in kaart gebracht. In de studie wordt aangegeven dat het merendeel van de kosten voor de sector vallen onder de zogenaamde preventiekosten, oftewel kosten gericht op het verbeteren van de kwaliteit of het beheersen van de kans dat kwaliteitsgebreken zullen optreden. Er is amper sprake van faalkosten, zoals klachtenafhandeling of retourzendingen. Aangezien er in het algemeen geen besmette kip uit de roulatie wordt genomen, worden de faalkosten bij de

maatschappij gelegd. Bunte concludeert dat de sector nauwelijks baat heeft bij een daling van de faalkosten en er gaan dus geen prikkels uit naar verbeteringen in de productiefase. Het is zaak het kwaliteitsbeleid zo in te richten dat de keten zelf profiteert van het nemen van maatregelen.

Een kosten-baten analyse kan tevens uitgevoerd worden op maatschappelijk niveau. In deze analyse worden de maatschappelijke kosten van ziekten en produktiviteitsverlies meegenomen. De kosten voor Salmonella en Campylobacter worden door Bunte (2001) geschat op een interval van 36 – 112 miljoen gulden waarvan 95% veroorzaakt wordt door Campylobacter. De baten van consument en maatschappij betreffen in eerste instantie de reductie in de ziektekosten, in het bijzonder de medische kosten en de afname van het arbeidsverzuim. In Hoofdstuk 7.1 en 7.2 is dit besproken.

#### **7.4.2 Baten**

In voorgaande studies gericht op terugdringing van Salmonella-besmettingen stonden de kosten van de verschillende maatregelen centraal. Alle schakels in de productiekolom worden geconfronteerd met hogere kosten om het besmettingsniveau terug te brengen. In een aantal situaties kan een bepaalde schakel de kosten of een deel daarvan doorberekenen aan de volgende schakel. Door opname van de extra kosten in rekenschema's van integraties kan verrekening plaatsvinden via integratieprijzen. Een voorbeeld van doorberekening van de kosten geeft de Salmonellatoeslag op de prijs van eendagskuikens berekend door de broederijen. De kosten voor de verschillende schakels worden uiteindelijk samengevoegd om te bepalen hoeveel duurder het Nederlandse product wordt bij uitvoering van bepaalde interventiemaatregelen.

Voor de bestrijding van Salmonella en ook Campylobacter wordt vaak verbetering van de hygiëne op het primaire bedrijf genoemd. Algemeen kan verwacht worden dat dit leidt tot verbetering van het technische resultaat en eventueel verlaging van de kosten voor curatieve behandeling van dieren. Strict genomen kan op deze wijze een deel van de kosten terugverdiend worden. In overleg met deskundigen moet geschat worden in hoeverre vergaande maatregelen tegen Campylobacter inderdaad tot een beter technisch resultaat kunnen leiden. Op lange termijn, uitgaand van een goede marktwerking, mag verwacht worden dat extra kosten doorberekend kunnen worden aan de consument (Bunte 2001). Voorwaarde daarvoor is dat de prijsverhoging er toe leidt dat er weinig vraaguitval optreedt doordat consumenten switchen naar andere producten, zodat de prijsstijging de hogere kosten en lagere volumes compenseert. Gezien de hoogte van kruis-prijselasticititeiten is het de vraag of die voorwaarde wordt vervuld.

De markt vraagt naar een veilig product. Op dit moment wordt in Nederland Salmonella-vrij kippenvlees uit Zweden aangeboden. Dit product is te koop bij een grote retailer tegen een forse meerprijs. Hieruit blijkt dat er een (beperkte) markt bestaat. Bunte (2001) heeft middels de contingent valuation methode de betalingsbereidheid onderzocht in een enquête. Consumenten bleken bereid  $f$  1,23 per kg extra te betalen voor een halvering van het risico van besmetting van Salmonella (en  $f$  1,79 voor volledige eliminering). Dat betekent minimaal 200 miljoen gulden per jaar. Bunte (2001) tekent daarbij aan dat de betalingsbereidheid naar Campylobacter niet apart is onderzocht, maar dat het onwaarschijnlijk lijkt dat men ook nog eens bereid is te betalen voor de eliminatie van Campylobacter. Genoemd getal zou eerder

geïnterpreteerd moeten worden als de bereidheid voor de reductie van beide bedreigingen. In dit kader zou de betalingsbereidheid van de consument voor *Campylobacter* verder onderzocht moeten worden. Anderzijds kan gesteld worden dat het algemene streven gericht moet zijn op de productie van een veilig eindproduct en producenten/landen die hier niet aan voldoen zullen hun marktpositie verliezen. Voor de Nederlandse slachterijen kan een *Salmonella*- en/of *Campylobacter*-vrij product een extra marketinginstrument betekenen. Dit kan leiden tot het behoud van bestaande markt of zelfs mogelijkheden op nieuwe markten voor Nederlandse slachterijen. Voor de gehele productieketen zal het slagen van het plan van aanpak het imago van het product kippenvlees verhogen. Alle schakels kunnen, op termijn, hiervan de vruchten plukken.

Overigens hangt de betalingsbereidheid van consumenten af van de vraag of zij veiligheid kunnen percipiëren: is 'veilig vlees' herkenbaar ten opzichte van 'onveilig vlees'. Als dat (bijvoorbeeld via merken of certificaten) niet het geval is, dan is het risico aanwezig dat onveilige producten de veilige van de markt verdrijven. Dat is het zogenaamde 'lemons'-probleem, dat vaak met de automarkt wordt geïllustreerd: als de koper geen slechte tweedehands auto's kan onderscheiden van goede, is hij bereid om niet meer te betalen dan de gemiddelde prijs van de twee typen. Dat maakt het voor aanbieders van goede auto's onaantrekkelijk hun auto op deze markt nog aan te bieden. Dergelijke asymmetrische informatiesituaties kunnen bijvoorbeeld door garantiesystemen (bij de auto's de Bovag- of ANWB-keuring) worden ondervangen, doch dit brengt transactiekosten met zich mee. Een tweede kanttekening is het 'free-rider'-probleem: een belangrijk deel van de baten ligt buiten de keten, maar bij de consument en zijn zorgverzekeraar en werkgever. Bovendien zijn de baten afhankelijk van het feit dat alle partijen in een keten meedoen. Zonder een effectief monitoring-systeem maakt dat het voor individuele partijen aantrekkelijk zich te onttrekken aan afspraken die tot kostenverhogende inspanningen leiden. Mede in dit licht komt Bunte (2001) dan ook tot aanbevelingen om:

- Op termijn besmette producten verplicht uit de roulatie te laten nemen, zodat faalkosten geïnternaliseerd worden in beslissingen van ondernemers;
- Certificering en merkenbeleid te bevorderen, waarbij voor certificering goede wetgeving en controle nodig zijn;
- Vooral maatregelen voor terugdringen van risico's te kiezen die eenvoudig te monitoren zijn, ook als ze iets duurder zijn (of met andere woorden: de handhavingskosten mee te nemen in de keuze van de maatregelen);
- Ketensamenwerking te bevorderen zodat wederzijdse afhankelijkheid toeneemt en gezamenlijk goedkopere oplossingen worden gevonden.

## 8. Onderzoeksaanbevelingen

Er zijn aanzienlijke kennislacunes die het effectief bestrijden van campylobacteriose bij de mens bemoeilijken. In dit hoofdstuk worden aanbevelingen gedaan voor verder onderzoek, gericht op een aantal kennisgebieden. Opgemerkt wordt dat een groot aantal aanbevelingen niet alleen inzicht geven in de problematiek en bestrijding van campylobacteriose, maar tevens dienen als een meer algemene verkenning van op risicoanalyse gebaseerde beleidsbeslissingen.

### 8.1 Campylobacteriose bij de mens

Het uitgebreide bevolkingsonderzoek (Sensor, NIVEL) in de tweede helft van de negentiger jaren heeft geleid tot een goed inzicht in de incidentie van door *Campylobacter* veroorzaakte gastroenteritis bij de mens en daarmee samenhangend huisartsenbezoek. Trends worden afgeleid uit laboratoriumsurveillance, onder de aanname dat de selectie van patiënten van jaar tot jaar constant is. Deze aanname dient periodiek getoetst te worden door herhalen van het bevolkings- en het huisartsenpeilstationonderzoek. De incidentie van complicaties als Guillain-Barré syndroom (GBS), reactieve artritis ziekenhuisopnamen en sterfte is veel minder goed bekend. Evenmin is duidelijk of deze complicaties proportioneel met de incidentie van gastroenteritis variëren. De mechanismen van deze complicaties zijn complex, en gastheerfactoren spelen een belangrijke rol. Nagegaan dient te worden of serodiagnostiek aanvullende informatie voor epidemiologisch onderzoek kan opleveren. Er is onvoldoende inzicht in verschillen in infectiviteit en virulentie tussen *Campylobacter*-stammen uit verschillende reservoirs, een eventuele selectie van meer infectieuze en/of virulente typen in de voedselketen en de effecten van stress op de infectiviteit en virulentie. Nog steeds is onduidelijk wat het risico is van *C. lari* in schelpdieren. Ook de rol van immuniteit is grotendeels onbekend: welke bescherming biedt een eerdere blootstelling aan *Campylobacter*, hoe specifiek is deze bescherming, en hoe langdurig; wat is de betekenis van asymptomatische infecties?

### 8.2 Transmissieroutes en risicofactoren

Het is niet bekend wat in kwantitatieve zin de bijdrage is van kippenvlees aan campylobacteriose bij de mens, en welke andere transmissieroutes en risicofactoren van belang zijn. Een combinatie van onderzoeksmethoden is nodig om deze vraag verder te bestuderen. In 2002 zal een groot patiënt-controle onderzoek van start gaan, dat zich van voorgaande onderzoeken onderscheidt door een groot aantal deelnemers, dus een grotere kans om significante effecten te vinden voor risicofactoren die ook bij controles vaak worden gevonden en een betere uitsplitsing van het directe risico van consumptie van kippenvlees, het werken met vleeskuiken en kruisbesmetting. Ook zal dit onderzoek een verzameling humane *Campylobacter*-isolaten opleveren die kan dienen als basis voor nader onderzoek.

De complexiteit van de transmissieketen van *Campylobacter* leidt er toe dat zelfs grote en goed opgezette patiënt-controle onderzoeken niet tot eenduidige conclusies kunnen leiden. Interventiestudies (bijvoorbeeld het vergelijken van het vóórkomen van campylobacteriose in cohorten die kip consumeren met verschillende besmettingsgraad) zou theoretisch een goed

resultaat kunnen opleveren, maar zal grootschalig van opzet moeten zijn omdat de kans op ziekte relatief klein is.

De genetische structuur van *Campylobacter* is zeer variabel, reden waarom tot nu toe typering van isolaten uit verschillende reservoirs en vergelijking van die typen met isolaten van de mens, weinig resultaat heeft opgeleverd. Typering is wel waardevol gebleken bij onderzoek dat beperkt is binnen tijd en ruimte, zoals explosies bij de mens of in de vleeskuikenhouderij. Nieuwe typeringsmethoden zoals MLST en DNA-microarrays bieden op zeer gedetailleerd niveau inzicht in de genetische eigenschappen van *Campylobacter*-isolaten en kunnen mogelijk meer inzicht bieden dan de tot nu toe gebruikte typeringsmethoden. Op genotype-ring gebaseerd onderzoek is alleen zinvol wanneer het wordt uitgevoerd met goed gekarakteriseerde stammencollecties, die aselekt zijn verkregen vanuit een in ruimte en tijd goed gedefinieerde populatie en hun potentiële besmettingsbronnen.

Een nog onvoldoende verkende aanpak is in hoeverre modellering van de blootstelling aan *Campylobacter* via diverse transmissieroutes inzicht kan geven in hun relatieve belang.

Hiertoe zijn met name gegevens nodig over de concentratie van *Campylobacter* in besmette producten, de frequentie van contact en de overdrachtskans. Prioriteit hebben hierbij kip-, rund- en varkensvlees, zwemwater, huisdieren en buitenlandse reizen. Ook is het interessant na te gaan welk inzicht kan worden verkregen uit het verklaren van verschillen in incidentie naar tijd, plaats, leeftijd en geslacht. Nog steeds onbegrepen is waarom geen overdracht plaatsvindt van mens op mens.

### **8.3 Verlagen van de besmettingdruk via kippenvlees**

Het is niet te verwachten dat met strenge hygiënemaatregelen kan worden gegarandeerd dat de primaire productie geheel vrij is van *Campylobacter*. Desondanks is het opvallend dat er grote verschillen bestaan tussen de prevalentie van *Campylobacter* in verschillende integraties. Een gedetailleerde analyse van verschillen in werkwijze tussen integraties kan mogelijk aanknopingspunten bieden ter verdere bestrijding. Ook is meer aandacht nodig voor het voorkómen van besmettingen bij uitladen en transport naar de slachterij. Desondanks moet er van worden uitgegaan dat aanvoer van besmette koppels naar de slachterij zal blijven plaatsvinden, zodat aanvullende maatregelen nodig zijn. Nagegaan moet worden in welke mate de toenemende rol van biologische landbouw zal leiden tot een stijging van de besmetting van vleeskuikens met *Campylobacter*. Kanaliseren van besmette koppels zou een belangrijke beheersmaatregel kunnen zijn, op voorwaarde dat deze betrouwbaar en kort voor de slacht kunnen worden ontdekt. Daarom is de ontwikkeling van snelle en betrouwbare detectiemethoden van groot belang. Besmette koppels, of koppels waarvan niet kan worden uitgesloten dat ze via kruisbesmetting gecontamineerd werden, zullen een verdergaande behandeling moeten ondergaan. Volledige eliminatie van *Campylobacter* is het ideaalbeeld, maar ook een reductie van de concentratie met één of meer log-eenheden leidt al tot een aanzienlijke reductie van het risico. Daarom is kwantitatief inzicht in de effecten van decontaminatie van kippenvlees van groot belang. Ook mogelijkheden om de concentratie *Campylobacter* in de feces van besmette kippen terug te dringen zijn interessant. Productinnovatie wordt aanbevolen om op termijn een groter gedeelte van de kippenvleesproductie via kiemreducerende processen te kunnen verwerken.

## 8.4 Risicomodellering van kippenvlees

Voor het opstellen van een risicomodel voor kippenvlees is gedetailleerd inzicht in de structuur van de sector en de beschikbaarheid van consumptiegegevens van groot belang. De gegevens zijn voor een deel wel beschikbaar, maar niet gemakkelijk toegankelijk en sterk geaggregeerd. Verder ontbreekt met name kwantitatieve informatie over de concentratie van *Campylobacter* in diverse schakels van de keten (kippenmest, besmette karkassen, producten in de winkel) evenals inzicht in de prestatiekenmerken van de analysemethoden waarmee deze gegevens worden verkregen. Kruisbesmetting in de keuken is waarschijnlijk de belangrijkste route waarlangs *Campylobacter* uit kippenvlees de consument bereikt; inzicht in consumentengedrag in relatie tot kruisbesmetting en het effect van voorlichting daarop is slechts zeer beperkt beschikbaar.

Dosis-respons-informatie is slechts beschikbaar voor één *Campylobacter*-stam, die werd gebruikt in vrijwilligersexperimenten. Meer informatie is nodig over de variatie in infectiviteit en virulentie in relatie tot stamverschillen, de effecten van de voorbehandeling van het voedsel daarop en de afweer van de gastheer. Hoewel omgeven met ethische beperkingen, zouden vrijwilligersexperimenten de meest directe informatie leveren; andere benaderingsmogelijkheden zijn dierexperimenten en intensief onderzoek van (zeldzame) explosies.

## 8.5 Economische aspecten

Er is weinig inzicht in de kosten van campylobacteriose in Nederland, en in de met interventie maatregelen samenhangende kosten en baten. De belangrijkste kennislacunes zijn de ziektegebonden kosten (met name directe kosten binnen de gezondheidszorg en productiviteitsverlies) van zowel gastroenteritis als complicaties, de kosten van voorkómen van besmetting in verschillende schakels en de kosten van het vóórkomen van *Campylobacter* voor het bedrijfsleven (verlies aan marktaandeel en imago) alsmede de bereidheid van de consument om voor een *Campylobacter*-vrij product een hogere prijs te betalen. Ook de verdeling van kosten en baten over verschillende sectoren dient in kaart gebracht te worden. Naast monetaire kosten is er sprake van niet in geld uit te drukken effecten op de kwaliteit van leven ('intangible costs'), die gekwantificeerd kunnen worden in een geïntegreerde maat voor gezonde levensjaren. Deze laatste benadering is in Nederland uitgewerkt voor de periode 1985-1995 en dient te worden bijgewerkt met recente gegevens.

## 8.6 Politieke en maatschappelijke factoren

De haalbaarheid van maatregelen hangt sterk af van de acceptatie ervan door alle partijen in de keten, inclusief de consument. Ook op dit gebied zijn belangrijke kennislacunes geconstateerd. Enkele wezenlijke punten zijn de houding van de consument ten opzichte van campylobacteriose, de acceptatie van maatregelen na de primaire productie door zowel de consument als internationale wetgevers, en de bereidheid bij de producenten om bepaalde maatregelen uit te voeren in relatie tot benodigde inspanningen voor de handhaving.



## Literatuur

- Aarestrup FM, Engberg J. Antimicrobial resistance of thermophilic *Campylobacter*. *Vet Res* 2001;32:311-21.
- Abeyta C, Deeter FG, Kaysner CA, Stott RR, Wekell MM. *Campylobacter jejuni* in a Washington state shellfish growing bed associated with illness. *J Food Prot* 1993; 56:323-5.
- Abram DD, Potter NN. Survival of *Campylobacter jejuni* at different temperatures in broth, beef, chicken and cod supplemented with sodium chloride. *J Food Prot* 1984; 47(10):795-800.
- Achen M, Morishita TY, Ley, EC. Shedding and colonization of *Campylobacter jejuni* in broilers from day of hatch to slaughter age. *Avian Dis* 1998;42:732-7.
- Adak GK, Cowden JM, Nicholas S, Evans HS. The Public Health Laboratory Service national case-control study of primary indigenous sporadic cases of *Campylobacter* infection. *Epidemiol Infect* 1995;115:15-22.
- Ahmed AU, Sorensen DL. Autoheating and pathogen destruction during storage of dewatered biosolids with minimal mixing. *Water Environ Res* 1997;69(1):81-94.
- Allos BM. Association between *Campylobacter* infection and Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997;176:S125-8.
- Alonso JL, Alonso MA. Presence of *Campylobacter* in marine waters of Valencia, Spain. *Water Res* 1993;27:1559-62.
- Altekruse SF, Stern NJ, Fields PI, Sverdlow DL. *Campylobacter jejuni* - An emerging foodborne pathogen. *Emerg Infect Dis* 1999;1:28-35.
- Anderson SA, Woo RWY, Crawford LM. Risk assessment of the impact on human health of resistant *Campylobacter jejuni* from fluoroquinolone use in beef cattle. *Food Control* 2001; 12(1):13-25.
- Anonymous. Microbiology of food and animal feeding stuffs. Horizontal method for detection of thermotolerant *Campylobacter*. Geneva: International Organization for Standardization; 1995. ISO 10727.
- Anonymous. Eurobarometer nr. 49, Public Opinion in the European Union. Brussel: Europese Commissie; 1998a.
- Anonymous. Proposed Draft principles and guidelines for the conduct of microbial risk assessment. Rome, Italy: Codex Committee on Food Hygiene (CX/FH 98/2), Food and Agricultural Organization of the United Nations/World Health Organization; 1998b.
- Anonymous. Risk assessment of microbiological hazards in foods. Geneva: World Health Organization; 1999. WHO/PHE/FOS/99.5.
- Anonymous. Opinion of the Scientific Committee on veterinary measures relating to public health on food-borne zoonoses. Brussels: European Commission on Health and Consumer Protection Directorate-General; 2000.
- Anonymous. Proposed draft principles and guidelines for the conduct of microbiological risk management. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Committee on Food Hygiene. Rome: FAO/WHO; 2001a.
- Anonymous. Annual report on zoonoses in Denmark 2000. Ministry of Food, Agriculture and Fisheries; 2001b.
- Anonymous. The human health impact of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* attributed to the consumption of chicken. US Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine; Report, revised 2001c, January 5. [http://www.fda.gov/antimicrobiol/Risk\\_assess.htm](http://www.fda.gov/antimicrobiol/Risk_assess.htm).
- Anonymous. Plan van Aanpak Salmonella en *Campylobacter* in de Pluimveevleessector. Rijswijk: Productschappen Vee, Vlees en Eieren; 1997a.
- Anonymous. Stappenplan Salmonella pluimveehouderij. Rijswijk: Veterinaire Hoofdinspectie; 1997b.
- Anonymous. Infectieziektenbestrijding. Tweede Kamer: vergaderjaar 1996-1997, kamerstuk 25295, nr. 2. Den Haag; 1997c.
- Anonymous. Stappenplan Salmonella pluimveehouderij. Ede: IKC-Landbouw. 1997d.
- Anonymous. Beleidsbesluit diergezondheid. Tweede Kamer: vergaderjaar 1998-1999, kamerstuk 26361, nr. 1. Den Haag; 1998.
- Anonymous. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen, 1999a.

- Anonymus. LNV-Beleidsprogramma 1999-2002. Tweede Kamer: vergaderjaar 1998-1999, kamerstuk 26446, nr. 1. Den Haag; 1999b. p. 23-24.
- Anonymus. Vaststelling van de begroting van het Ministerie van LNV voor het jaar 2000. Memorie van toelichting. Tweede Kamer: vergaderjaar 1999-2000, kamerstuk 26800 XIV, nr. 2. Den Haag; 21 september 1999c. p. 25-26.
- Anonymus. Landbouw-Economisch Bericht 2000. Den Haag; LEI: 2000a.
- Anonymus. Aanhangsel van de Handelingen. Tweede Kamer: vergaderjaar 2000-2001, 183. Den Haag; 2000b.
- Anonymus. Visienota Voedsel en Groen. Tweede Kamer: vergaderjaar 1999-2000, kamerstuk 27232, nr. 2. Den Haag; 2000c. p. 2 en p. 21.
- Anonymus. Zorgnota 2001. Tweede Kamer: vergaderjaar 2000-2001, kamerstuk 27401, nr. 2. Den Haag; 2000d. p. 54.
- Anonymus. Actieplan Salmonella en Campylobacter in de pluimveevleessector 2000+. Rijswijk: Productschappen Vee, Vlees en Eieren; 2001a.
- Anonymus. Vee, vlees en eieren in Nederland. Rijswijk: Productschappen Vee, Vlees en Eieren; 2001b.
- Anonymus. Van zaadje tot karbonaadje. Betrokkenen over de volksgezondheids-risico's van de veehouderij, werkdocument 82. Den Haag: Rathenau Instituut; 2001c:54.
- Anonymus. Besluit 5 juni 2001, wijziging Warenwetbesluit Bereiding en Behandeling van Levensmiddelen, nota van toelichting. Staatsblad 2001d: 272.
- Anonymus. Financiële verantwoordingen over het jaar 2000. Jaarverslag van het Ministerie van VWS over het jaar 2000. Tweede Kamer: vergaderjaar 2000-2001, kamerstuk 27700, nr. 40. Den Haag; 2001e.
- Anonymus. Zorgen over gezondheid. Nieuwsbrief Voedselveiligheid 2001f;6(4):3.
- Anonymus. Landbouwactualiteiten, nr. 34, 23 november 2001g, Den Haag: Ministerie van LNV.
- Anonymus. Brief van de Werkgroep Veterinair Antibioticumbeleid aan het hoofdbestuur van de KNMvD over het voornemen van de Food and Drug Administration het gebruik van fluoroquinolonen bij pluimvee te verbieden, 21 januari 2001h.
- Arvanitidou M, Stathopoulos GA, Constantinidis TC, Katsouyannopoulos V. The occurrence of Salmonella, Campylobacter and Yersinia spp. in river and lake waters. Microbiol Res 1995;150(2):153-8.
- Aspinall ST, Wareing DRA, Hayward PG, Hutchinson DN. Selective medium for thermophilic Campylobacters including *Campylobacter upsaliensis*. J Clin Pathol 1993;46:829-31.
- Ayling RD, Woodward MJ, Evans S, Newell DG. Restriction fragment length polymorphism of polymerase chain reaction products applied to the differentiation of poultry Campylobacters for epidemiological investigations. Res Vet Sci 1996;60:168-72.
- Bänffer JR, Severin WPJ. De betekenis van *Campylobacter jejuni* als verwekker van gastroenteritis in Nederland. Ned T Geneesk 1982;126:951-5.
- Berenschot. Voedselveiligheid: Waar borgen en waar zorgen, bijlage 5. Resultaten NIPO-onderzoek, Utrecht. 1999.
- Berndtson E. Campylobacter in broiler chickens [dissertation]. Uppsala, Sweden: Swedish University of Agricultural Sciences; 1996.
- Berndtson E. Pre-harvest control of Campylobacter: The Swedish Success Story? In: Proceedings Campyforum Symposium 'Campylobacter Control in Poultry'; 2000 Nov 26; Århus, Denmark: Danish Veterinary Laboratory; 2000. p. 41-3
- Berndtson E, Danielsson-Tham ML, Engvall A. Campylobacter incidence on a chicken farm and the spread of Campylobacter during the slaughter process. Int J Food Microbiol 1996;32:35-47.
- Berrang ME, Buhr RJ, Cason SE. Campylobacter recovery from external and internal organs of commercial broiler carcasses prior to scalding. Poultry Sci 2000;79:286-90.
- Beuchat CR. (1995) Pathogenic micro-organisms associated with fresh produce. J Food Prot 1995;59(2):204-16.
- Beumer RR, Cruysen JJM, Birtantie, IRK. The occurrence of *Campylobacter jejuni* in raw cow's milk. J Appl Bacteriol 1988;65:93-6.
- Beumer RR, Vries J de, Rombouts FM. *Campylobacter jejuni* non-culturable coccoid cells. Int J Food Microbiol 1992;15(1-2):153-63.

- Black RE, Levine MM, Clements ML, Hughes TP, Blaser MJ. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. J Infect Dis 1988;157(3):472-9.
- Blaser MJ, Black RE, Duncan DJ, Amer J. *Campylobacter jejuni*-specific serum antibodies are elevated in healthy Bangladeshi children. J Clin Microbiol 1985;21:164-7.
- Blaser MJ, Perez-Perez GI, Smith PF, Patton C, Tenover FC, Lastovica AJ, Wang WL. Extraintestinal *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections: host factors and strain characteristics. J Infect Dis 1986;153:552-9.
- Blaser MJ, Powers BW, Cravens J, Wang WL. *Campylobacter* enteritis associated with canine infection. Lancet 1978;2:979-81.
- Blaser MJ, Taylor DN, Feldman RA. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections. Epidemiol Rev 1983a;5:157-76.
- Blaser MJ, Weiss SH, Barrett TJ. *Campylobacter* enteritis associated with a healthy cat. JAMA 1982;247:816.
- Blaser MJ, Wells JG, Feldman RA, Pollard RA, Allen JR. The collaborative diarrheal disease study group. *Campylobacter* enteritis in the United States: a multicenter study. Ann Intern Med 1983b;98:360-5.
- Boer E de. *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* en *Salmonella* in wild en gevogelte. Tijdschr Diergeneesk 1983;108:831-6.
- Boer E de. Besmetting van rundvee en rundvlees met *Salmonella* en *Campylobacter*. VMT 1994;4:18-9.
- Boer E de, Brink P, Doorenbos FW, Janssen FW. Microbiologisch en chemisch onderzoek van kalkoenproducten. De Ware(n)-Chemicus 1994;24:164-8.
- Boer E de, Hahné M. Cross-contamination with *Campylobacter jejuni* and *Salmonella* spp. from raw chicken products during food preparation. J Food Prot 1990;53:1067-8.
- Boer E de, Hartog BJ, Borst GHA. Milk as a source of *Campylobacter jejuni*. Neth Milk Dairy J 1984;38:183-94.
- Boer E de, Segers T, Assië D. Microbiologische kwaliteit van wild bemonsterd in de horeca. De Ware(n)-Chemicus 1997;27:122-5.
- Boer P de, Wagenaar JA, Achterberg RP, Putten JPM van, Schouls LM, Duim B. Generation of *Campylobacter jejuni* genetic diversity *in vivo*. Mol Microbiol, in press.
- Boer JC de. The incidence of *Salmonella* and *Campylobacter* species occurring in the Mersey-Forth water systems, and its association with human disease. Austr J Med Sci 1996; 17(3):91-100.
- Bolton FJ, Coates D, Hutchinson DN. The ability of *Campylobacter* media supplements to neutralize photochemically induced toxicity and hydrogen peroxide. J Appl Bacteriol 1984a;56(1):151-7.
- Bolton FJ, Coates D, Hutchinson DN, Godfree AF. A study of thermophilic *Campylobacter* in a river system. J Appl Bacteriol 1987;62:167-76.
- Bolton FJ, Hutchinson DN, Coates D. A blood-free selective medium for the isolation of *Campylobacter jejuni* from faeces. J Clin Microbiol 1984b;19:169-71.
- Bolton FJ, Surman SB, Martin K, Wareing DRA, Humphrey TJ. Presence of *Campylobacter* and *Salmonella* in sand from bathing beaches. Epidemiol Infect 1999;122(1):7-13.
- Bont SJCW. Position paper Nederland. 34e vergadering van het Codex Committee on Food Hygiene, Bangkok. 2001.
- Borck B, Lund M, Pedersen K, Madsen M. Detection of *Campylobacter* spp. in turkey samples by conventional culture, PCR and two enzyme immunoassays. Int J Med Microbiol 2001;291:107.
- Boucher SN, Chamberlain AHL, Adams MT. Enhanced survival of *Campylobacter jejuni* in association with wood. J Food Prot 1998;61:26-30.
- Bremell T, Bjelle A, Svedhem Å. Rheumatic symptoms following an outbreak of *Campylobacter* enteritis: a five year follow up. Ann Rheum Dis 1991;50(12):934-8.
- Brennhovd O, Kapperud G, Langeland G. Survey of thermotolerant *Campylobacter* spp. and *Yersinia* spp. in three surface water sources in Norway. Int J Food Microbiol 1992;15(3-4):327-38.
- Brown P, Kidd D, Riordan T, Barrell RA. An outbreak of food-borne *Campylobacter jejuni* infection and the possible role of cross-contamination. J Infect 1988;17: 171-6.
- Bruve D, Zochowski W, Fleming GA. *Campylobacter* infections in cats and dogs. Vet Rec 1980;107:200-1.

- Bull SA, Domingue G, Allen VM, Corry JEL, Humphrey TJ. Investigation of the level of contamination of negative flocks with thermophilic *Campylobacter* spp. at the post-chill stage of processing. *Int J Med Microbiol* 2001;291:89.
- Bunte FHJ, Wolbrink M, Rie JP van, Burgers S. Kiplekker, een kosten-baten analyse van een reductie in de besmetting van pluimveevlees met *Salmonella* en *Campylobacter*. Den Haag: LEI; 2001. Rapport 3.01.03.2001.
- Burnens AP, Angeloz-Wick B, Nicolet J. Comparison of *Campylobacter* carriage rates in diarrheic and healthy pet animals. *Zentralbl Veterinarmed [B]* 1992;39(3):175-80.
- Buswell CM, Herlihy YM, Lawrence LM, McGuiggan JTM, Marsh PD, Keevil CW, Leach SA. Extended survival and persistence of *Campylobacter* spp. in water and aquatic biofilms and their detection by immunofluorescent-antibody and -rRNA staining. *Appl Environ Microbiol* 1998;64(2):733-41.
- Butzler JP, Dekeyser P, Detrain M, Dehaen F. Related vibrio in stools. *J Pediatr* 1973;82: 493-5.
- Butzler JP, Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis. *Clin Gastroenterol* 1979;8(3):737-65.
- Buzby JC, Fox JA, Ready RC, Crutchfield SR. Measuring consumer benefits of food safety risk reductions. *J Agricult Appl Econ* 1998;30(1):69-82.
- Cappelier JM, Magras C, Jouve JL, Federighi M. Recovery of viable but non-culturable *Campylobacter jejuni* cells in two animal models. *Food Microbiol* 1999a;16(4):375-83.
- Cappelier JM, Minet J, Magras C, Colwell RR, Federighi M. Recovery in embryonated eggs of viable but nonculturable *Campylobacter jejuni* cells and maintenance of ability to adhere to HeLa cells after resuscitation. *Appl Environ Microbiol* 1999b;65(11):5154-7.
- Carter AM, Pacha RE, Clarke GW, Williams EA. Seasonal occurrence of *Campylobacter* spp. in surface waters and their correlation with standard indicator bacteria. *Appl Environ Microbiol* 1987;53 :523-6.
- Cason JA, Baily JS, Stern NJ, Whittemore AD, Cox NA. Relationship between aerobic bacteria, *Salmonellae* and *Campylobacter* on broiler carcasses. *Poultry Sci* 1997;76: 1037-41.
- Cason JA, Buhr RJ, Dickens JA, Musgrove MT, Stern NJ. Carcass microbiological quality following intermittent scalding and defeathering. *J Appl Poultry Res* 1999;8:368-73.
- Castillo A, Escartin EF. Survival of *Campylobacter jejuni* on sliced watermelon and papaya. *J Food Prot* 1994;57:166-8.
- Caswell J (ed). Valuing Food Safety and Nutrition. Food Marketing Policy Center, Department of Agriculture and Resource Economics, University of Connecticut, VS; 1997.
- Charvalos E, Tselentis Y, Hamzehpour MM, Kohler T, Pechere JC. Evidence for an efflux pump in multidrug-resistant *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2019-22.
- Christensen B, Sommer H, Rosenquist H, Nielsen N. Risk assessment on *Campylobacter jejuni* in chicken products. Copenhagen, Denmark: Danish Veterinary and Food Administration; 2001.
- Coates D, Hutchinson DN, Bolton FJ. Survival of thermophilic *Campylobacters* on finger tips and their elimination by washing and disinfection. *Epidemiol Infect* 1987;99:265-74.
- Cogan TA, Bloomfield SF, Humphrey TJ. The effectiveness of hygiene procedures for prevention of cross-contamination from chicken carcasses in the domestic kitchen. *Lett Appl Microbiol* 1999;29:354-8.
- Corry JEL, Atabay HI. Poultry as a source of *Campylobacter* and related organisms. *J Appl Microbiol* 2001;90:96S-114S.
- Corry JEL, James C, James SJ, Hinton M. *Salmonella*, *Campylobacter* and *Escherichia coli* O157:H7 decontamination techniques for the future. *Int J Food Microbiol* 1995;28:187-96.
- Cox LA, Popken D. A simulation model of human health risks from chicken-borne *Campylobacter jejuni*. Denver, Colorado: Cox Associates; 2001.
- Debets-Ossenopp YJ, Plot RGJ, Westerloo DJ van, Goodwin A, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Berg NE, et al. Insertion of mini-IS605 and deletion of adjacent sequences in the nitroreductase (*rdxA*) gene cause metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* NCTC11637. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2657-62.
- Dekeyser P, Gossuin-Detrain M, Butzler J-P, Sternon J. Acute enteritis due to related vibrio: first positive stool cultures. *J Infect Dis* 1972;125:390-2.
- Deming MS, Tauxe RV, Blake PA. Sporadic *Campylobacter* enteritis at a university from eating chicken and from cats. *Am J Epidemiol* 1987;126:526-34.

- Desmarus N, Bazin F, Gueguen M. Microbiological composition of raw milk from selected farms in the Camembert region of Normandy. *J Appl Microbiol* 1997;83:53-8.
- Dingle KE, Colles FM, Wareing DR, Ure R, Fox AJ, Bolton FE, et al. Multilocus sequence typing system for *Campylobacter jejuni*. *J Clin Microbiol* 2001;39:14-23.
- Doyle LP. A vibrio associated with swine dysentery. *Am J Vet Res* 1944;5:3-5.
- Doyle MP, Roman DJ. Growth and survival of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* as a function of temperature and pH. *J Food Prot* 1981;44(8):596-601.
- Doyle MP, Roman DJ. Sensitivity of *Campylobacter jejuni* to drying. *J Food Prot* 1982;45: 507-10.
- Doyle MP, Schoeni JL. Isolation of *Campylobacter jejuni* from retail mushrooms. *Appl Environ Microbiol* 1986;51:449-50.
- Duffy EA, Belk KE, Sofos JN, Bellinger GR, Pape A, Smith GC. Extent of microbial contamination in United States pork retail products. *J Food Prot* 2001;64:172-8.
- Dufrenne J, Ritmeester W, Delfgou-van Asch E, Leusden F van, Jonge R de. Quantification of the contamination of chicken and chicken products in the Netherlands with *Salmonella* and *Campylobacter*. *J Food Prot* 2001;64(4):538-41.
- Duim B, Ang CW, Belkum A van, Rigter A, Leeuwen WJ van, Endtz HP, et al. Amplified fragment length polymorphism analysis of *C. jejuni* strains isolated from chickens and from patients with gastroenteritis, Guillain-Barré or Miller Fisher syndrome. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:3917-23.
- Duim B, Vandamme PR, Rigter A, Laevens S, Dijkstra JR, Wagenaar JA. Differentiation of *Campylobacter* species by AFLP fingerprinting. *Microbiol* 2001;147:2729-37.
- Duim B, Wassenaar TM, Rigter A, Wagenaar JA. High-resolution genotyping of *Campylobacter* strains isolated from poultry and humans with AFLP fingerprinting. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:2369-75.
- Duggan J, Bates MP, Phillips CA. The efficacy of subsurface flow reed bed treatment in the removal of *Campylobacter* spp., faecal coliforms and *Escherichia coli* from poultry litter. *Int J Environ Health Res* 2001;11:168-80.
- Duynhoven YTHP van, Wit MAS de, Broek MJM van den. Registratie van voedselinfecties en -vergiftigingen onderzocht door GGD's en Keuringsdiensten van Waren. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2000. Rapport nr. 213690007.
- Eberhardt-Philips J, Walker N, Garrett N, Bell D, Sinclair D, Rainger W, et al. *Campylobacteriosis* in New-Zealand: results of a case-control study. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:686-91.
- Effler P, Jeong MC, Kimura A, Nakata M, Burr R, Cremer E, Slutsker L. Sporadic *Campylobacter jejuni* infections in Hawaii: Associations with prior antibiotic use and commercially prepared chicken. *J Infect Dis* 2001;183:1152-5.
- Egmond HJ van. Onderzoek naar de microbiologische kwaliteit van kipfilet. Wageningen: RIKILT; 1998. Rapport project 713.1131.
- Endtz HP, Mouton RP, Reijden T van der, Ruijs GJ, Biewer M, Klingereren B van. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* spp isolated from human stools and poultry products. *Lancet* 1990;335:787.
- Endtz HP, Ruijs GJ, Klingereren B van, Jansen WH, Reyden T van der, Mouton RP. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:199-208.
- Endtz HP, Vliegenhart JS, Vandamme P, Weverink HW, Braak NP van den, Verbrugh HA, et al. Genotypic diversity of *Campylobacter lari* isolated from mussels and oysters in the Netherlands. *Int J Food Microbiol* 1997;34:79-88.
- Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg Infect Dis* 2001;7(1):24-34.
- Escherich T. Articles adding to the knowledge of intestinal bacteria, III. On the existence of vibrios in the intestines and feces of babies. *Munch Med Wochenschr* 1886;33:815-7.
- Evans SA. Epidemiological studies of *Salmonella* and *Campylobacter* in poultry [dissertation]. London, United Kingdom: University of London; 1997.
- Evans HS, Maden P, Douglas C. General outbreaks of infectious intestinal disease in England and Wales: 1995 and 1996. *Commun Dis Public Health* 1998;1:167-4.

- Evers EG, Henken AM. Risk assessment and data: experience with STEC O157. In: Nes A van, editor. Proceedings (13) of the annual meeting of the Dutch society for veterinary epidemiology and economics 2000 Dec 13; Utrecht. p. 37-47.
- Fazil A, Lowman R, Stern N, Lammerding AM. Quantitative risk assessment model for *Campylobacter jejuni* in chicken. 10th international workshop on CHRO (Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms); 1999 Sep; Baltimore Maryland. Abstract No. CF10, p. 65.
- Fearnley C, Ayling R, Cawthraw S, Newell DG. The formation of viable but nonculturable *C. jejuni* and their failure to colonise one-day-old chicks. In: Campylobacters, helicobacters, and other related organisms. New York: Plenum Press; 1996. p. 101-5.
- Federighi M, Magras C, Pilet MF, Woodward D, Johnson W, Jugiau F, et al. Incidence of thermotolerant *Campylobacter* in foods assessed by NF ISO 10272 standard: results of a two year study. *Food Microbiol* 1999;16:195-204.
- Fitzgerald C, Owen RJ, Stanley J. Comprehensive ribotyping scheme for heat-stable serotypes of *Campylobacter jejuni*. *J Clin Microbiol* 1996;34:265-9.
- Fricker CR, Park RWA. A two-year study of the distribution of 'thermophilic' *Campylobacter* in human, environmental and food samples from the Reading area with particular reference to toxin production and heat-stable serotype. *J Appl Bacteriol* 1989;66:477-90.
- Friedman CR, Neimann J, Wegener HC, Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* in the United States and other industrialized nations. In: Nachamkin I, Blaser MJ, editors. *Campylobacter*. 2<sup>nd</sup> ed. Washington, D.C.: ASM Press, 2000a:121-38.
- Friedman C, Reddy S, Samuel M, Marcus R, Bender J, Desai S, et al. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infections in the United States: A case-control study on Foodnet sites. 2nd International Conference on Emerging Infectious Diseases. Atlanta, GA, July 2000b.
- Frost JA, Kramer JM, Gillanders SA. Phage typing of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* and its use as an adjunct to serotyping. *Epidemiol Infect* 2000;123:47-55.
- Frost JA, Oza AN, Thwaites RT, Rowe B. Serotyping scheme for *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* based on direct agglutination of heat stable antigens. *J Clin Microbiol* 1998;36:335-9.
- Galbraith NS. *Campylobacter* enteritis. *BMJ* 1998;297:1219-20.
- Genigeorgis CA, Hassuneh M, Collins P. *Campylobacter jejuni* infection on poultry farms and its effect on poultry meat contamination during slaughtering. *J Food Prot* 1986;49:895-903.
- Gerwen SJ van, Giffel MC te, Riet K van 't, Beumer RR, Zwietering MH. Stepwise quantitative risk assessment as a tool for characterization of microbiological food safety. *J Appl Microbiol* 2000;88(6):938-51.
- Gezondheidsraad. Voedselinfecties. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000. Publicatie nummer 2000/09.
- Gezondheidsraad. Advies *Campylobacter jejuni* infecties in Nederland. Den Haag: Gezondheidsraad, 1988; publicatie nr. 1988/13.
- Giacoboni GI, Itoh K, Hirayama K, Takahashi E, Mitsuoka T. Comparison of fecal *Campylobacter* in calves and cattle of different ages and areas in Japan. *J Vet Med Sci* 1993;55:555-9.
- Giessen AW van de, Bloemberg BP, Ritmeester WS, Tilburg JJ. Epidemiological study on risk factors and risk reducing measures for *Campylobacter* infections in Dutch broiler flocks. *Epidemiol Infect* 1996a;117:245-50.
- Giessen AW van de, Heuvelman CJ, Abee T, Hazeleger WC. Experimental studies on the infectivity of non-culturable forms of *Campylobacter* spp. in chicks and mice. *Epidemiol Infect* 1996b;117:463-70.
- Giessen AW van de, Mazurier SI, Jacobs-Reitsma WF, Jansen W, Berkers P, Ritmeester W, et al. Study on the epidemiology and control of *Campylobacter jejuni* in poultry broiler flocks. *Appl Environ Microbiol* 1992;58:1913-7.
- Giessen AW van de, Tilburg JJHC, Ritmeester WS, Plas J van der. Reduction of *Campylobacter* infections in broiler flocks by application of hygiene measures. *Epidemiol Infect* 1998;121:57-66.
- Goksoy EO, James C, Corry JEL, James SJ. Surface pasteurisation of poultry meat using steam at atmospheric pressure. *J Food Eng* 2000a;45:111-7.
- Goksoy EO, James C, Corry JEL. The effect of short-time microwave treatment on inoculated pathogens and the shelf-life of chicken. *J Food Eng* 2000b;45:153-60.

- Gomolka M, Uradzinski J. Occurrence of *Campylobacter* species in raw milk in North Eastern Poland. *Milchwissenschaft* 1996;51:366-8.
- Goodwin A, Kersulyte D, Sisson G, Veldhuyzen van Zanten SJ, Berg DE, Hoffman PS. Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* is due to null mutations in a gene (*rdxA*) that encodes an oxygen-insensitive NADPH nitroreductase. *Mol Microbiol* 1998;28:383-93.
- Goosen ESM, Hoogenboom-Verdegaal AMM, Bartelds AIM, Sprenger MJW, Borgdorff MW. Incidentie van gastroenteritis in huisartsenpeilstations in Nederland, 1992-1993. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 1995. Rapport nr. 149101012.
- Grant CC, Konkel ME, Cieplak W Jr, Tompkins LS. Role of flagella in adherence, internalization, and translocation of *Campylobacter jejuni* in nonpolarized and polarized epithelial cell cultures. *Infect Immun* 1993;61(5):1764-71.
- Grau FH. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis* in the intestinal tract and on the carcasses of calves and cattle. *J Food Prot* 1988;51:857-61.
- Graves TK, Braedly KK, Crutcher JM. Outbreak of *Campylobacter* enteritis associated with cross-contamination of food – Oklahoma 1996. *MMWR* 1998;47:129-31.
- Griffin MR, Dalley E, Fitzpatrick, Austin SH. *Campylobacter* gastroenteritis associated with raw clams. *J Med Soc New Jersey* 1980;80:607-9.
- Griffiths PL, Park RW. *Campylobacters* associated with human diarrhoeal disease. *J Appl Bacteriol* 1990;69(3):281-301.
- Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J. Diarrhea in developed countries: magnitude, special settings and aetiologies. *Rev Infect Dis* 1990;12:S41-50.
- Haas CN, Rose JB, Gerba CP. Quantitative microbial risk assessment. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1999.
- Hadley PJ, Holder JS, Hinton MH. Effects of fleece soiling and skinning method on the microbiology of sheep carcasses. *Vet Rec* 1997;140:570-4.
- Hald T, Wegener HC, Beck Joergensen B, editors. Annual Report on Zoonoses in Denmark. Copenhagen, Denmark: Danish Zoonosis Centre; 1998.
- Harrington CS, Thomson-Carter FM, Carter PE. Evidence for recombination in the flagellin locus of *Campylobacter jejuni*: Implications for the flagellin gene typing scheme. *J Clin Microbiol* 1997;35:2386-92.
- Harris NV. Surveillance of the flow of *Salmonella* and *Campylobacter* in a community. Seattle, Washington, US: Communicable Disease Control Section, Seattle-King County Health Department; 1984.
- Harris NV, Thompson D, Martin DC, Nolan CM. A survey of *Campylobacter* and other bacterial contaminants of pre-market chicken and retail poultry and meats. King County, Washington. *Am J Public Health* 1986a;76:401-6.
- Harris NV, Weiss NS, Nolan CM. The role of poultry and meat in the etiology of sporadic *Campylobacter jejuni/coli* enteritis. *Am J Public Health* 1986b;76:407-11.
- Hartnett E, Kelly L, Newell D, Wooldridge M, Gettinby G. A quantitative risk assessment for the occurrence of *Campylobacter* in chickens at the point of slaughter. *Epidemiol Infect* 2001;127(2):195-206.
- Havelaar AH, Wit MA de, Koningsveld R van, Kempen E van. Health burden in the Netherlands due to infection with thermophilic *Campylobacter* spp. *Epidemiol Infect* 2000;125(3):505-22.
- Hazeleger WC, Janse JD, Koenraad PM, Beumer RR, Rombouts FM, Abee T. Temperature-dependent membrane fatty acid and cell physiology changes in coccoid forms of *Campylobacter jejuni*. *Appl Environ Microbiol* 1995;61(7):2713-9.
- Hazeleger WC, Wouters JA, Rombouts FM, Abee T. Physiological activity of *Campylobacter jejuni* far below the minimal growth temperature. *Appl Environ Microbiol* 1998;64(10):3917-22.
- Hernandez J, Fayos A, Ferrus MA, Owen RJ. Random amplified polymorphic DNA fingerprinting of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* isolated from human faeces, seawater and poultry products. *Res Microbiol* 1995;146:685-96.
- Heuvelink AE, Wit B, Boer E de. Onderzoek van schapen- en lamsvlees op pathogenen. De Ware(n)-Chemicus 2001;31:163-71.
- Höller C. Quantitative and qualitative investigations *Campylobacter* in a sewage treatment plant. *Zbl Bakt Hyg* 1988;B815:326.

- Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis* 1987;9:1065-78.
- Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST. Chapter 2. Aerobic/ microaerophilic, motile, helical/vibrioid Gram negative bacteria. In: *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 9th ed. Baltimore, Maryland, USA: Williams and Wilkins; 1994.
- Hood AM, Pearson AD, Shahamat M. The extent of surface contamination of retailed chickens with *Campylobacter jejuni* serogroups. *Epidemiol Infect* 1988;100:17-25.
- Hopkins RS, Olmsted R, Istre GR. Endemic *Campylobacter jejuni* infection in Colorado: identified risk factors. *Am J Public Health* 1984;74:249-50.
- Hopkins RS, Scott AS. Handling raw chicken as a source for sporadic *Campylobacter jejuni* infections. *J Infect Dis* 1983;148:770.
- Horne PLM van. Economische evaluatie terugdringing Salmonella en Campylobacter in de keten van pluimveevlees. Beekbergen: Landbouw-Economisch Instituut (LEI-DLO); 1998.
- Humphrey TJ. Peroxide sensitivity and catalase activity in *Campylobacter jejuni* after injury and during recovery. *J Appl Bacteriol* 1988;64(4):337-43.
- Humphrey TJ. Human *Campylobacter* infections: epidemiology and control. *Sci Prog* 1995;78(2): 135-46.
- Humphrey TJ, Hart RJ. *Campylobacter* and *Salmonella* contamination of unpasteurized cow's milk on sale to the public. *J Appl Bacteriol* 1988;65:463-7.
- Humphrey TJ, Martin KW, Slader J, Durham K. *Campylobacter* spp in the kitchen: spread and persistence. *J Appl Microbiol* 2001;90:115S-20S.
- Hutchinson DN, Bolton FJ. Improved blood-free selective medium for the isolation of *Campylobacter jejuni* from faecal specimens. *J Clin Pathol* 1984;34:956-7.
- Jacobs BC, Endtz H, Meché FG van der, Hazenberg MP, Achtereekte HA, Doorn PA van. Serum anti-GQ1b IgG antibodies recognize surface epitopes on *Campylobacter jejuni* from patients with Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1995;37:260-4.
- Jacobs-Reitsma WF. Epidemiology of *Campylobacter* in poultry [dissertatie]. Wageningen: Landbouwniversiteit Wageningen; 1994.
- Jacobs-Reitsma WF. *Campylobacter* bacteria in breeder flocks. *Avian Dis* 1995;39:355-9.
- Jacobs-Reitsma WF. *Campylobacter* in the food supply. In: Nachamkin I, Blaser MJ, editors. *Campylobacter*. 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC: ASM Press; 2000. p. 467-82.
- Jacobs-Reitsma WF, Boer E de. Revision of ISO 10272:1995-Detection of thermotolerant *Campylobacter* in foods. *Int J Med Microbiol* 2001a;291:104.
- Jacobs-Reitsma WF, Becht C, Verspaandonk A, Putirulan FF, Plas J van der, Havekes M, et al. Gecombineerde eindrapportage van de projecten: "Beheersing van *Campylobacter* in de vleeskuikenhouderij" en "Tracering van *Campylobacter* door middel van genotypering". Lelystad: ID-Lelystad; 2000. Rapport 294.47027.02.02.
- Jacobs-Reitsma WF, Becht C, Vries T de, Plas J van der, Duim B, Wagenaar J. No evidence for vertical transmission of *Campylobacter* in a study on Dutch breeder and broiler farms. *Int J Med Microbiol* 2001b;291:39.
- Jacobs-Reitsma WF, Bolder N. The role of transport crates in *Campylobacter* contamination of broilers. In: Lastovica AJ, Newell DG, Lastovica EE, editors. *Campylobacter, Helicobacter & related organisms*. Institute of Child Health, Cape Town, South Africa; 1998:379-80.
- Jacobs-Reitsma WF, Bolder NM, Mulder RWA. Caecal carriage of *Campylobacter* and *Salmonella* in Dutch broiler flocks at slaughter: a one year study. *Poultry Sci* 1994a; 73:1260-6.
- Jacobs-Reitsma WF, Giessen AW van de, Bolder NM, Mulder RWA. Epidemiology of *Campylobacter* spp. at two Dutch broiler farms. *Epidemiol Infect* 1995;114:413-22.
- Jacobs-Reitsma WF, Koenraad PMFJ, Bolder NM, Mulder RWA. In vitro susceptibility of *Campylobacter* and *Salmonella* isolates from broilers to quinolones, ampicillin, tetracycline and erythromycin. *Vet Q* 1994b;16:206-8.
- Jones DM, Sutcliffe EM, Curry A. Recovery of viable but non-culturable *Campylobacter jejuni*. *J Gen Microbiol* 1991;137( Pt 10):2477-82.
- Jones FS, Orcutt M, Little RB. Vibrios (*Vibrio jejuni*, n. sp.) associated with intestinal disorders of cows and calves. *J Exp Med* 1931;53:853-64.
- Jones K. *Campylobacters* in water, sewage and the environment. *J Appl Microbiol* 2001; 90:68S-79S.

- Jones K, Betaieb M, Telford DR. Seasonal variation of thermophilic *Campylobacters* in sewage sludge. *J Appl Bacteriol* 1990a;69:185-9.
- Jones K, Betaieb M, Telford DR. Correlation between environmental monitoring of thermophilic *Campylobacters* in sewage effluent and the incidence of *Campylobacter* infection in the community. *J Appl Bacteriol* 1990b;69:235-40.
- Jones K, Betaieb M, Telford DR. Thermophilic *Campylobacters* in surface waters around Lancaster, UK: negative correlation with *Campylobacter* infections in the community. *J Appl Bacteriol* 1990c;69:758-64.
- Jones K, Obiri-Danso K. Birds, not sewage, are the source of *Campylobacters* for Morecambe Bay bathing waters and mussels. *Int J Med Microbiol* 2001;291:151.
- Jonker KM, Vliegenhart JS, Boer E de. Microbiologisch en chemisch onderzoek van schelpdieren. *De Ware(n)-Chemicus* 2000;30:168-72.
- Josephson KL, Rubino JR, Pepper IL. Characterisation and quantification of bacterial pathogens and indicator organisms in household kitchens with and without the use of a disinfectant cleaner. *J Appl Microbiol* 1997;83:737-50.
- Kapperud G, Skjerve E, Bean NH, Ostroff SM, Lassen J. Risk factors for sporadic *Campylobacter* infections: results of a case-control study in southeastern Norway. *J Clin Microbiol* 1992;30:3117-21.
- Kapperud G, Skervje E, Vik L, Hauge K, Lysaker A, Aalmen I, et al. Epidemiological investigations of risk factors for *Campylobacter* colonization in Norwegian broiler flocks. *Epidemiol Infect* 1993;114:413-21.
- Kasteren J van. Gezamenlijk zuiveren veel goedkoper. *Tijdschrift voor de Leefomgeving* 2001; 3:18-9.
- Kearney TE, Larkin MJ, Levett PN. The effect of slurry storage and anaerobic digestion on survival of pathogenic bacteria. *J Appl Bacteriol* 1993;74:86-93.
- Kelly DJ. The physiology and metabolism of *Campylobacter jejuni* and *Helicobacter pylori*. *J Appl Microbiol* 2001;90:16S-24S.
- Ketley JM. Virulence of *Campylobacter* species: a molecular genetic approach. *J Med Microbiol* 1995;42(5):312-27.
- Keuringsdienst van Waren. Jaarverslag 1999, Den Haag; 2000: p. 23.
- Koenraad PMFJ, Hazeleger WC, Laan T van der, Beumer RR, Rombouts FM. Survey of *Campylobacter* spp. in sewage plants in the Netherlands. *Food Microbiol* 1994; 11(1):65-73.
- Koenraad PMFJ, Rombouts FM, Notermans SHW. Epidemiological aspects of thermophilic *Campylobacter* in water-related environments: A review. *Water Environ Res* 1997; 69:52-63.
- Kokotovic B, On SLW. High-resolution genomic fingerprinting of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* by analysis of amplified fragment length polymorphisms. *FEMS Microbiol Lett* 1999;173:77-84.
- Koningsveld R van, Doorn PA van, Schmitz PIM, Meché FGA van der. Mild forms of Guillain-Barré syndrome in an epidemiologic survey in the Netherlands. *Neurology* 2000; 54:620-5.
- Koopmanschap MA, Rutten FFH, Ineveld BM van, Roijen L van. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ* 1995;14:171-89.
- Korhonen LK, Martikainen PJ. Comparison of the survival of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in culturable form in water. *Can J Microbiol* 1991a;37:530-3.
- Korhonen LK, Martikainen PJ. Survival of *Escherichia coli* and *Campylobacter jejuni* in untreated and filtered lake water. *J Appl Bacteriol* 1991b;71(4):379-82.
- Korsak N, Daube G, Ghafir Y, Chahed A, Jolly S, Vindevogel H. An efficient sampling technique used to detect four pathogens on pork and beef carcasses in nine Belgian abattoirs. *J Food Prot* 1998;61:535-41.
- Kramer JM, Frost JA, Bolton FJ, Wareing DRA. *Campylobacter* contamination of raw meat and poultry at retail sale: identification of multiple types and comparison with isolates from human infection. *J Food Prot* 2000;63:1654-9.
- Kwiatk K, Wojton B, Stern NJ. Prevalence and distribution of *Campylobacter* spp. on poultry and selected meat carcasses in Poland. *J Food Prot* 1990;53:127-30.
- Laan AM van der. Consumer Concerns in de Verenigde Staten. Een onderzoek naar de rol van consumentenzorgen in de Verenigde Staten van Amerika. Eindschrijft Algemene Letteren in opdracht van het Ministerie van LNV, Universiteit Utrecht, 8 juli 1999.

- Lawson AJ, On SL, Logan JM, Stanley J. *Campylobacter hominis* sp. nov., from the human gastrointestinal tract. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51:651-60.
- Lee A, O'Rourke JL, Barrington PJ, Trust TJ. Mucus colonization as a determinant of pathogenicity in intestinal infection by *Campylobacter jejuni*: a mouse cecal model. *Infect Immun* 1986;51:536-46.
- Lee A, Smith SC, Coloe PJ. Survival and growth of *Campylobacter jejuni* after artificial inoculation onto chicken skin as a function of temperature and packaging conditions. *J Food Prot* 1998;61(12):1609-14.
- Levy AJ. A gastro-enteritis outbreak probably due to a bovine strain of vibrio. *Yale J Biol Med* 1946;18:243-58.
- Lighton LL, Kaczmarek EB, Jones DM. A study of risk factors for *Campylobacter* infections in spring. *Public Health* 1991;105:199-203.
- Line JE. 10th International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms. Baltimore USA; 1999. Abstract CF14.
- Lior H, Woodward DL, Edgar JA, Laroche LJ, Gill P. Serotyping of *Campylobacter jejuni* by slide agglutination based on heat-labile antigenic factors. *J Clin Microbiol* 1982;15:761-8.
- Lisdonk EH van de, Bosch WJHM van den, Huygen FJA, Lagro-Janssen ALM. *Ziekten in de huisartspraktijk*. Utrecht: Wetenschappelijke Uitgeverij Bunge; 1994.
- Little C, Gillespie I, Louvois J de, Mitchell R. Microbiological investigation of hala butchery products and butcher's premises. *Commun Dis Public Health* 1999a;2:114-8.
- Little CL, Louvois J de. The microbiological examination of butchery products and butchers' premises in the United Kingdom. *J Appl Microbiol* 1998;85:177-86.
- Little C, Roberts D, Youngs E, Louvais J de. Microbiological quality of retail imported unprepared whole lettuce. *J Food Prot* 1999b;62:325-8.
- Logan JM, Burnens A, Linton D, Lawson AJ, Stanley J. *Campylobacter lanienae* sp. nov., a new species isolated from workers in an abattoir. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000; 50:865-72.
- Lowrie DB, Pearce JH, Kennedy JF. The effect of osmotic variation upon the growth of *Vibrio fetus*. *J Gen Microbiol* 1974;80(2):541-8.
- Madden RH, Moran L, Scates P. Frequency of occurrence of *Campylobacter* spp. in red meats and poultry in Northern Ireland and their subsequent subtyping using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism and the random amplified polymorphic DNA method. *J Appl Microbiol* 1998;84:703-8.
- Mansfield LS, Abner SR. Molecular mechanisms governing *Campylobacter* pathogenicity. In: *Microbial Foodborne Diseases; mechanisms of pathogenesis and toxin synthesis*. Lancaster, Pennsylvania: Technomic Publishing Company, Inc. 2000:191-243.
- Martikainen PJ, Korhonen LK, Kosunen TU. Occurrence of thermophilic *Campylobacters* in rural and urban surface waters in central Finland. *Water Res* 1990;24(1):91-6.
- McCarthy N, Giesecke J. Incidence of Guillain-Barré Syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. *Am J Epidemiol* 2001;153:610-4.
- McFadyean J, Stockman S. Report of the Departmental Committee appointed by the board of agriculture and fisheries to inquire into epizootic abortion. III. Abortion in sheep. HMSO, London, UK; 1913.
- McManus C, Lanier JM. *Salmonella*, *Campylobacter* and *Yersinia enterocolitica* in raw milk. *J Food Prot* 1987;50:51-5.
- McNamara MA. Establishment of baseline data on the microbiota of meats. *J Food Safety* 1995;15:113-9.
- Mead GC. Strategies for post-harvest control of *Campylobacter*. In: *Proceedings Campyforum Symposium 'Campylobacter Control in Poultry'*; 2000 Nov 26; Århus, Denmark: Danish Veterinary Laboratory; 2000. p. 57-63.
- Medema GJ, Schets FM. *Campylobacter* en *Salmonella* in open reservoirs voor de drinkwaterbereiding. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 1994. Rapport nr. 149103002.
- Medema GJ, Schets FM, Giessen AW van de, Havelaar AH. Lack of colonisation of 1 day old chicks by viable, non-culturable *Campylobacter jejuni*. *J Appl Bacteriol* 1992;72:512-6.
- Medema GJ, Teunis PF, Havelaar AH, Haas CN. Assessment of the dose-response relationship of *Campylobacter jejuni*. *Int J Food Microbiol* 1996;30(1-2):101-11.
- Mevius DJ, Veldman KT, Giessen A van de, Leeuwen WJ van. Preliminary results of antibiotic

- resistance monitoring in the Netherlands. Tijdschr Diergeneesk 2000;125:143-6.
- Mevius DJ, Wannet W, Giessen A van de. Monitoring of antimicrobial resistance. In: Van Pelt W and Valkenburg SM (eds). Zoonosis and zoonotic agents in humans, food, animals and feed in the Netherlands in 2001. p. 47-51. Report of Inspectorate for Public Health and Veterinary Public Health and the Institute for Public Health and the Environment.
- Miles S, Frewer LJ. Investigating specific concerns about different food hazards. Institute of Food Research, United Kingdom. In: Food Quality and Preference 2001;12:47-61.
- Miller IS, Bolton FJ, Dawkins HC. An outbreak of *Campylobacter* enteritis transmitted by puppies. Environ Health 1987;95:11-4.
- Mishu B, Blaser MJ. The role of *Campylobacter jejuni* infection in the initiation of Guillain-Barré syndrome. Clin Infect Dis 1993;17:104-8.
- Moore JE, Wilson TS, Wareing DRA, Wilson IG, Humphrey TJ, Murphy P.G. Occurrence of thermophilic *Campylobacter* spp. in foods and waters in Northern Ireland. In: Newell DG, Ketley JM, Fieldman RA, editors. *Campylobacters, helicobacters, and related organisms*. New York: Plenum Press; 1996.
- Murano E. Irradiation of fresh meats. Food Technol 1995;49:52-4.
- Nachamkin I. *Campylobacter* and *Arcobacter*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 7th edition. Washington DC ASM press; 1999. p. 716-26.
- Nachamkin I, Allos BM, Ho T. *Campylobacter* species and Guillain-Barré syndrome. Clin Microbiol Rev 1998;11:555-67.
- Nachamkin I, Allos BM, Ho, TW. *Campylobacter jejuni* infection and the association with Guillain-Barré Syndrome. In: Nachamkin I, Blaser MJ, editors. *Campylobacter*, 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC: ASM Press; 2000. p. 155-75.
- Nachamkin I, Bohachick K, Patton CM. Flagellin gene typing of *Campylobacter jejuni* by restriction fragment length polymorphism analysis. J Clin Microbiol 1993;31:1531-6.
- National Advisory Committee on Microbiological Criteria for Foods. *Campylobacter jejuni/coli*. J Food Prot 1994;57:1101-21.
- National Advisory Committee on Microbiological Criteria for Foods. Microbiological safety evaluations and recommendations on fresh produce. Food Control 1999;10:117-43.
- Nauta MJ. Modelling van de transmissie van Salmonella via pluimveevlees, van bedrijf tot consument: de stand van zaken. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 1998. Rapport nr. 257851001.
- Nauta MJ. Separation of uncertainty and variability in quantitative microbial risk assessment models. Int J Food Microbiol 2000;57:9-18.
- Nauta MJ (in cooperation with F. Carlin). A modular process risk model structure for quantitative microbiological risk assessment and its application in an exposure assessment of *Bacillus cereus* in a REPFED. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2001. Report nr. 149106 007.
- Nauta MJ. Modelling bacterial growth in quantitative risk assessment: Is it possible? Int J Food Microbiol 2002;73:297-304.
- Nauta MJ, Evers EG, Takumi K, Havelaar AH. Risk assessment of Shiga-toxin producing *Escherichia coli* O157 in steak tartare in the Netherlands. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2001. Report nr. 257851003.
- Neal KR, Slack RC. The autumn peak in *Campylobacter* gastro-enteritis. Are the risk factors the same for travel- and UK-acquired *Campylobacter* infections. J Public Health Med 1995;17: 98-102.
- Neal KR, Slack RC. Diabetes mellitus, anti-secretory drugs and other risk factors for *Campylobacter* enteritis in adults: a case-control study. Epidemiol Infect 1997; 119:307-11.
- Neimann J, Engberg J, Molbak K, Wegener HC. Foodborne risk factors associated with sporadic campylobacteriosis in Denmark. Dansk Veterinærtidsskrift 1998;81:1-10.
- Newell DG. *Campylobacter* in cattle, sheep and pigs, monitoring and control. Zoonotic infections in livestock and the risk for public health. Venue Glaziers Hall, London Bridge; 2000.
- Newell DG, Hartnett E, Madsen M, Engberg J, Hald T, Wedderkopp A, et al. Comparison of seasonality in *Campylobacter* infections in chickens from three European countries. Cost Action 97 symposium, Lelystad, 1999.

- Newell DG, Shreeve JE, Toszeghi M, Dominique G, Bull S, Humphrey T, et al. Changes in the carriage of *Campylobacter* strains by poultry carcasses during processing in abattoirs. *Appl Environ Microbiol* 2001;67:2636-40.
- Newell DG, Wagenaar JA. Poultry infection and their control at the farm level. In: Nachamkin I, Blaser MJ, editors. *Campylobacter* 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC: ASM Press; 2000. p. 497-510.
- Norkrans G, Svedhem A. Epidemiologic aspects of *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Hyg (Cambridge)* 1982;89:163-70.
- Nylen G, Palmer SR, Andersson Y, Bager F, Cowden J, Feierl G, et al. *Campylobacter* seasonality in Europe. *Proceedings of the 4th World Congress Foodborne Infections and Intoxications*. Berlin, Germany, 7-12 June 1998:293-297.
- Obiri-Danso K, Jones K. The effect of a new sewage treatment plant on faecal indicator numbers, *Campylobacters* and bathing water compliance in Morecambe Bay. *J Appl Microbiol* 1999a;86(4):603-14.
- Obiri-Danso K, Jones K. Distribution and seasonality of microbial indicators and thermophilic *Campylobacters* in two freshwater bathing sites in the river Lune in northwest England. *J Appl Microbiol* 1999b;87(6):822-32.
- Obiri-Danso K, Jones K. Intertidal sediments as reservoirs for hippurate negative *Campylobacters*, *Salmonellae* and faecal indicators in three EU recognised bathing waters in North West England. *Water Res* 2000;34(2):519-27.
- Obiri-Danso K, Paul N, Jones K. The effects of UVB and temperature on the survival of natural populations and pure cultures of *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Camp. lari* and urease-positive thermophilic campylobacters (UPTC) in surface waters. *J Appl Microbiol* 2001;90:256-67.
- Odumeru JA, Mitchel SJ, Alves DM, Lynch JA, Yee AJ, Wang SL, et al. Assessment of the microbiological quality of ready-to-use vegetables for health-care food services. *J Food Prot* 1997;60:954-60.
- On SL. Identification methods for *Campylobacters*, *Helicobacters*, and related organisms. *Clin Microbiol Rev* 1996;9(3):405-22.
- On SL, Harrington CS. Identification of taxonomic and epidemiological relationships among *Campylobacter* species by numerical analysis of AFLP profiles. *FEMS Microbiol Lett* 2000;193:161-9.
- Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Amstelveen: College voor Zorgverzekeringen; 2000.
- Oosterom J, Dekker R, Wilde GJA, Kempen-de Troye F, Engels GB. Prevalence of *Campylobacter jejuni* and *Salmonella* during pig slaughtering. *Vet Q* 1985 ;7:31-4.
- Oosterom J, Engels GB, Peters R, Pot R. *Campylobacter jejuni* in cattle and in raw milk in the Netherlands. *J Food Prot* 1982;45:1212-3.
- Oosterom J, Uyl CH den, Bänffer JRJ, Huisman J. Epidemiologic investigations on *Campylobacter jejuni* in households with primary infection. *J Hyg* 1984;92:325-32.
- Oosterom J, Wilde GJA de, Boer E de, Blaauw LH de, Karman H. Survival of *Campylobacter jejuni* during poultry processing and pig slaughtering. *J Food Prot* 1983;46:702-6.
- Park RW, Griffiths PL, Moreno GS. Sources and survival of *Campylobacters*: relevance to enteritis and the food industry. *J Appl Bacteriol* 1991;20:97S-106S.
- Park CE, Sanders GW. Occurrence of thermotolerant *Campylobacters* in fresh vegetables sold at farmers' outdoor markets and supermarkets. *Can J Microbiol* 1992;38:313-6.
- Patterson MF. Sensitivity of *Campylobacter* spp. to irradiation in poultry meat. *Lett Appl Microbiol* 1995;20(6):338-40.
- Pearson AD, Greenwood MH, Donaldson J, Healing TD, Jones DM, Shahamat M, et al. Continuous source outbreak of campylobacteriosis traced to chicken. *J Food Prot* 2000;63:309-14.
- Pearson AD, Greenwood MH, Feltham RKA, Healing TD, Donaldson J, Jones DM, et al. Microbial ecology of *Campylobacter jejuni* in a United Kingdom chicken supply chain: intermittent common source, vertical transmission, and amplification by flock propagation. *Appl Environ Microbiol* 1996;62:4614-20.
- Pebody RG, Ryan MJ, Wall PG. Outbreaks of *Campylobacter* infection: rare events for a common pathogen. (CDR) Review; Communicable Disease Report, UK 7 1997;Review 3:R33-R37.

- Pelt W van, Giessen AW van de, Leeuwen WJ van, Wannet W, Henken AM, Evers EG, et al. Oorsprong, omvang en kosten van humane salmonellose. Deel 2: Schatting van de omvang van humane salmonellose in Nederland en daarmee gepaard gaande economische kosten. Infectieziekten Bulletin 2000;11(1):4-8.
- Pelt W van, Ronveaux O, Gallay A, Leeuwen WJ van, Chasseur-Libotte M-L, Duynhoven YTHP van, et al. Een explosie van *Salmonella* Enteritica serovar enteritidis (*S. enteritidis*) in België: een grensoverschrijdende problematiek? Infectieziekten Bulletin 1999;10(3):52-3.
- Pelt W van, Talsma E, Giessen AW van de, Neeling H de, Lambers J, Rotgers G. Resistance to fluoroquinolones marking the origin of human *Campylobacter* infections in the Netherlands. 11<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Istanbul, Turkey, 1-4 April 2001:1432.
- Pelt W van, Valkenburgh SM, editors. Zoonoses and zoonotic agents in humans, food, animals and feed in the Netherlands 2001. The Hague, the Netherlands: Inspectorate for Health Protection and Veterinary Public Health, Ministry of Public Health, Welfare and Sport; 2001.
- Pelt W van, Wit MAS de, Ronveaux O, Wannet WJB, Ligtoet EJJ, Duynhoven YTHP van. Laboratory surveillance of bacterial gastroenteritis in the Netherlands, 1991-2000. Epidemiology and Infection, submitted.
- Penner JL, Hennessey JN. Passive haemagglutination technique for serotyping *Campylobacter fetus* subsp. jejuni on the basis of soluble heat stable antigens. J Clin Microbiol 1980;12:732-7.
- Post DE. Food-borne pathogens. Monograph number 3, *Campylobacter*. Basingstoke, England: Oxoid, Unipath; 1996. 33p.
- Radomyski T, Murano EA, Olson DG, Murano PS. Elimination of pathogens of significance in food by low-dose irradiation: a review. J Food Prot 1994;57:73-86.
- Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RAC. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med 1995;333:1374-9.
- Rivoal K, Denis M, Salvat G, Colin P, Ermel G. Molecular characterisation of the diversity of *Campylobacter* spp. isolates collected from a poultry slaughterhouse: analysis of cross-contamination. Lett Appl Microbiol 1999;29:370-4.
- Rodrigues LC, Cowden JM, Wheeler JG, Sethi D, Wall PG, Cumberland P, et al. The study of infectious disease in England: risk factors for cases of infectious intestinal disease with *Campylobacter jejuni* infection. Epidemiol Infect 2001;127:185-93.
- Rohrbach BW, Draughon FA, Davidson PM, Oliver SP. Prevalence of *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica* and *Salmonella* in bulk tank milk: risk factors and risk of human exposure. J Food Prot 1992;55:93-7.
- Rollins DM, Colwell RR. Viable but nonculturable stage of *Campylobacter jejuni* and its role in survival in the natural aquatic environment. Appl Environ Microbiol 1986; 52(3):531-8.
- Ruwaard D, Kramers PGN, editors. Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997 – De som der delen. Utrecht/Bilthoven: Elsevier/de Tijdstroom, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1997.
- Rijntjes AG. Acute diarrhea in de huisartsenpraktijk [dissertatie]. Maastricht; 1987.
- Saeed AM, Harris NV, DiGiacomo RF. The role of exposure to animals in the etiology of sporadic *Campylobacter jejuni/coli* enteritis. Am J Epidemiol 1993;137:108-14.
- Salfeld NJ, Pugh EJ. *Campylobacter* enteritis in young children living in households with puppies. BMJ 1987;294:21-2.
- Savill MG, Hudon JA, Ball A, Klena JD, Scholes P, Whyte RJ, et al. Enumeration of *Campylobacter* in New Zealand recreational and drinking waters. J Appl Microbiol 2001; 91(1):38-46.
- Schmid GP, Schaefer RE, Plikaytis BD, Schaefer JR, Bryner JH, Wintermeyer LA, et al. A one-year study of endemic campylobacteriosis in a midwestern city: association with consumption of raw milk. J Infect Dis 1987;156:218-22.
- Scott WG, Scott HM, Lake RK, Baker MG. Economic cost to New Zealand of foodborne infectious disease. NZ Med J 2000;113:281-4.
- Sebald M, Veron M. DNA base content in the classification of vibrios. Ann Inst Pasteur 1963;105:897-910.
- Sellers M, Hall SJ, Kelly DJ. An important role for alternative electron transport pathways in the human pathogen *Campylobacter jejuni* under oxygen-limited conditions. Abstract. The physiology, regulation and biochemistry of electron transfer in microbial catabolism. 2001, April 8<sup>th</sup>

- April 12<sup>th</sup>. Hotel Schylge, Isle of Terschelling, the Netherlands.
- Shane SM, Gifford DH, Yogasundram K. *Campylobacter jejuni* contamination of eggs. Vet Res Commun 1986;10:487-92.
- Simmons G, Hope V, Lewis G, Whitmore J, Gao W. Contamination of potable roof-collected rainwater in Auckland, New Zealand. Water Res 2001;35(6):1518-24.
- Sjogren E, Ruiz-Palacios G, Kaijser B. *Campylobacter jejuni* isolations from Mexican and Swedish patients, with repeated symptomatic and/or asymptomatic diarrhoea episodes. Epidemiol Infect 1989;102:47-57.
- Skirrow MB. Campylobacter enteritis: a "new" disease. BMJ 1977;2:9-11.
- Skirrow MB. A demographic survey of Campylobacter, Salmonella and Shigella infections in England. Epidemiol Infect 1987;99:647-57.
- Skirrow MB, Blaser MJ. Clinical and epidemiologic considerations. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, editors. *Campylobacter jejuni*: current status and future trends. Washington DC: ASM Press; 1992. p. 3-8.
- Skirrow MB, Blaser MJ. Clinical aspects of Campylobacter infection. In: Nachamkin I, Blaser MJ, editors. *Campylobacter*, 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC: ASM Press; 2000. p. 69-88.
- Skjerve E, Brennhovd O. A multiple logistic model for predicting the occurrence of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in water. J Appl Bacteriol 1992;73:94-8.
- Smith KE, Bender JB, Osterholm MT. Antimicrobial resistance in animals and relevance to human infections. In: Nachamkin I, Blaser MJ, editors. *Campylobacter*, 2<sup>nd</sup> ed. Washington DC: ASM press; 2000. p. 483-95.
- Smith T, Taylor M. Some morphological and biological characteristics of the spirilla (*Vibrio fetus*, n. sp.) associated with disease of the fetal membranes in cattle. J Exp Med 1919;30:299-311.
- Sorqvist, S. Heat resistance of Campylobacter and Yersinia strains by three methods. J Appl Bacteriol 1989;67(5):543-549.
- Stampi S, Varoli O, Luca G de, Zanetti, F. Occurrence, removal and seasonal variation of "thermophilic" Campylobacters in a sewage treatment plant in Italy. Zbl Hyg Umweltmed 1992; 193(3):199-210.
- Stanley KN, Jones K. High frequency of metronidazole resistance among strains of *Campylobacter jejuni* isolated from birds. Lett Appl Microbiol 1998;27:247-50.
- Stanley KN, Wallace JS, Currie JE, Diggle PJ, Jones K. The seasonal variation of thermophilic Campylobacters in beef cattle, dairy cattle and calves. J Appl Bacteriol 1998a; 85:472-80.
- Stanley KN, Wallace JS, Jones K. Thermophilic Campylobacters in dairy slurries on Lancashire farms: seasonal effects of storage and land application. J Appl Microbiol 1998b;85:405-9.
- Steele ML, McNab WB, Poppe C, Griffith MW, Shu C, Degrandis SA, et al. Survey of Ontario bulk tank raw milk for food pathogens. J Food Prot 1997;60:1341-6.
- Stelzer W, Jacob J. A study of Campylobacter in sewage, sewage sludge and in river water. Water Sci Technol 1991;24(2):117-20.
- Stelzer W, Mochmann H, Richter U, Dobberkau HJ. A study of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in a river system. Zbl Bakt Hyg 1989;189:20-8.
- Stern NJ, Cox NA, Hiatt KL. Strategies for controlling Campylobacter spp. in poultry. In: Proceedings Campyforum Symposium 'Campylobacter Control in Poultry', Århus, Denmark; 2000. p. 29-34.
- Stern NJ, Hiatt KL, Alfredsson GA, Cox NA, Kristinsson KG, Hardardottir H, et al. Campylobacter spp. in Icelandic poultry operations and human disease. Int J Med Microbiol 2001;291:41.
- Stern NJ, Jones DM, Wesley IV, Rollins DM. Colonization of chicks by non-culturable Campylobacter spp. Lett Appl Microbiol 1994;18:333-6.
- Stone DL. A survey of raw whole milk for *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes* and *Yersinia enterocolitica*. N Z J Dairy Sci Technol 1987;22:257-64.
- Studahl A, Andersson Y. Risk factors for indigenous Campylobacter infection: a Swedish case-control study. Epidemiol Infect 2000 ;125:269-75.
- Suerbaum S, Lohrengel M, Sonnevend A, Ruberg F, Kist M. Allelic diversity and recombination in *Campylobacter jejuni*. J Bacteriol 2001;183:2553-9.
- Svedhem A, Kaijser B, Sjogren E. The occurrence of *Campylobacter jejuni* in fresh food and survival under different conditions. J Hyg 1981;87:421-5.

- Svedhem A, Norkrans G. *Campylobacter jejuni* enteritis transmitted from cat to man. Lancet 1980;1:1188.
- Swift C, Frost J, Gillespie A, O'Brien SJ. Travel-associated *Campylobacter* infection. Clin Microbiol Infect 2001;7 Suppl 1:P1433.
- Takkinen J, Ammon A, Robstad O, Breuer T. European survey on *Campylobacter* surveillance and diagnostics. Project financed by the EC, DG Sanco IV, agreement No SI2.137721 (99CVF4-032). Draft August 2001.
- Talibart R, Denis M, Castillo A, Cappelier JM, Ermel G. Survival and recovery of viable but noncultivable forms of *Campylobacter* in aqueous microcosm. Int J Food Microbiol 2000; 55(1-3):263-7.
- Talsma E, Goetsch WG, Nieste HLJ, Schrijnemaker PM, Sprenger MJW. Resistance in *Campylobacter* species: increased resistance to fluoroquinolones and seasonal variation. Clin Infect Dis 1999 ;29:845-8.
- Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrialized nations. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, editors. *Campylobacter jejuni*: current status and future trends. Washington DC: ASM Press; 1992. p. 9-19.
- Taylor DE, Courvalin P. Mechanisms of antibiotic resistance in *Campylobacter* species. Antimicrob Agents Chemother 1988;32:1107-12.
- Taylor DN. *Campylobacter* infections in developing countries. In: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, editors. *Campylobacter jejuni*: current status and future trends. Washington DC: ASM Press; 1992. p. 20-30.
- Terzieva SI, McFeters GA Survival and injury of *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, and *Yersinia enterocolitica* in stream water. Can J Microbiol 1991;37:785-90.
- Teunis PF, Havelaar AH. The beta poisson dose-response model is not a single-hit model. Risk Anal 2000;20(4):513-20.
- Teunis P, Havelaar A, Vliegenvhart J, Roessink G. Risk assessment of *Campylobacter* species in shellfish: identifying the unknown. Water Sci Tech 1997;35:29-34.
- Teunis PFM, Heijden OG van der, Giessen AW van de, Havelaar AH. The dose-response relation in human volunteers for gastro-intestinal pathogens. Bilthoven: National Institute of Public Health and the Environment; 1996. Report nr. 284550002.
- Teunis PFM, Nagelkerke NJD, Haas CN. Dose response models for infectious gastroenteritis. Risk Anal 1999;19(6):1251-60.
- Thomas C, Gibson H, Hill DJ, Mabey M. *Campylobacter* epidemiology: an aquatic perspective. J Appl Microbiol Symp Suppl 1999;85:168S-77S.
- Tokumaru M, Konuma H, Umesaku M, Konno S, Shinagawa K. Rates of detection of *Salmonella* and *Campylobacter* in meats in response to the sample size and the infection level of each species. Int J Food Microbiol 1991;13:41-6.
- Torre E. Factors influencing shedding of *Campylobacter jejuni* in dogs without diarrhea. Am J Vet Res 1993;54:260-2.
- Toszeghy M, Shreeve J, Ridley A, Mead G, Wagenaar JA, Newell DG. *Campylobacter jejuni* infection in a research worker associated with exposure to a poultry abattoir environment. Submitted.
- Trends and sources of zoonotic agents in animals, feeding stuffs, food and man in the European Union and Norway in 1999. European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General according to Art. 5 of the Directive 92/117/EEC. Prepared by the CRL, BgVV Berlin, Germany.
- Vandamme P. Taxonomy of the Family *Campylobacteriaceae*. In: Nachamkin I, Blaser MJ, editors. *Campylobacter*, 2<sup>nd</sup> ed. Washington, DC: ASM Press; 2000. p. 3-26.
- Vandamme P, Ley J de. Proposal for a new family, *Campylobacteriaceae*. Int J Syst Bacteriol 1991;41:451-5.
- Vanderlinde PB, Shay B, Murray J. Microbiological quality of Australian beef carcass meat and frozen bulk packed beef. J Food Prot 1998;61:437-43.
- Vellinga A, Looek F van. The dioxin crisis as 'experiment' to determine poultry related *Campylobacter* enteritis. Emerg Infect Dis 2002;8(1):19-22.

- Verhoeven M. Perceptie of waarheid? De waarheid over percepties. Een onderzoek naar de risicopercepties van consumenten ten aanzien van voedselveiligheid. Den Haag: LEI & Wageningen Universiteit; 2000.
- Veron M, Lenvoise-Furet A, Beaune P. Anaerobic respiration of fumarate as a differential test between *Campylobacter fetus* and *Campylobacter jejuni*. *Curr Microbiol* 1981;6:349-54.
- Visser G, Vecht U. Toezicht op de naleving van het Plan Van Aanpak in de pluimveevlees-sector. Zutphen: Keuringsdienst van Waren Oost; 1999.
- Visser LH. The Guillain-Barré syndrome: clinical subgroups, prognosis and treatment [dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam; 1997.
- Vliegenhart JS. Aanwezigheid en betekenis van *Campylobacter* in schelpdieren. *De Ware(n)-Chemicus* 1994; 24:115-7.
- Vose D. Risk Analysis: a quantitative guide. Chichester: John Wiley & Sons; 2000.
- Vries-Pels F de. Hygiëncode voor de privé-huishouding. Den Haag: Stichting Voedingscentrum; 2001. Bestelnummer: 760.
- Wagenaar JA, Goffau K de, Achterberg R, Dijkstra J, Jacobs-Reitsma W, Lambers J. The use of Enzyme Immunoassay for the detection of *Campylobacter* in poultry caecal samples. *Int J Med Microbiol* 2001a;291:107-8.
- Wagenaar J, Pelt W van, Goffau K de, Achterberg R, Dijkstra J, Visser A et al. Resistance to fluoroquinolones marking the epidemiology of human *Campylobacter* infections in the Netherlands. *Int J Med Microbiol* 2001b;291:8.
- Wallace JS, Stanley KN, Jones K. Seasonal effects of natural sunlight on the survival of *C. jejuni*, *E.coli*, *S. Enteritidis* and *K. pneumoniae*. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 1993; 56:33-5.
- Wang WL, Powers BW, Leuchtefeld NW, Blaser MJ. Effects of disinfectants on *Campylobacter jejuni*. *Appl Environ Microbiol* 1983;45(4):1202-5.
- Wassenaar TM. Toxin production by *Campylobacter* spp. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:466-76.
- Wassenaar TM, Newell DG. Genotyping of *Campylobacter* spp. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66:1-9.
- Wassenaar TM, On SLW, Meinersmann RJ. Genotyping and the consequences of genetic instability. In: Nachamkin I, Blaser MJ, editors. *Campylobacter* 2<sup>nd</sup> ed. Washington DC: ASM Press; 2000.
- Waterman SC. The heat-sensitivity of *Campylobacter jejuni* in milk. *J Hyg* 1982;88(3):529-33.
- Waterman SC, Park RW, Bramley AJ. A search for the source of *Campylobacter jejuni* in milk. *J Hyg London* 1984;93:333-7.
- Weinberg, ED. Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Inf Dis* 1984;6:814-31.
- Wesley IV, Wells SJ, Harmon, KM, Green A, Schroeder-Tucker L, Glover M, et al. Fecal shedding of *Campylobacter* and *Arcobacter* spp. in dairy cattle. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:1994-2000.
- Weijtens M. *Campylobacter* in pigs [dissertatie]. Utrecht: Universiteit van Utrecht; 1996.
- Widders, P.R., L.M. Thomas, K.A. Long, M.A. Tokhi, M. Panaccio, E. Apos. The specificity of antibody in chickens immunised to reduce intestinal colonisation with *Campylobacter jejuni*. *Vet Microbiol* 1998;64:39-50.
- Wit MAS de. Risicofactoren voor *Campylobacter* gastroenteritis voor *Campylobacter*. Notitie VWS; Oktober 2001.
- Wit MAS de, Hoogeboom-Verdegaal AMM, Goosen ESM, Sprenger MJW, Borgdorff MW. A population-based longitudinal study on the incidence and disease burden of gastroenteritis and *Campylobacter* and *Salmonella* infections in four regions in the Netherlands. *Eur J Epidemiol* 2000;16:713-8.
- Wit MAS de, Hoogenboom-Verdegaal AMM, Goosen ESM, Sprenger MJW, Borgdorff MW. Een bevolkingsonderzoek in vier regio's in Nederland naar incidentie en ziektelast van gastroenteritis en van *Campylobacter*- en *Salmonella*-infectie. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 1996. Rapport nr. 149101014.
- Wit MAS de, Koopmans MPG, Kortbeek LM, Leeuwen WJ van, Vinjé J, Duynhoven YTHP van. Etiology of gastroenteritis in sentinel practices in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2001a; 33:280-8.

- Wit MAS de, Koopmans MPG, Kortbeek LM, Wannet WJB, Vinjé J, Leusden F van, et al. Sensor, a population-based cohort study on gastroenteritis in the Netherlands, incidence and etiology. *Am J Epidemiol* 2001b;154:666-74.
- Withington SG, Chambers ST. The cost of campylobacteriosis in New Zealand in 1995. *NZ Med J* 1997;110:222-4.
- Wolfs TFW, Duim B, Geelen SPM, Rigter A, Thomson-Carter F, Flier A, et al. Neonatal sepsis by *Campylobacter jejuni*: genetically proven transmission from a household puppy. *Clin Infect Dis* 2001;32:e97-9.
- Yan W, Chang N, Taylor DE. Pulsed Field Gel Electrophoresis of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* genomic DNA and its epidemiologic application. *J Infect Dis* 1991; 163:1068-72.
- Young CR, Ziprin RL, Hume ME, Stanker LH. Dose response and organ invasion of day-of-hatch leghorn chicks by different isolates of *Campylobacter jejuni*. *Avian Dis* 1999; 43:763-7.
- Zanetti F, Varoli O, Stampi S, Luca G de. Prevalence of thermophilic *Campylobacter* and *Arcobacter butzleri* in food of animal origin. *Int J Food Microbiol* 1996;33:315-21.
- Zee H van der, Wit B, Boer E de. Onderzoek van rauwe vleesproducten op pathogenen. *De Ware(n)-Chemicus* 2000a;30:185-8.
- Zee H van der, Wit B, Boer E de. Pathogenen in gevogelte anders dan kip. *De Ware(n)-Chemicus* 2000b;30:193-6.
- Zee H van der, Wit B, Boer E de. Salmonella en *Campylobacter* in kip en kippenproducten in 2000. *De Ware(n)-Chemicus* 2001;31:23-32.
- Zee H van der, Wit B, Boer E de. Monitoring pathogenen in kip en kippenproducten, jaar 2001. Zutphen: Keuringsdienst van Waren Oost, februari 2002.

## Bijlage 1      Verzendlijst

1. Plv. Directeur-Generaal Volksgezondheid, VWS, Drs. N.C. Oudendijk
2. Algemeen directeur, Keuringsdienst van Waren, VWS, Dr. ir. M.W.J. Wolfs
3. Directeur Voeding en Gezondheidsbescherming i.o., VWS, Dr. W.H. van Eck
4. Directeur Preventie en Openbare gezondheidszorg i.o., VWS, Drs. A.A.W. Kalis
5. Directeur Generaal van het Ministerie van LNV, Ir. J.F. de Leeuw
6. Voorzitter van de Gezondheidsraad, Prof.dr. J.A. Knottnerus
7. Hoofd Accountsectie Food, Keuringsdienst van Waren, VWS, Prof.dr. P. Peters
8. Hoofd Accountsectie Veterinair, Keuringsdienst van Waren, VWS, Drs. H. Verburg
9. Directeur Voedings- en Veterinaire Aangelegenheden, LNV, Ir. G.A. Koopstra
10. Drs. J.T. Jansen, Keuringsdienst van Waren
11. Drs. R. van Oosterom, Keuringsdienst van Waren
12. Drs. E. Piercy, Ministerie van LNV, VVA
13. Drs. W. Droppers, Ministerie van VWS, VG
14. Drs. J. K. van Wijngaarden, Ministerie van VWS, IGZ
15. Prof.dr.ir. L.C. Zachariasse, LEI
16. Prof. Dr. J.G.A.J. Hautvast, Voorzitter Beraadsgroep Voeding, Gezondheidsraad
17. Ir. W. Bosman, Secretaris Gezondheidsraad
18. Dr. ir. H. Silvis, LEI
19. Prof.dr. H.W. de Vries, Kenniseenheid Dier, WURC, Wageningen
20. Dr ir. C.D. Gooyer, RIKILT
21. Dr. P.E. Cook, Food Standards Agency, Londen, UK
22. Depot Nederlandse Publikaties en Nederlandse Bibliografie
23. Directie RIVM
24. Prof.dr.ir. D. Kromhout, Directeur sector 3
25. Dr. D. Ruwaard, Directeur sector 2
26. Dr.ir. A.M. Henken, Hoofd MGB
27. Mw.dr.ir. M.N. Pieters, Waarnemend hoofd CRV
28. Mw.dr. M.A.E. Conyn-van Spaendonck, Hoofd CIE
29. Dr. J.G. Loeber, Hoofd LIS
30. Dr. T.G. Kimman, Hoofd LIO
- 31-50. Auteurs
- 51-150. Deelnemers CARMA symposium 4 april
151. SBC/Voorlichting & Public Relations
152. Bureau Rapportenregistratie
153. Bibliotheek RIVM
- 154-164. Bureau Rapportenbeheer
- 165-215. Reserve exemplaren