

INLEIDING TOT DE VETERINAIRE EPIDEMIOLOGIE: HISTORIEK, DOEL, BASISPRINCIPES EN INTERPRETATIE VAN EPIDEMIOLOGISCHE INFORMATIE

H. Laevens¹, F. Boelaert², D. Verloo¹, J. Dewulf³, D. Maes³, K. Mintiens¹

¹Coördinatiecentrum voor Diergeneeskundige Diagnostiek,
Centrum voor Onderzoek in de Diergeneeskunde en Agrochemie,
Groeselenberg 99, B-1180 Brussel

²Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (European Food Safety Authority),
Palazzo Ducale, Parco Ducale 3, I-43100 Parma, Italië

³Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde,
Afdeling voor Veterinaire Epidemiologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

SAMENVATTING

In dit artikel wordt eerst de historiek van de dierenziektebestrijding beschreven en wordt het verband gelegd met de veterinaire epidemiologie. Vervolgens wordt uitgelegd wat epidemiologie is en wordt het doel van de epidemiologie verduidelijkt. Daarna worden de basisconcepten van het epidemiologisch onderzoek besproken en de waarde van het epidemiologisch onderzoek toegelicht. In een laatste deel worden enkele voorbeelden gegeven waarbij de bevindingen van epidemiologisch onderzoek toegepast worden in dierenziektebestrijdingsprogramma's.

INLEIDING

De veterinaire epidemiologie heeft zich in het verleden voornamelijk toegelegd op de controle en de eradicatie van infectieuze dierenziekten - echter met wisselend succes. Het is pas vanaf het begin van de microbiologische revolutie dat er grote vooruitgang werd geboekt bij de bestrijding van belangrijke infectieuze dierenziekten, zoals boviene pleuropneumonie, mond- en klauwzeer (MKZ), klassieke varkenspest, tuberculose, brucellose en vele andere. Omdat het voorkomen van deze belangrijke dierenziekten in de eerste helft van de 20^e eeuw sterk gereduceerd was, werd nog weinig aandacht besteed aan andere disciplines binnen de veterinaire epidemiologie (Rieman, 1982).

In de tweede helft van de 20^e eeuw werd echter de preventie van dierenziekten meer en meer belangrijk. De louter curatieve diergeneeskunde moest plaats maken voor de diergeneeskundige bedrijfsbegeleiding en in de officiële dierenziektebestrijding werden, naast het verderzetten van de bestaande programma's nieuwe programma's uitgewerkt om het risico op de introductie van exotische dierenziekten te minimaliseren. Door deze nieuwe aanpak kreeg ook de epidemiologie haar vaste plaats in de bedrijfs-

diergeneeskunde en vormt ze de basis voor de manier waarop de dierenziektebestrijding georganiseerd wordt.

HISTORIEK VAN DE DIERENZIEKTEBESTRIJDING EN DE EPIDEMIOLOGIE

De manier waarop dierenziekten in het verleden bestreden werden, heeft een grote evolutie ondergaan. In de loop van de geschiedenis kunnen verschillende perioden onderscheiden worden. De dierenziektebestrijding was tijdens iedere periode gebaseerd op één of meerdere basisprincipes. Deze basisprincipes waren op hun beurt gebaseerd op de toen gangbare theorieën over de oorzaak van ziekte. De overgang naar een volgende periode werd steeds voorafgegaan door een crisis. De steeds veranderende sociaal-economische en maatschappelijke situatie had immers tot gevolg dat de manier van dierenziektebestrijding, die dáárvoor zijn nut had bewezen, niet meer de verwachte resultaten boekte. Probleemsituaties tijdens de crisis waarvoor de gangbare theorie over de oorzaak van de ziekte geen oplossing bood, leidden tot nieuwe theorieën en aanpassingen van de bestrijdingstrategieën (Schwabe, 1982).

Tot en met de eerste eeuw A.D. (1^e periode) werd de oorzaak van dierenziekten toegewezen aan natuur-

lijke omgevingsfactoren, zoals de uitstoot van giftige lucht (miasmata). De bestrijding van dierenziekten was voornamelijk gebaseerd op de symptomatische behandeling, het isoleren en, indien nodig, het afslachten van zieke dieren. Door de beperkte graad van urbanisatie en de beperkte contacten tussen de verschillende nederzettingen waren deze acties enkel lokaal van aard. Het einde van deze eerste periode werd ingeluid toen bleek dat deze lokale acties ontoereikend waren om de probleemgevallen die bij de paarden werden waargenomen, op te lossen. De paardenpopulatie was immers sterk toegenomen omdat ze werden ingezet bij militaire operaties van steeds groter wordende rijken, en gebruikt werden als communicatie- en transportmiddel.

Tijdens de tweede periode (eerste eeuw A.D. tot 1762) waren de beoefening van de diergeneeskunde en de bestrijding van dierenziekten voornamelijk beperkt tot de paarden. Er werden militaire veterinaire diensten opgericht en de diergeneeskunde werd uitgeoefend door de zogenoemde militaire heelmeeesters die de paarden symptomatisch behandelden. De oorzaak van ziekte werd verklaard door de verstoring van de humorale vochten.

Als gevolg van de dierenplagen die Europa teisterden vanaf het begin van de 18^e eeuw werd de derde periode (1762-1884) ingeleid. Door de sterke bevolkingsaan groei werden landbouwhuisdieren immers een belangrijke voedselbron en werd de economische groei ook sterk afhankelijk van de dierenplagen. Door de enorme verliezen bij de landbouwhuisdieren kwam de miasmatische theorie over de oorzaak van ziekte opnieuw op de voorgrond. Nu was de vervuiling van de lucht niet meer het gevolg van omgevingsfactoren maar werd die veroorzaakt door menselijke factoren. Het verbeteren van de bedrijfshygiëne werd daarom een belangrijke peiler in de strijd tegen de dierenplagen. Ook het behandelen en slachten van zieke dieren, het uitroken van stallen, het verbranden van lijken en de leegstand van weiden waar zieke dieren op ge graasd hadden, behoorden tot de controlemaatregelen. Veehouders werden ook vergoed voor de verliezen ten gevolge van het bestrijdingsprogramma. Tijdens deze periode werden de eerste veeartsenijscholen, die eerder een kliniek- en onderzoeksfunctie hadden en minder een onderwijsopdracht vervulden, en de eerste veterinaire diensten opgericht.

Het succes van de 3^e periode bleef beperkt en de dierenplagen bleven aanhouden of breidden zich verder uit. Dit leidde de 4^e periode (1884 – 1960) in, die

samenviel met het aanvaarden van de postulaten van Koch waarin de oorzaak van ziekte werd toegewezen aan één specifiek ethiologisch agens. Mede door het begin van de microbiologische revolutie en de nieuwe theorieën over de oorzaak van ziekte, wijzigde de manier van dierenziektebestrijding drastisch. De behandeling van dierenziekten was rechtstreeks gericht tegen het oorzakelijk agens nadat dit in het laboratorium geïsoleerd en geïdentificeerd werd. De preventie en eradicatie van dierenziekten werden gebaseerd op massadiagnostiek en massavaccinatie. Door de betere kennis van de levenscyclus van verschillende infectieuze agentia (onder andere *Fasciola hepatica*) konden deze bestreden worden met betrekkelijk eenvoudige ingrepen (bijvoorbeeld het draineren van grasland). Het was ook tijdens deze periode dat de onderwijsopdracht van de veeartsenijscholen sterk uitbreidde. Voor de succesvolle bestrijding van bacteriële dierenziekten was het echter wachten tot de 20^e eeuw tot de eerste antibiotica ontdekt en gesynthetiseerd werden.

Door het succes van de nieuwe manier van dierenziektebestrijding werd men voor nieuwe uitdagingen en problemen gesteld. Ook voor vele dierenziekten voldeden de postulaten van Koch niet meer. Voornamelijk onder experimentele omstandigheden stelde men vast dat het niet altijd evident was om ziekte te reproduceren door het inoculeren van dieren met één specifiek ethiologisch agens. Er moesten ook andere, predisponerende factoren aanwezig zijn vooraleer ziekte met succes gereproduceerd kon worden. Door deze bevindingen en door de vier uitdagingen die in de 2^e helft van de 20^e eeuw onderkend werden, werd meer en meer de multifactoriële benadering van de oorzaak van ziekte geaccepteerd. De vier uitdagingen, waarvan sprake, waren de volgende. (1) Niettegenstaande de campagnes uit de vorige periode het voorkomen van chronische dierenziekten, zoals brucellose en tuberculose, drastisch deden verminderen, was men niet in staat om die volledig te elimineren. (2) Daarenboven stelden de autoriteiten de vraag of de gangbare bestrijdingstrategieën van massadiagnostiek en massavaccinatie economisch verantwoord waren en of er geen goedkopere alternatieven bestonden. (3) Ook de afwezigheid van gepaste onderzoeken voornamelijk controleprogramma's voor de aanpak van zowel goedgekende, economisch belangrijke ziektecomplexen (bijvoorbeeld mastitis) als van nieuwe, vermoedelijk complexe productieziekten (bijvoorbeeld ketonemie) die voornamelijk werden aangetroffen in geïndustrialiseerde landen, baarde zorgen.

(4) Daarenboven was het moeilijk om op een economisch en wetenschappelijk verantwoorde manier het probleem van de intensivering van de dierlijke productie op te vangen.

De huidige epidemiologische revolutie in de dierenziektebestrijding begon wanneer men inzag dat deze vier uitdagingen / problemen één belangrijk element gemeen hadden. Het waren allemaal situaties waarbij de identificatie en het kwantificeren van alsook het intensief onderzoek naar meerdere, directe of indirecte ziektedeterminanten belangrijk waren; waarbij dus het multifactorieel aspect van dierenziekten onderkend werd. Om de problemen te kunnen benaderen, werden methoden uitgewerkt waarbij het voorkomen van ziekte werd beschreven en verklaard. Dit leidde tot de vijfde periode (vanaf 1960) en tot de epidemiologische revolutie.

DOELSTELLINGEN VAN DE EPIDEMIOLOGIE

In tegenstelling tot de traditionele diergeneeskunde, die zich toelegt op het individuele zieke dier met als doel het te genezen, is epidemiologie een wetenschap die zich toelegt op de beschrijving en de verklaring van ziektefenomenen in een populatie (Thrusfield, 1995). De epidemioloog is eerder geïnteresseerd in de omstandigheden waarin ziekte optreedt dan in het onderliggende mechanisme, de pathogenese (Pfeiffer, 1999).

Het karakteristieke van de epidemiologie, in tegenstelling tot andere medische wetenschappen, is dat ze de studie van ziekten beoogt in hun natuurlijke omgeving. Daarbij is belangrijk dat de epidemiologie zich niet enkel toelegt op infectieuze ziekten, maar ook op andere ziekten (bijvoorbeeld metabole stoornissen) of fenomenen (bijvoorbeeld antibioticumresistentie) onderzoekt. Het woord epidemiologie vindt zijn oorsprong in de Griekse woorden 'wat zich voordoet in' (epi), 'de populatie' (demos), 'bestuderen' (logos). Ze concentreert zich op de ethiologie, de determinanten, de frequentie, de distributie, de gevolgen en de therapie van ziekten. Dit alles teneinde bij te dragen tot een betere preventie en een vermindering van de gevolgen van ziekte wanneer die optreedt. Hierbij dient onthouden te worden dat deze preventie niet enkel slaat op de ziekte bij het dier maar, voor zoönosen, ook bij de mens. In de veehouderij komt daar nog bij dat epidemiologische adviezen ook vanuit een economisch perspectief worden geëvalueerd (Rieman, 1982).

De epidemiologie heeft dus tot doel ziekte te voorkomen en, in geval van ziekte, de gevolgen te minimaliseren. In functie van het verloop van het ziekteproces wordt onderscheid gemaakt tussen primaire, secundaire en tertiaire preventie (Martin *et al.*, 1987). Primaire preventie omvat de maatregelen die kunnen genomen worden om het aanslaan van het causaal agens te verhinderen (quarantaine, vaccinatie, ...). Maatregelen die deel uitmaken van de secundaire preventie hebben tot doel het zieke dier zo vroeg mogelijk nadat het ziekteproces op gang is gekomen, dus vóór het dier klinisch ziek is, op te sporen. Dit laat een vroege behandeling, een vlug herstel en een snelle herwinning van de productie toe. Om dit te kunnen verwezenlijken, is een regelmatige controle van de dieren noodzakelijk. Dit gebeurt bij voorkeur met goedkope screeningstesten, zoals het bepalen van individuele celgetallen voor het opsporen van subklinische mastitis bij melkkoeien. Voor een definitieve diagnose worden dieren die via een screeningstest verdacht worden, onderworpen aan een confirmatietest (bijvoorbeeld bacteriologisch onderzoek van een melkmonster). Tertiaire preventie omvat alle aspecten van de curatieve diergeneeskunde, namelijk het behandelen van het zieke dier met als doel klinisch herstel te verwezenlijken en productie te herwinnen.

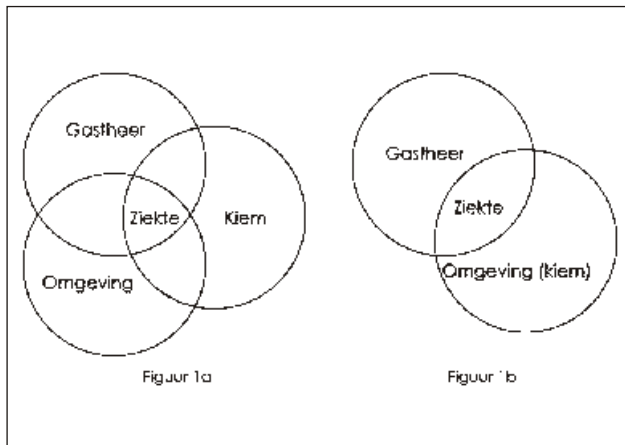
BASISCONCEPTEN VAN DE EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologisch onderzoek is gebaseerd op vier basisprincipes of concepten.

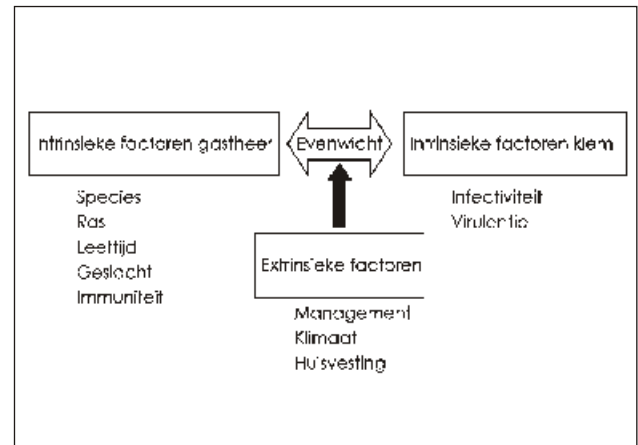
Het multifactorieel karakter van een ziekte

Het eerste en oudste concept gaat uit van de veronderstelling dat een dier niet per toeval ziek wordt maar dat vaak meerdere, onderliggende oorzaken verantwoordelijk zijn. Een belangrijke doelstelling van de epidemiologie is immers het aantonen van causale of oorzakelijke verbanden tussen potentiële risicofactoren of ziektedeterminanten en ziekte (zie verder). In dat opzicht is zowel het geografisch als het tijd- of leeftijdgebonden voorkomen van dierenziekten niet onbelangrijk (Boelaert *et al.*, 2005).

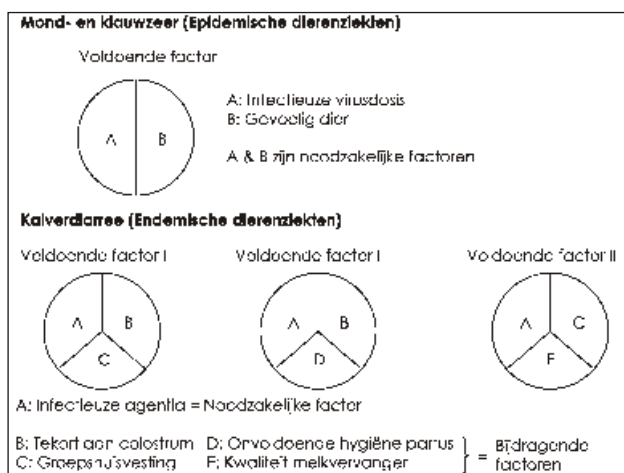
Risicofactoren of ziektedeterminanten worden op verschillende manieren ingedeeld of voorgesteld. Een eerste manier wordt gegeven in Figuur 1a. Risicofactoren worden in de epidemiologische driehoek toegekend aan de gastheer, de omgeving of het oorzakelijk agens (Martin *et al.* 1987). Soms wordt het oorzakelijk agens opgenomen als een onderdeel van de omgeving en wordt het relatief belang ervan



Figuur 1. De grafische voorstelling van risicofactoren volgens de epidemiologische driehoek waarbij risicofactoren toegekend worden aan de gastheer, de kiem, en de omgeving (a) of aan de gastheer en de omgeving (b).



Figuur 2. Voorstelling van risicofactoren volgens de intrinsieke of extrinsieke natuur van de risicofactoren.



Figuur 3. Voorstelling volgens het noodzakelijke, het bijdragende en het voldoende karakter van bedrijfgebonden risicofactoren bij mond- en klauwzeer (epidemische dierenziekte) en kalverdiarree (endemische dierenziekte).

geëvalueerd ten opzichte van andere omgevingsfactoren die een invloed hebben op de gezondheidsstatus van de dieren (Figuur 1b). Met deze laatste benadering wil men de nadruk leggen op het feit dat preventie en controle van dierenziekten niet enkel gericht moeten zijn op de bestrijding van een infectieus agens via vaccinatieprogramma's of het toedienen van antimicrobiële of antiparasitaire middelen, maar dat het verminderen van de frequentie van het voorkomen van ziekte ook kan aangepakt worden door het optimaliseren van management-, klimaat-, en huisvestingsfactoren. Ook de risicofactoren voor niet-infectieuze dierenziekten kunnen met dezelfde figuur voorgesteld worden.

Een tweede manier om risicofactoren in te delen verwijst naar de intrinsieke of extrinsieke natuur van risicofactoren (Pfeiffer, 1999). Intrinsieke risicofac-

toren zijn fysische of fysiologische karakteristieken van de kiem (infectiviteit, pathogeniciteit of virulentie) of van de gastheer (species, ras, leeftijd en geslacht). Een belangrijke component in de epidemiologie van infectieuze processen is het onderzoek naar de wisselwerking tussen de kiem en de gastheer. Er is vaak een evenwicht tussen de weerstand van de gastheer en de infectiedruk van de kiem in de omgeving. Dit evenwicht kan evenwel verstoord worden door extrinsieke (omgevinggebonden) risicofactoren (Figuur 2).

Een derde manier voor het indelen van risicofactoren verwijst naar het noodzakelijke of het bijdragende karakter van risicofactoren om ziekte te veroorzaken (Ahblom and Norell, 1990). Noodzakelijke factoren zijn risicofactoren die aanwezig moeten zijn vooraleer een dier ziek wordt, terwijl bijdragende factoren niet noodzakelijk aanwezig moeten zijn. Ze kunnen echter wel de frequentie van het voorkomen van ziekte doen toenemen. De aanwezigheid van noodzakelijke en/of bijdragende factoren is echter nog geen garantie dat een dier ziek wordt: er moeten voldoende factoren aanwezig zijn vooraleer een dier ziek wordt. Aan de hand van Figuur 3 wordt daarvan een voorbeeld gegeven voor epidemische dierenziekten en voor endemische dierenziekten. Als voorbeeld voor epidemische dierenziekten werd mond- en klauwzeer gekozen en voor endemische dierenziekten werd de ziekte-entiteit kalverdiarree gekozen. Voor ieder voorbeeld werden telkens de bedrijfgebonden risicofactoren geëvalueerd.

Voor mond- en klauwzeer werd de situatie gekozen zoals die zich in de Europese Unie en dus ook in België voordoet. Door het non-vaccinatiebeleid zijn alle diersoorten zeer gevoelig voor de infectie. Een

gevoelig dier (risicofactor B) verwijst daarom uitdrukkelijk naar een dier dat geen enkele vorm van immuniteit bezit tegenover de ziekte, en de infectieuze virusdosis (risicofactor A) verwijst naar de hoeveelheid virus die noodzakelijk is om een gevoelig dier te infecteren. Wanneer beide factoren aanwezig zijn, zal een dier ziek worden. Beide factoren zijn dus noodzakelijk en vormen samen een voldoende factor. De rol van bedrijfgebonden risicofactoren is in deze situatie uiterst beperkt of afwezig.

Voor de ziekte-entiteit kalverdiarree is de aanwezigheid van pathogene kiemen (risicofactor A) op een bedrijf noodzakelijk. Daarom komt deze risicofactor telkens terug bij iedere voldoende factor (Voldoende factor I, II, en III). Vooraleer een dier ziek wordt, zijn er een aantal andere factoren nodig. In het eerste voorbeeld (Voldoende factor I) komt dit door de onvoldoende opname van colostrum (B) en omdat het samen met andere leeftijdsgenoten in groep gehuisvest is (C). In het tweede voorbeeld (Voldoende factor II) is dit het gevolg van een ontoereikende hygiëne tijdens de partus (D) en door een onvoldoende opname van colostrum. Voor het derde voorbeeld (Voldoende factor III) zorgen de slechte kwaliteit van de kunstmelk (E) en de groepshuisvesting voor kalverdiarree. Hieruit blijkt dat kalverdiarree op verschillende manieren kan veroorzaakt worden. Daarbij is de aanwezigheid van een infectieus agens een noodzakelijke factor terwijl de andere risicofactoren (B tot en met D) slechts een bijdragende rol spelen. Niet iedere bijdragende factor is bij elke voldoende factor aanwezig.

Het tellen van gebeurtenissen

Een tweede basisprincipe is het tellen van gebeurtenissen (bijvoorbeeld ziekte) (Martin *et al.*, 1987). Dit vormt de basis voor de beschrijvende epidemiologie en zal uitgebreid aan bod komen in het volgend artikel van deze reeks (Boelaert *et al.*, 2004). Hoewel het tellen van gebeurtenissen op het eerste zicht een triviale bezigheid lijkt, is een goede voorbereiding van het onderzoek van cruciaal belang indien men een correcte uitspraak wil doen over het voorkomen van ziekte in een populatie. Aangezien het meestal onmogelijk is om alle dieren in een populatie te onderzoeken, zal dit gebeuren aan de hand van een steekproef. Een correcte selectie van de subjecten in een steekproef laat toe om een uitspraak te doen over het voorkomen van ziekte op populatieniveau.

Een tweede belangrijk aspect waarover op voorhand goede afspraken moeten gemaakt worden, is de gebeurtenis zelf. Wat wil men precies tellen? Wanneer is een dier ziek en wanneer niet? Diagnosen worden gesteld in de natuurlijke omgeving. Daarom kan het verloop van ziekte variëren van mild tot zeer ernstig of van subklinisch tot hyperacuut. Daarnaast worden, door de uitgebreidheid van vele epidemiologische studies diagnosen vaak gesteld door verschillende mensen die klinische symptomen elk op hun manier interpreteren. Het is dus noodzakelijk om ziekte vast te leggen in een aantal strikt omschreven definities; het gebruik van semi-kwantitatieve of kwantitatieve testen voor het stellen van de diagnose geniet daarbij de voorkeur.

Een derde belangrijk aspect bij het tellen van gebeurtenissen is de interpretatie van het testresultaat. Aangezien men niet ondubbelzinnig de ware ziektestatus van een dier kan vaststellen, zal men dit doen aan de hand van één of meerdere diagnostische testen. Deze diagnostische testen zullen echter niet alle onderzochte dieren correct als ziek of niet-ziek aanduiden. Bij weinig gevoelige testen zal slechts een beperkt aantal zieke dieren testpositief bevonden worden. Anderzijds worden bij weinig specifieke testen veel niet-zieke dieren als testpositief aangeduid. Om een schatting te kunnen maken van het voorkomen van ziekte in een populatie is het dus noodzakelijk om de testkarakteristieken (sensitiviteit en specificiteit) van een diagnostische test te kennen. Aangezien diagnostische testen veelvuldig gebruikt worden in epidemiologisch onderzoek om een uitspraak te doen over de ware ziektestatus van een dier, zal het derde artikel van deze reeks gewijd worden aan de evaluatie en interpretatie van diagnostische testen (Verloo *et al.*, 2005).

Observationeel onderzoek

Een derde belangrijke peiler in de epidemiologie is het onderzoek van dieren in hun natuurlijke omgeving (Martin *et al.* 1987). Omdat de dieren geobserveerd worden zonder enige interventie worden deze studies ook wel observationele studies genoemd. Ze vormen de basis van de analytische epidemiologie waarin onderzoek wordt verricht naar risicofactoren die een invloed hebben op het voorkomen van ziekten.

Ook in de analytische epidemiologie moet voldoende aandacht besteed worden aan de verschillende aspecten die in de beschrijvende epidemiologie aan bod kwamen in verband met het tellen van ge-

beurtenissen (ziekte). Daarenboven moeten ook de risicofactoren correct geregistreerd worden. Dit kan enerzijds gebeuren via het uitvoeren van een enquête of anderzijds door ter plaatse de risicofactoren op te meten.

Een enquête kan efficiënt gebeuren op voorwaarde dat zowel de enquêteur als de geënquêteerde de gestelde vragen begrijpt. Een methode om dit te controleren, bestaat erin om de vragen op voorhand uit te testen. Vragen die tijdens deze pretest onduidelijk zijn, kunnen op basis van de commentaren opnieuw geformuleerd worden. Een goed opgestelde enquête geeft echter nog geen garantie dat de ingewonnen informatie correct is. Om dit na te gaan, kan een zelfde vraag, maar dan anders geformuleerd, in het begin en op het einde van de enquête opgenomen worden. Anderzijds kunnen antwoorden getoetst worden aan de hand van informatie die in bestaande databestanden aanwezig zijn. Zo kan bijvoorbeeld het antwoord op een vraag in verband met het aankoopbeleid van varzen op een melkveebedrijf vergeleken worden met de informatie die daarover beschikbaar is in Sanitel. De overeenkomst van de resultaten kan een idee geven over de kwaliteit van de informatie die via de enquête ingewonnen werd.

Wanneer risicofactoren ter plaatse gemeten worden dan moet dit voor ieder dier (bedrijf) dat in het onderzoek opgenomen wordt, op een zelfde gestandaardiseerde manier gebeuren. Ook hier kan het registreren van risicofactoren beter via objectieve, kwantitatieve methoden gebeuren.

Het resultaat van een observationele studie is een lijst van risicofactoren waarvoor een statistisch significante associatie werd gevonden met het voorkomen van ziekte. Een statistisch significant verband van een risicofactor is echter geen garantie voor een causaal of oorzakelijk verband. Daarvoor moet elke risicofactor geëvalueerd worden aan de hand van een aantal criteria. Het verschil tussen een associatief en oorzakelijk verband wordt uitgelegd in het vierde artikel van deze reeks waarin ook de andere aspecten van observationele studies zullen besproken worden (De-wulf *et al.*, 2005).

Wanneer dergelijke observationele studies zorgvuldig gepland, uitgevoerd en geanalyseerd worden, leveren ze waardevolle informatie over het verband tussen de risicofactoren en het optreden van ziekte.

Klinische veldstudies

Een vierde concept in de epidemiologie is het uitvoeren van klinische veldstudies waar mogelijk

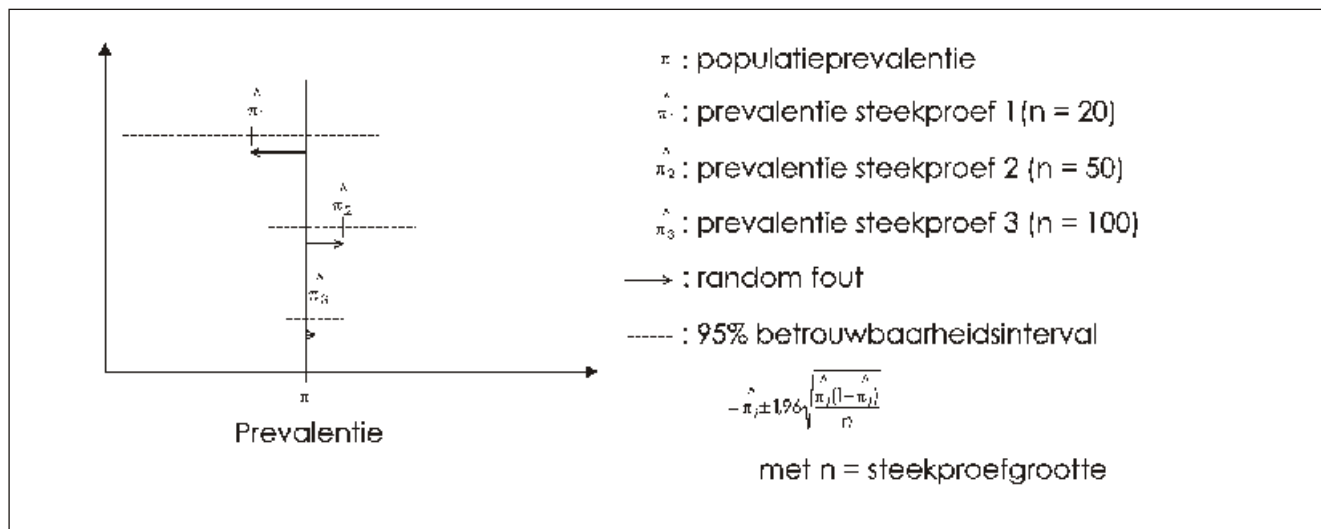
(Martin *et al.*, 1987). Wanneer klinische veldstudies kunnen uitgevoerd worden, genieten ze de voorkeur boven observationele studies omdat dit de enige veldstudies zijn waarbij een causaal verband kan aangetoond worden. De reden waarom het uitvoeren van klinische veldstudies niet altijd mogelijk is, heeft te maken met de mogelijkheid om de te onderzoeken risicofactor 'at random' (toevallig) toe te kennen aan de dieren (bedrijven) die in de studie worden opgenomen. Het randomiseren van de risicofactor is immers één van de belangrijkste eigenschappen van een klinische veldstudie (Dohoo and Waltner-Toews, 1985). Daarom blijven klinische veldstudies voornamelijk beperkt tot het evalueren van therapeutische of profylactische middelen (bijvoorbeeld antibiotica, vaccins). Andere risicofactoren, zoals ras en staltype, zijn inherent aan het dier, respectievelijk het bedrijf en kunnen dus niet gerandomiseerd worden.

Zoals bij laboratoriumexperimenten is het doel van klinische veldstudies een geplande vergelijking van twee (meerdere) behandelingen (Dohoo and Waltner-Toews, 1985). Klinische veldstudies verschillen van laboratoriumexperimenten in dat opzicht dat dieren geselecteerd worden op commerciële bedrijven en dat de dieren daar ook gehouden worden tijdens de proefperiode. In laboratoriumexperimenten worden heel vaak laboratoriumdieren gebruikt die onder gestandaardiseerde omstandigheden gehuisvest worden. Bij de laboratoriumdieren wordt daarenboven de ziekte geïnduceerd en wordt het effect van de behandeling (risicofactor) op het verloop van de ziekte, bijvoorbeeld klinisch herstel, onderzocht. In een klinische veldstudie wordt het effect van de behandeling op het verloop van een ziekte, zoals deze onder natuurlijke omstandigheden optreedt, geëvalueerd. De onderzoeker heeft dus geen controle over het tijdstip waarop de ziekte optreedt en over de infectiedosis.

Indien een klinische veldstudie correct uitgevoerd wordt, geeft die de beste informatie over de doeltreffendheid van geneesmiddelen onder praktijkomstandigheden. De manier waarop een klinische veldstudie opgezet, uitgevoerd en geanalyseerd moet worden, zal aan bod komen in het vijfde artikel van deze reeks (Maes *et al.*, 2005).

INTERPRETATIE VAN EPIDEMIOLOGISCHE INFORMATIE

Elk epidemiologisch onderzoek beoogt een correcte en precieze schatting van de populatieparameters. Dit kan zowel de prevalentie van ziekte, de



Figuur 4. Precisie en random fout van de schatting van de populatieparameter aan de hand van steekproeven met verschillende omvang.

grootte van een relatief risico, de gemiddelde voederconversie, de gemiddelde bedrijfsdensiteit, ... zijn. Als we met zekerheid deze parameters in de populatie willen kennen, moeten alle individuen of subjecten van de populatie gemeten worden met de gouden standaard. Zoals reeds eerder vermeld, is het meten van alle dieren/subjecten in een populatie in veel gevallen praktisch en financieel niet haalbaar. Daarom wordt meestal een steekproef van de populatie geselecteerd en gemeten en worden de populatieparameters geschat aan de hand van deze steekproef. Daarenboven is de gouden standaard (meestal) niet beschikbaar waardoor de parameters in de steekproef niet helemaal correct gemeten worden. Daardoor kunnen de geschatte parameters in meer of mindere mate afwijken van de populatieparameters. De afwijking van de geschatte parameter tot de populatieparameter kan het gevolg zijn van toevallige of 'random' fouten of systematische fouten (Rothman, 1986). De manier waarop elk onderzoek wordt voorbereid, uitgevoerd en geanalyseerd, heeft tot doel beide typen van fouten te minimaliseren.

Toevallige (random) fouten en precisie

Het voorkomen van ziekte (prevalentie (cf. Boelaert *et al.*, 2005)) in de steekproef kan correct bepaald worden wanneer de ziektestatus van ieder dier in een steekproef zonder fout (dit wil zeggen met de gouden standaard) kan gemeten worden. Deze steekproefprevalentie is ook de best mogelijke schatter van de populatieprevalentie maar kan er door toeval in meer of mindere mate van afwijken, zelfs wanneer de selectieprocedure van de dieren in de steekproef correct werd uitgevoerd. Deze afwijking van de steek-

proefprevalentie tot de populatieprevalentie wordt de toevallige of 'random' fout genoemd.

Door het selectieproces is men dus onzeker over de werkelijke waarde van de populatieprevalentie. Deze onzekerheid wordt beschreven door het betrouwbaarheidsinterval (BI). Rond de steekproefprevalentie wordt een interval berekend waarbinnen met bijvoorbeeld 95% zekerheid de werkelijke waarde van de populatieprevalentie ligt (=95% BI). Het BI is met andere woorden een maatstaf voor de precisie van de schatting. Hoe kleiner dit interval, hoe kleiner de toevallige of 'random' fout van de schatter en hoe preciezer de schatting van de populatieprevalentie. Zoals blijkt uit de formule in Figuur 4 wordt de breedte van het BI kleiner en dus de precisie van de schatting hoger wanneer de steekproefgrootte toeneemt.

Systematische fouten of bias en validiteit

De afwijking van de steekproefparameters tot de populatieparameters als gevolg van (i) selectiebias, (ii) informatiebias of (iii) confounding worden systematische fouten genoemd. Net zoals bij precisie en toevallige fouten, zijn validiteit en systematische fouten elkaars tegengestelde. Een hoge validiteit (= afwijking van een steekproefparameter tot de populatieparameter is klein) veronderstelt een kleine systematische fout, terwijl de systematische fout groot is bij een lage validiteit (= afwijking van een steekproefparameter tot de populatieparameter is groot). In elk epidemiologisch onderzoek moet men bedacht zijn voor de aanwezigheid van systematische fouten. Daarom is het belangrijk elk epidemiologisch onderzoek grondig te evalueren en de invloed van de

verschillende methoden (selectie van dieren, laboratorium- en statistische analysemethoden, ...) op de uitkomst van het onderzoek in te schatten.

Selectiebias

Zoals de naam doet vermoeden, zijn systematische fouten ten gevolge van selectiebias het gevolg van het toepassen van selectie procedures (convenience sampling: cf. Boelaert *et al.*, 2005) voor het selecteren van de dieren of subjecten uit de populatie of van factoren die de 'random' deelname aan de studie beïnvloeden.

Voorbeeld:

De deelname van Vlaamse rundveebedrijven in een onderzoek naar de invloed van het bedrijfsmanagement en de eigenschappen van vaarzen op het somatisch celgetal (SCG) bij vaarzen in vroege lactatie, werd door verschillende factoren beïnvloed (Devliegher *et al.*, 2004). Eerst en vooral werd ongeveer 70% van de melkveebedrijven uitgesloten van deelname omdat er voor deze bedrijven geen SCG beschikbaar was in het jaar 2000. Van de 3287 bedrijven die na deze eerste selectieprocedure overbleven, werden enkel die bedrijven ($n = 234$) weerhouden waarvan er in het jaar 2000 van tenminste 10 vaarzen een SCG beschikbaar was tijdens de eerste 14 dagen van de lactatie en waarvan de 'SCG status' voor de jaren 1999 en 2000 gelijkaardig was. Naar deze 234 bedrijven werd een enquête opgestuurd om informatie op te vragen over het bedrijfsmanagement en de eigenschappen van de vaarzen. Uiteindelijk werd de risicofactorenanalyse uitgevoerd op de gegevens van 159 bedrijven die een volledig ingevulde enquête terugstuurden.

De reden waarom melkveehouders geen SCG laten bepalen op hun dieren en ze de enquête niet terugstuurden (ook non-response bias genoemd) is geen 'random' proces. Ook door het feit dat er van tenminste 10 vaarzen een SCG moest beschikbaar zijn tijdens de eerste 14 dagen van de lactatie, zullen enkel deze melkveebedrijven met een voldoende groot aantal dieren aan dit criterium kunnen voldoen en in de studie worden opgenomen. Daardoor is de gemiddelde bedrijfsgrootte in de steekproef hoger dan de gemiddelde bedrijfsgrootte in de populatie. Er zijn dus voldoende redenen om aan te nemen dat 'random' deelname van de Vlaamse rundveebedrijven aan het onderzoek onmogelijk was. Daardoor zullen de geschatte steekproefparameters afwijken van de popu-

latieparameters. De resultaten en besluiten van het onderzoek kunnen dan wel correct zijn voor de bedrijven die aan het onderzoek deelnamen – de extrapolatie van de resultaten en besluiten naar de ganse populatie moet met de nodige omzichtigheid gebeuren.

Informatiebias

De afwijking van de steekproefparameters tot de populatieparameter door informatiebias is het gevolg van het incorrect opvragen of meten van de risicofactoren en/of de ziektestatus bij de geselecteerde dieren of subjecten. Afhankelijk van het type variabele spreekt men van misclassificatiebias (bij kwantitatieve of klassevariabelen) of meetfouten (bij kwantitatieve of continue variabelen).

Misclassificatiebias

Misclassificatiebias is het gevolg van het incorrect onderbrengen van dieren in de verschillende klassen van een uitkomstvariabele en/of risicofactor.

Wanneer de ziektestatus (uitkomstvariabele) van dieren met behulp van een imperfecte test (sensitiviteit en specificiteit is lager dan 100%) bepaald wordt, zullen er steeds een aantal zieke dieren als valsnegatief en een aantal niet-zieke dieren als vals positief aangeduid worden. Het gevolg van deze misclassificatie in een risicofactorenanalyse is dat de maatstaf voor associatie tussen de ziekte en de risicofactor (odds ratio of relatief risico) zal afwijken van de werkelijke waarde.

Voorbeeld:

In een onderzoek werden 240 dieren betrokken. Van deze dieren was de ware ziektestatus gekend: 60 zieke dieren en 180 niet-zieke dieren. Van elk dier was ook gekend of ze al dan niet blootgesteld waren aan de risicofactor. De verdeling van de dieren volgens ware ziektestatus en het al dan niet blootgesteld zijn aan de risicofactor (RF+ of RF-) worden weergegeven in de linker 2 x 2 tabel van Figuur 6. De 'odds ratio' tussen de ware ziektestatus en de risicofactor is 6,25.

In de praktijk evenwel kennen we de ware ziektestatus niet en moeten we gebruik maken van diagnostische testen. In de rechter 2 x 2 tabel wordt de verdeling van diezelfde dieren gegeven op basis van de resultaten (test + of test -) van een diagnostische test (sensitiviteit en specificiteit = 90%) terwijl de blootstelling aan de risicofactor voor ieder dier dezelfde blijft. Door het gebruik van een imperfecte test

	Zieke dieren	Niet-zieke dieren		Test +	Test -	
RF+	50	80	130	45 + 8	72 + 5	130
RF-	10	100	110	9 + 10	90 + 1	110
	60	180		72	168	
	$OR = \frac{50 \times 100}{80 \times 10} = 6.25$			$OR = \frac{(45 + 8) \times (90 + 1)}{(72 + 5) \times (9 + 10)} = 3.3$		

Figuur 5. Het effect van misclassificatie op de grootte van de odds ratio.

treden er verschuivingen op van dieren binnen de groep die blootgesteld is aan de risicofactor en binnen de groep dieren die niet blootgesteld is aan de risicofactor. Het aantal testpositieve dieren in de RF+ groep (cel linksboven in de rechter 2 x 2 tabel) is de som van het aantal zieke dieren die blootgesteld zijn aan de risicofactor en die testpositief bevonden werden ($n = 45$) plus het aantal niet-zieke dieren die blootgesteld zijn aan de risicofactor en die testpositief bevonden werden ($n = 8$). Het aantal testnegatieve dieren in de RF+ groep (cel rechtsboven in de rechter 2 x 2 tabel) is de som van het aantal zieke dieren die blootgesteld zijn aan de risicofactor en die testnegatief bevonden werden ($n = 5$) plus het aantal niet-zieke dieren die blootgesteld zijn aan de risicofactor en die testnegatief bevonden werden ($n = 72$). Op een zelfde manier kan het aantal testpositieve en testnegatieve dieren berekend worden voor de groep die niet blootgesteld is aan de risicofactor. Deze verschuivingen (misclassificaties) hebben ook hun invloed op de 'odds ratio' ($OR = 3,3$).

Misclassificatie ten aanzien van de risicofactor is ook mogelijk en wordt frequent aangetroffen in gevallencontrolestudies (Dewulf *et al.*, 2005). Dit type studie is een voorbeeld van retrospectief onderzoek waarbij risicofactoren die in het verleden aanwezig waren, opgevraagd worden. Hoe verder men in het verleden moet terug gaan hoe moeilijker het wordt voor de geënquêteerde om zich te herinneren of een dier al dan niet blootgesteld was aan een risicofactor. Deze vorm van misclassificatiebias wordt herinneringsbias (recall bias) genoemd.

Verder wordt nog onderscheid gemaakt tussen differentiële en niet-differentiële misclassificatie bias. Voor meer uitleg over beide begrippen en het effect van deze misclassificatie bias op de maatstaven voor associatie verwijzen we naar Dohoo *et al.* (2003).

Meetfouten

Fouten bij het opmeten van kwantitatieve of continue variabelen kunnen ook aanleiding geven tot incorrecte schattingen van de maatstaven voor associatie. Deze meetfouten kunnen het gevolg zijn van inaccurate en/of weinig precieze meetapparatuur. Beide begrippen (accuraatheid en precisie) worden uitvoerig besproken in het derde artikel van deze reeks wanneer de diagnostische testen aan bod komen (Verloo *et al.*, 2005).

Confounding

Confounding is een speciale vorm van bias waarvoor tijdens de statistische analyse gecorrigeerd kan worden, op voorwaarde dat de informatie over de confounding variabele opgevraagd werd. De criteria waaraan een variabele moet voldoen opdat die een confounder zou zijn en het effect van confounders op de maatstaven voor associatie komen aan bod in het artikel van Dewulf *et al.* (2005).

TOEPASSINGEN VAN HET EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK

De resultaten van een epidemiologisch onderzoek moeten gebruikt worden om adviezen te formuleren die kunnen gebruikt worden ter preventie en controle van dierenziekten. Verschillende toepassingen kunnen hierbij aangehaald worden. Hieronder worden een tweetal voorbeelden beschreven. Andere toepassingen zullen in het laatste artikel van deze reeks besproken worden (Mintiens *et al.*, 2005).

De resultaten van de verschillende epidemiologische studies over risicofactorenonderzoek naar het voorkomen van mastitis hebben ertoe geleid dat een begeleidingsprogramma werd opgesteld ter preventie en controle van zowel klinische als subklinische mastitis. De 10 basisprincipes waarop het programma steunt, worden hieronder samengevat. Het volledige programma kan gevonden worden op de volgende webstek: www.nmconline.org/docs/nmc10steps.pdf.

1. Een omschrijving van de doelstellingen van het programma voor een bedrijf.
2. Zorgen voor een propere en comfortabele omgeving voor de dieren.
3. Het toepassen van een goede hygiëne in de melk-stal.
4. De werking van de melkmachine optimaliseren via een droge en/of natte meting en een regelmatig onderhoud.

5. Het bijhouden van klinische en subklinische mastitisgevallen en het SCG van alle dieren in een logboek.
6. Een goede opsporing en een gerichte en voldoende lange behandeling van klinische mastitis.
7. Het optimaliseren van het management bij het droogzetten van de koeien.
8. Geen aankoop en verkoop van chronisch geïnfecteerde dieren.
9. Monitoring van de gezondheidsstatus van alle dieren op het bedrijf.
10. Het regelmatig herzien van de doelstellingen van het programma op een bedrijf.

Wanneer deze basisprincipes consequent toegepast worden op een melkveebedrijf dan worden de problemen met klinische en subklinische mastitis binnen de perken gehouden.

Een ander voorbeeld waar de bevindingen van epidemiologisch onderzoek toegepast worden bij de preventie en de controle van dierenziekten zijn de 'Decision Support Systemen' (DSS) (Jalvingh *et al.*, 1995). Een DSS is een interactief computerprogramma dat beleidsmakers helpt bij het oplossen van ongestructureerde problemen. De toepassing hiervan is het EpiMAN MKZ. Dit DSS bestaat uit minstens drie modules. De eerste module is een geografisch informatiesysteem (GIS) dat de locatie van alle bedrijven visueel op een landkaart weergeeft. Binnen de GIS-module kunnen bijkomend 'tools' ontwikkeld worden om bijvoorbeeld alle bedrijven die in een straal van 1, 3 of 10 kilometer rond een referentiebedrijf gelegen zijn, te selecteren. Een tweede module van het DSS is een uitgebreide dataset met alle gegevens over bedrijven, dieren, bedrijfsdierenartsen, ... In België zijn deze gegevens beschikbaar via Sanitel. De derde module bevat informatie over risicofactoren die de verspreiding van de ziekte tussen bedrijven beïnvloedt. De lijst van relevante factoren en de impact van elke factor bij de verspreiding van ziekte worden samengesteld aan de hand van literatuurgegevens, expertopinions en mathematische modellen.

Met behulp van de gegevens die verzameld worden op geïnfecteerde bedrijven (epidemiologische enquête, laboratoriumresultaten, ...), en die via de inputmodule aan het DSS worden toegevoegd, kunnen via het DSS bijvoorbeeld lijsten opgevraagd worden van bedrijven die mogelijk geïnfecteerd kunnen zijn als gevolg van direct of indirect contact met een geïnfecteerd bedrijf. Daarenboven zijn de bedrijven op

deze lijst gerangschikt volgens afnemende kans op infectie. Op die manier kunnen de bedrijven bovenaan de lijst, met de hoogste kans op infectie, prioritair bezocht worden zodat een efficiëntere bestrijding mogelijk wordt.

BESLUIT

In het verleden legde de veterinaire epidemiologie zich voornamelijk toe op de bestrijding van belangrijke dierenziekten, zoals brucellose, tuberculose en mond- en klauwzeer. Mede door het succes van de microbiologische revolutie is de veterinaire epidemiologie in het begin van 20^e eeuw in de vergeethoek geraakt. Het was pas nadat het multifactoriële aspect van de oorzaak van ziekte onderkend werd dat de veterinaire epidemiologie zich als volwaardige wetenschap heeft kunnen ontplooiën. Daarbij heeft ze dankbaar gebruik gemaakt van methoden die onder andere in de humane geneeskunde en de plantopathologie gebruikt werden. Ook heeft ze haar eigen methoden op punt gesteld om de eigenheid van dierenpopulaties te kunnen onderzoeken.

Vandaag omvat de veterinaire epidemiologie verschillende subdisciplines die elk hun eigen expertise vereisen. Het onderzoek rond de bestrijding van de dierenziekten wordt nu onder de noemer 'Monitoring and Surveillance Systems' (MOSS) geplaatst. Onder de rubriek 'Validatie van diagnostische testen' wordt de laatste tijd voornamelijk gezocht naar methoden die de epidemiologische testkarakteristieken van diagnostische testen schatten in afwezigheid van een perfecte referentietest. Risicofactorenonderzoek blijft een belangrijke discipline die door het uitgebreide aanbod aan software en analysemethoden de complexe structuur van een dierenpopulatie beter in rekening kan brengen. Ook andere disciplines, zoals de modellisatie van infectieuze dierenziekten, risk assessment, klinische veldstudies, economie van de diergezondheid, ... hebben nu elk hun eigen plaats binnen de veterinaire epidemiologie verworven.

DANKBETUIGING

De opmerkingen van Jef Laureyns en Marc Coryn hebben bijgedragen tot het beter leesbaar en verstaanbaar maken van deze tekst. Hartelijk dank!

REFERENTIES

- Ahlbom A. and S. Norell (1990). Introduction to modern epidemiology. Epidemiology Resources Inc. Chestnut Hill.
- Boelaert F., Verloo D., Dewulf J., Maes D., Mintiens K., Laevens H. (2005). Beschrijvende veterinaire epidemiologie. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 74, 14-26.
- Dewulf J., Maes D., Mintiens K., Laevens H., Boelaert F., Verloo D. (2005). Observationele studies en risicofactorenanalyse. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 74, 34-44.
- De Vliegher S., Laevens H., Barkema H. W., Dohoo I. R., Stryhn H., Opsomer G., de Kruif A. (2004). Management Practices and Heifer Characteristics Associated with Early Lactation Somatic Cell Count of Belgian Dairy Heifers. *Journal of Dairy Science* 87, 937-947.
- Dohoo I., Martin W. en Stryhn H. (2003) Veterinary Epidemiologic Research. Prince Edward Island Canada, ACV Inc.
- Dohoo I.R. and D. Waltner-Toews (1985). Interpreting clinical research. Part II. Descriptive and experimental studies. *The Compendium on Continuing Education* 7, 513 - 518.
- Jalvingh A.W., M. Nielen, A.A. Dijkhuizen and R.S. Morris (1995). A computerized decision support system for contagious animal disease control. *Pig News and Information* 16, 9N-12N.
- Maes D., Mintiens K., Laevens H., Boelaert F., Verloo D., Dewulf J. (2005). Gerandomiseerde klinische veldstudies in de veterinaire epidemiologie. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 74, 45-52.
- Martin S.W., A.H. Meek and P. Willeberg (1987). Veterinary Epidemiology. Principles and methods. Iowa State University Press, Ames.
- Mintiens K., Laevens H., Boelaert F., Verloo D., Dewulf J., Maes D. (2005). Toegepast veterinair epidemiologisch onderzoek in de diergeneeskunde en de volksgezondheid. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 74, 53-62.
- Pfeiffer D.U. (1999). Veterinary epidemiology - An introduction. Royal Veterinary College, University of London. (<http://216.198.212.200/epivet/epidivision/Pfeiffer/files/Epinotes.pdf>)
- Rieman H. (1982). Launching the new international journal "Preventive Veterinary Medicine". *Preventive Veterinary Medicine* 1, 1 - 4.
- Rothman K.J. (1986). Modern epidemiology. Little, Brown and Company. Boston/Toronto.
- Schwabe C. (1982). The current epidemiological revolution in veterinary medicine. Part I. *Preventive Veterinary Medicine* 1, 5 -15.
- Thrusfield M. (1995). *Veterinary Epidemiology*. Blackwell Science, Oxford, UK.
- Verloo D., Dewulf J., Maes D., Mintiens K., Laevens H., Boelaert F. (2005). Diagnostische testen: validatie, interpretatie en de gevolgen op de besluitvorming. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 74, 27-33.