



**WETENSCHAPPELIJK COMITE
VAN HET FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR DE VEILIGHEID
VAN DE VOEDSELKETEN**

ADVIES 21-2009

Betreft : Ontwerp van koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 17 oktober 2002 betreffende de bestrijding van rundertuberculose (dossier Sci Com 2009/11).

Advies gevalideerd door het Wetenschappelijk Comité op 22 juni 2009.

Samenvatting

Dit advies betreft de evaluatie van een ontwerp van koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 17 oktober 2002 over de bestrijding van rundertuberculose.

Het doel van het huidige ontwerp van koninklijk besluit bestaat erin een rechtsgrond vast te stellen opdat de inspecteur-dierenarts onder bepaalde voorwaarden het bevel kan geven om alle runderen van een beslag te slachten wanneer zich daarin één of meer runderen bevinden die verdacht worden van aantasting door rundertuberculose, zonder dat de aanwezigheid van *Mycobacterium bovis* bacteriologisch werd bevestigd.

Het Wetenschappelijk Comité raadt aan, in gevallen van langdurige verdenking van rundertuberculose op een bedrijf zonder dat de aanwezigheid van *M. bovis* kan worden bevestigd, dat een grondige epidemiologische studie en een risicoanalyse zou worden uitgevoerd door de inspecteur-dierenarts (zoals reeds voorzien in het KB van 17 oktober 2002) in overleg met nationale experts terzake, teneinde de inspecteur-dierenarts finaal toe te laten een gemotiveerde beslissing te nemen over het statuut van de veehouderij en de te nemen maatregelen. In situaties waar rundertuberculose, ondanks herhaaldelijk voorkomen van positieve of twijfelachtige reacties bij intradermale tuberculinetest, niet wordt bevestigd door isolatie van *M. bovis*, raadt het Wetenschappelijk Comité aan om systematisch voor alle dieren van het beslag een bijkomende interferon-gamma (IFN- γ) test uit te voeren.

Het Wetenschappelijk Comité wijst er ook op dat het koninklijk besluit van 17 oktober 2002, in zijn huidige versie, reeds de mogelijkheid biedt om onder bepaalde voorwaarden de blokkering op te heffen van rundveehouderijen die worden verdacht van besmetting met rundertuberculose.

Verder meent het Wetenschappelijk Comité dat bij herpopulatie van een beslag, na het slachten van alle dieren, waarin de aanwezigheid van *M. bovis* werd vermoed maar nooit werd bevestigd, niet kan verhinderd worden dat opnieuw positieve of twijfelachtige resultaten worden gevonden bij intradermale tuberculinetests, zonder dat de aanwezigheid van *M. bovis* nadien wordt bevestigd.

Als besluit meent het Wetenschappelijk Comité dat dit ontwerp van koninklijk besluit, vanuit wetenschappelijk oogpunt, niet kan worden gerechtvaardigd.

Summary

Advice 21-2009 of the Scientific Committee of the FASFC on a project of royal decree modifying the royal decree of October 17th, 2002 concerning the control of bovine tuberculosis

The aim of the present project of royal decree is to provide a legal framework so that, under certain conditions, the official veterinarian can order the slaughtering of an entire herd in which one or more cattle are suspected of bovine tuberculosis, without that the presence of *Mycobacterium bovis* can be confirmed bacteriologically.

The Scientific Committee recommends therefore that, in a situation in which cattle farms are suspected since a long time of being infected with bovine tuberculosis without bacteriological confirmation of the presence of *M. bovis*, the official veterinarian (as already provided for by the royal decree of October 17th, 2002) in consultation with national experts, realizes an in-depth epidemiological study and risk-analysis to officially make a motivated decision on the status of the herd and on the measures to be taken. In situations where bovine tuberculosis can not be confirmed by isolation of *M. bovis* in spite of repeated positive or doubtful reactions to the intra-dermal tuberculin test, the Scientific Committee recommends to systematically carry-out, in all animals of the herd, interferon-gamma (IFN- γ) tests.

The Scientific Committee points out moreover that the royal decree of October 17th, 2002, in its current form, allows already the veterinary services to cancel the embargo of cattle farms suspected of being affected by bovine tuberculosis.

Furthermore the Scientific Committee is of the opinion that the replacement of livestock after the total slaughtering of a herd, in which the presence of *M. bovis* is suspected but never confirmed, may not prevent the recurrence of new positive or doubtful results to the intradermal tuberculin tests, without further confirmation of the presence of *M. bovis*.

In conclusion the Scientific Committee is of the opinion that, from a scientific point of view, the present project of royal decree is not justified.

Sleutelwoorden

Rundertuberculose – verdenking – haard – opruimen

1. Referentietermen

1.1. Vraag

Er wordt aan het Wetenschappelijk Comité gevraagd om het ontwerp te evalueren van een koninklijk besluit tot wijziging van het koninklijk besluit van 17 oktober 2002 over de bestrijding van rundertuberculose.

1.2. Wetgevende context

Koninklijk besluit van 17 oktober 2002 betreffende de bestrijding van rundertuberculose.

Overwegende de besprekingen tijdens de vergadering van de werkgroep van 20 april 2009 en de plenaire zitting van 12 juni 2009,

geeft het Wetenschappelijk Comité het volgende advies :

2. Inleiding

Het ontwerp van koninklijk besluit beoogt de wijziging van het koninklijk besluit van 17 oktober 2002 over de bestrijding van rundertuberculose.

Het bestaande koninklijk besluit beschouwt als een **haard van rundertuberculose** een veebeslag waarin de aanwezigheid van die ziekte werd bevestigd door de isolatie van *Mycobacterium bovis* bij één of meer runderen van dat beslag na een onderzoek in een erkend laboratorium of het CODA. Het koninklijk besluit bepaalt dat de dieren die zijn opgenomen in een door de inspecteur-dierenarts opgemaakt gezondmakingsplan van het bedrijf worden geslacht. Het gezondmakingsplan vermeldt ten minste alle door rundertuberculose aangetaste runderen en daarnaast, eventueel : (1) de runderen die verdacht zijn van aantasting door rundertuberculose ; (2) met goedkeuring van de dienst, de loten runderen waartoe één of meer door rundertuberculose aangetaste runderen behoren ; (3) met goedkeuring van de dienst, alle gehouden runderen. Verder geeft dit koninklijk besluit aan dat, wanneer in een haard na uitvoering van ten minste twee gezondmakingsplannen nog door rundertuberculose aangetaste runderen worden opgespoord, alle overblijvende runderen die in het veebeslag worden gehouden op bevel moeten worden geslacht.

In België wordt het slachten van alle dieren van de haard dan ook toegepast in het kader van de bestrijding van rundertuberculose. In Frankrijk, bevestigde het Agence française de Sécurité sanitaire des Aliments (AFSSA) het nut van het snel slachten van alle dieren van beslagen die als besmet worden erkend omdat een risico voor verspreiding van de ziekte niet kan worden uitgesloten (Saisine N° 2008-SA-0167). In datzelfde advies stelt het AFSSA evenwel dat het nuttig is om de mogelijkheid te voorzien om, onder bepaalde voorwaarden, sommige met rundertuberculose besmet erkende beslagen te saneren door partiële aflslichting van het beslag.

Het doel van het ontwerp van koninklijk besluit bestaat erin een rechtsgrond te voorzien opdat de inspecteur-dierenarts, **bij afwezigheid van een haard**, toch het bevel kan geven om alle runderen van een beslag te slachten wanneer zich daarin één of meer runderen bevinden die verdacht worden van rundertuberculose (met schadevergoeding voor de veehouder vanwege het Sanitair fonds). De opruiming zou kunnen uitgevoerd worden op voorwaarde dat saneringsmaatregelen, toegepast over een periode van ten minste twee jaar vanaf de eerste vaststelling van een positieve¹ of twijfelachtige² reactie bij intradermale tuberculinetest, het

¹ Positieve reactie op de intradermale tuberculinetest = 72 uur na de injectie, toename van de dikte van de huidplooi ter hoogte van de plaats van rundertuberculine werd ingespoten van 4 mm of meer of vaststelling van klinische

niet mogelijk maakten om het optreden van nieuwe positieve of twijfelachtige reacties bij het beslag te vermijden.

Dit voorstel sluit aan op het bestaan van rundveebedrijven waar de veterinaire diensten geregeld worden geconfronteerd met positieve of twijfelachtige reacties bij intradermale tuberculinetest van de dieren zonder dat die resultaten worden bevestigd door postmortem isolatie van *M. bovis* op een selectieve kweekbodem en de daaropvolgende identificatie.

3. Advies

Het bestaan van beslagen met positieve of twijfelachtige resultaten van intradermale tuberculinetests zonder daaropvolgende bevestiging van *M. bovis* kan op verschillende wijzen worden verklaard.

Een eerste hypothese zou kunnen zijn dat de aantoonbaarheidsgrens (LOD) voor het in cultuur brengen en isoleren van *M. bovis* niet is bereikt. Als het aantal dieren dat de intradermale tuberculinetest en de slacht-test heeft ondergaan voldoende groot is en als het beslag lang genoeg werd opgevolgd, kan men echter alleen maar besluiten dat de bacteriële belasting, als die er is, op termijn moet volstaan om een evolutieve besmetting met *M. bovis* te kunnen opsporen en dan moet de LOD worden overschreden.

Een andere mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat toevallig alleen monsters werden genomen van organen die niet besmet waren. Deze verklaring lijkt echter weinig plausibel omdat de drie soorten organen die het vaakst worden bemonsterd (= lymfeklieren in de keelholte, aan het borstvlies en aan de bronchiën) de doelorganen voor de besmetting zijn (Corner, 1994).

Nog een andere hypothese gaat ervan uit dat *M. bovis* kan aanwezig zijn in de wilde fauna (herten, everzwijnen, ...) en dat de mycobacterie dan occasioneel zou kunnen worden overgebracht op het rundvee. In België werd, in tegenstelling tot sommige andere lidstaten, de aanwezigheid van *M. bovis* bij in het wild levende dieren echter nog niet aangetoond hoewel op die dieren een geregelde bewaking wordt toegepast.

Er is ook de hypothese van de aanwezigheid in het beslag van *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, de verwekker van paratuberculose bij runderen. Er werd immers aangetoond dat de aanwezigheid van runderparatuberculose kan leiden tot het optreden van vals positieve reacties op intradermale tuberculinetests en dat zij tevens de gevoeligheid van de interferon-gammatest (zie verder) in aanzienlijke mate kan verminderen (Alvarez J. *et al.*, 2009).

Het gevoelig worden van de dieren voor andere, niet-tuberculeuze mycobacteriën die in het milieu voorkomen zou ook tot kruisreacties kunnen leiden en dus tot vals positieve of twijfelachtige resultaten voor intradermale tuberculinetests. Gevallen van tuberculoïde nodulaire thelitis/scrotitis veroorzaakt door *Mycobacterium gordonae*, *kansasii*, *fortuitum*, *terrae* en *vaccae*, die werden beschreven op het Afrikaanse continent en in Frans Lotharingen zijn daarvan een voorbeeld (Benet, 1991). *M. avium* kan overigens ook valse reacties bij tuberculinetest oproepen en werd onlangs teruggevonden in houtzaagsel (Matlova *et al.*, 2004) dat soms als strooisel wordt gebruikt in landbouwbedrijven.

Een vals positief of twijfelachtig resultaat van een intradermale tuberculinetest zou ook te wijten kunnen zijn aan een kruisreactie als gevolg van besmetting van het dier met *Nocardia* of *Corynebacterium* (bacteriën die mammitis veroorzaken).

Verder werd melding gemaakt van een wijziging (afname) van de reactie op de intradermale tuberculinetest en op de interferon-gammatest bij co-infecties met *M. bovis* (BCG, vaccinstam) en *Fasciola hepatica*, leverbotziekte (Flynn *et al.*, 2007).

In situaties waar rundertuberculose, ondanks het herhaald voorkomen van positieve of twijfelachtige reacties bij intradermale tuberculinetest, niet wordt bevestigd door isolatie van *M. bovis*, raadt het Wetenschappelijk Comité aan om systematisch voor alle dieren van het beslag een bijkomende interferon-gamma (IFN- γ) test uit te voeren. Art. 36 van de huidige

symptomen zoals diffuus of extensief oedeem, exudatie, necrose, pijn of ontsteking van de lymfevaten in die omgeving of van de lymfeknopen.

² Twijfelachtige reactie op de intradermale tuberculinetest = 72 uur na injectie van tuberculine, toename van de dikte van de huidplooi op de injectieplaats van meer dan 2 mm en minder dan 4 mm en geen van de hierboven vermelde klinische symptomen (zie voetnoot 1).

koninklijk besluit laat trouwens de wijziging van de opsporingsmethode van rundertuberculose toe in functie van de evolutie van de wetenschappelijke kennis.

De IFN- γ test heeft als doel de twijfelachtige resultaten van intradermale tuberculinetests uit te sluiten en de resultaten van de test zijn rechtstreeks gecorreleerd aan besmetting van het dier met *M. bovis*.

De IFN- γ test is een aanvulling op de huidtest en heeft ongeveer dezelfde diagnosegevoeligheid (de la Rua-Domenech *et al.*, 2006). Een combinatie van beide tests leidt dus tot minder vals negatieve uitslagen wat de kans verkleint dat een dier dat echt *M. bovis* besmet is, niet wordt opgespoord (Gormley *et al.*, 2006).

De IFN- γ test, waarvan de specificiteit gelijkwaardig is aan die van de huidtest, maakt gebruik van mycobacteriële antigenen. Omdat de keuze van deze antigenen nog zal verbeteren wordt in de toekomst ook een verbetering van de specificiteit van de test verwacht.

Zoals hierboven werd aangetoond, bestaan er veel mogelijke verklaringen voor positieve of twijfelachtige resultaten van intradermale tuberculinetests zonder bevestiging achteraf van de aanwezigheid van *M. bovis*.

Daarom meent het Wetenschappelijk Comité dat de kans vrij groot is dat de veterinaire diensten opnieuw met dergelijke positieve of twijfelachtige resultaten te maken krijgen na herpopulatie van probleembedrijven nadat alle dieren zijn geslacht (Amadori *et al.*, 2002 ; Waters *et al.*, 2004 ; Waters *et al.*, 2006).

Algemeen raadt het Wetenschappelijk Comité aan om een combinatie van specifieke tests toe te passen die een differentiële diagnose mogelijk maken voor rundveebedrijven die bij herhaling twijfelachtige resultaten te zien geven bij intradermale tuberculinetest.

Met het oog op een beter toezicht op beslagen die worden verdacht van besmetting met *M. bovis* en om de interpretatie van de bij dat toezicht verkregen resultaten te vergemakkelijken raadt het Wetenschappelijk Comité aan om duidelijke instructies met beslissingsboom op te stellen voor de veterinaire diensten. Die instructies zouden de nadruk moeten leggen op het belang van het inwinnen van zoveel mogelijk epidemiologische informatie over de oorsprong (= tracing back) en de eventuele verspreiding (= tracing on) van rundertuberculose en over de bestrijdingsstrategie die in de hierboven geschetste situatie moet worden toegepast.

Het Wetenschappelijk Comité raadt aan dat de gegevens over rundertuberculose binnen het FAVV zouden gecentraliseerd worden, naar het voorbeeld van wat voor in levensmiddelen aanwezige verontreinigingen bestaat via de databanken FOODNET en LIMS. In die centrale databank zouden dan de uit de praktijk (veehouderijen en slachthuizen) afkomstige gegevens kunnen worden opgeslagen en ook de resultaten van laboratoriumanalyses. Dat zou idealiter gebeuren bij middel van een webapplicatie, wat tegelijk de informatie beter toegankelijk zou maken voor de veterinaire diensten, voor de sector van de dierlijke primaire productie en voor de wetenschappers.

Het Wetenschappelijk Comité raadt ook aan om de bijscholing van dierenartsen op het vlak van rundertuberculose beter uit te bouwen : de etiologie, de symptomatologie en in het bijzonder het herkennen van letsels, de evolutie van diagnostiechnieken, de interpretatie van resultaten, de bestrijdingsmethoden...

4. Conclusie

Het Wetenschappelijk Comité raadt aan, in gevallen van langdurige verdenking van rundertuberculose op een bedrijf zonder dat de aanwezigheid van *M. bovis* kan worden bevestigd, dat een grondige epidemiologische studie en een risicoanalyse zou worden uitgevoerd door de inspecteur-dierenarts (zoals reeds voorzien in het KB van 17 oktober 2002) in overleg met nationale experts terzake, teneinde de inspecteur-dierenarts finaal toe te laten een gemotiveerde beslissing te nemen over het statuut van de veehouderij en de te nemen maatregelen. In situaties waar rundertuberculose, ondanks herhaaldelijk voorkomen van positieve of twijfelachtige reacties bij intradermale tuberculinetest, niet wordt bevestigd door isolatie van *M. bovis*, raadt het Wetenschappelijk Comité aan om systematisch voor alle dieren van het beslag een bijkomende interferon-gamma (IFN- γ) test uit te voeren.

Het Wetenschappelijk Comité wijst er op dat het koninklijk besluit van 17 oktober 2002, in zijn huidige versie, de mogelijkheid biedt om onder bepaalde voorwaarden de blokkering op te heffen van rundveehouderijen die worden verdacht van besmetting met rundertuberculose. In artikel 6 staat immers het volgende : "*De maatregelen in het veebeslag worden opgeheven indien, op de basis van een risico-analyse, de inspecteur-dierenarts met grote zekerheid meent dat er geen sprake is van rundertuberculose en indien na de tuberculatie van het veebeslag volgens de bepalingen van artikel 5 en voor het geval dat in het veebeslag enkel één of meer door rundertuberculose verdacht aangetaste runderen gehouden werden, als alle runderen negatief gereageerd hebben*". "Negatief reageren" betekent, in overeenstemming met Bijlage II van het koninklijk besluit van 17 oktober 2002 :

- negatief reageren op de enkelvoudige intradermale test en tonen geen klinische symptomen of ;
- bij een vergelijkende intradermale test, uitgevoerd nadat een positieve reactie bij de enkelvoudige intradermale test werd bekomen, negatief reageren op bovien tuberculine of een positieve of twijfelachtige reactie vertonen op bovien tuberculine maar hoogstens gelijk aan of kleiner dan een positieve of twijfelachtige reactie op aviair tuberculine, en in beide gevallen zonder klinische symptomen.

Verder meent het Wetenschappelijk Comité dat bij herpopulatie van een beslag, na het slachten van alle dieren waarin de aanwezigheid van *M. bovis* werd vermoed maar nooit werd bevestigd, niet kan verhinderd worden dat opnieuw positieve of twijfelachtige resultaten worden gevonden bij intradermale tuberculinetests, zonder dat de aanwezigheid van *M. bovis* nadien wordt bevestigd.

Als besluit meent het Wetenschappelijk Comité dat dit ontwerp van koninklijk besluit, vanuit wetenschappelijk oogpunt, niet kan worden gerechtvaardigd.

Voor het Wetenschappelijk Comité,

De Voorzitter,

Prof. Dr. Ir. André Huyghebaert

Brussel, 22/06/2009

Referenties

AFSSA, 2008. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur l'élaboration d'un protocole pour le suivi d'un troupeau bovin infecté de tuberculose abattu partiellement en vue de sa requalification. Saisine N° 2008-SA-0167. Maisons-Alfort : le 7 novembre 2008.

Alvarez J., de Juan L., Bezos J., Romero B., Sáez J.L., Marqués S., Domínguez C., Mínguez O., Fernández-Mardomingo B., Mateos A., Domínguez L. and Aranaz A., 2009. Effect of paratuberculosis on the diagnosis of bovine tuberculosis in a cattle herd with a mixed infection using interferon-gamma detection assay. *Vet. Microbiol.* (2009) 135(3-4): 389-93.

Amadori M., Tagliabue S., Lauzi S., Finazzi G., Lombardi G., Teló P., Pacciarini L. and Bonizzi L., 2002. Diagnosis of *Mycobacterium bovis* Infection in Calves Sensitized by Mycobacteria of the avium/intracellulare Group. *J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health.* (2002) 49(2): 89-96.

Benet J.J., 1991. Les infections à mycobactéries atypiques chez l'animal. *Méd. Mal. infect.* 21(Spécial): 26-34.

Corner LA., 1994. Post mortem diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle. *Vet. Microbiol.* 40(1-2):53-63.

de la Rua-Domenech R., Goodchild A.T., Vordermeier H.M., Hewinson R.G., Christiansen K.H. and Clifton-Hadley R.S., 2006. Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle: a review of the tuberculin tests, γ -interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Res. Vet. Sci.* (2006) 81: 190-210.

Flynn R.J., Mannion C., Golden O., Hacariz O. and Mulcahy G., 2007. Experimental *Fasciola hepatica* infection alters responses to tests used for diagnosis of bovine tuberculosis. *Infection and Immunity.* (2007) 75(3): 1373-1381.

Gormley E., Doyle M.B., Fitzsimons T., McGill K. and Collins J.D., 2006. Diagnosis of *Mycobacterium bovis* infection in cattle by use of the gamma-interferon (Bovigam) assay. *Vet. Microbiol.* (2006) 112(2-4): 171-9.

Matlova L., Dvorska L., Pelecek K., Maurenc L., Bartos M., Pavlik I. Impact of sawdust and wood shavings in bedding on pig tuberculous lesions in lymph nodes, and IS1245 RFLP analysis of *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* of serotypes 6 and 8 isolated from pigs and environment. *Vet. Microbiol.* 2004(102): 227-236.

Waters W.R., Nonnecke B.J., Palmer M.V., Robbe-Austermann S., Bannantine J.P., Stabel J.R., Whipple D.L., Payeur J.B., Estes D.M., Pitzer J.E., and Minion F.C., 2004. Use of Recombinant ESAT-6:CFP-10 Fusion Protein for Differentiation of Infections of Cattle by *Mycobacterium bovis* and by *M. avium* subsp. *avium* and *M. avium* subsp. *paratuberculosis*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* (2004) 11(4): 729-735.

Waters W.R., Palmer M.V., Thacker T.C., Payeur J.B., Harris N.B., Minion F.C., Greenwald R., Esfandiari J., Andersen P., McNair J., Pollock J.M. and Lyashchenko K.P., 2006. Immune responses to defined antigens of *Mycobacterium bovis* in cattle experimentally infected with *Mycobacterium kansasii*. *Clin. Vaccine Immunol.* (2006) 13(6): 611-9.

Leden van het Wetenschappelijk Comité

Het Wetenschappelijk Comité is samengesteld uit de volgende leden :

D. Berkvens, C. Bragard, E. Daeseleire, P. Delahaut, K. Dewettinck, J. Dewulf, L. De Zutter, K. Dierick, L. Herman, A. Huyghebaert, H. Imberechts, P. Lheureux, G. Maghuin-Rogister, L.

Pussemier, C. Saegerman, B. Schiffers, E. Thiry, T. van den Berg, M. Uyttendaele, C. Van Peteghem, G. Vansant

Dankbetuiging

Het Wetenschappelijk Comité dankt het wetenschappelijk secretariaat en de leden van de werkgroep voor de voorbereiding van het ontwerpadvies. De werkgroep was samengesteld uit :

Leden van het Wetenschappelijk Comité	H. Imberechts (verslaggever), C. Saegerman
Externe experts	M. Govaerts

Wettelijk kader van het advies

Wet van 4 februari 2000 houdende oprichting van het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, inzonderheid artikel 8 ;

Koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen ;

Huishoudelijk reglement, bedoeld in artikel 3 van het koninklijk besluit van 19 mei 2000 betreffende de samenstelling en de werkwijze van het Wetenschappelijk Comité ingesteld bij het Federaal Agentschap voor de Veiligheid van de Voedselketen, goedgekeurd door de Minister op 27 maart 2006.

Disclaimer

Het Wetenschappelijk Comité behoudt zich, te allen tijde, het recht voor dit advies te wijzigen indien nieuwe informatie en gegevens ter beschikking komen na de publicatie van deze versie.