

## Samenvatting

In ontwikkelde landen wordt mastitis beschouwd als de meest voorkomende en kostbare ziekte bij melkvee. Om de kosten-effectiviteit van preventieve maatregelen tegen mastitis te beoordelen, is het noodzakelijk een goede schatting van de kosten van mastitis te hebben. Deze schatting moet alle kosten factoren die betrekking hebben op mastitis meenemen. Bovendien moeten specifieke marktomstandigheden, zoals het melkquotum, worden meegenomen in de berekeningen. Omdat melkproductieverliezen een belangrijke kosten factor voor mastitis vormen, is het voor een betrouwbare economische berekening, belangrijk een goede inschatting te hebben van de productieverliezen ten gevolge van mastitis. Ook is het belangrijk, onderscheid te maken tussen de verschillende pathogenen die mastitis kunnen veroorzaken. Deze pathogenen hebben een verschillende dynamiek en hebben, dientengevolge, verschillende economische gevolgen. Ook verschilt de effectiviteit van preventieve maatregelen tussen pathogenen. De dynamiek van IMI is niet alleen belangrijk gedurende de lactatie van een koe, ook de droogstand speelt een belangrijke rol. De dynamiek van IMI gedurende de droogstand is verantwoordelijk voor een aanzienlijk aantal koeien welke de lactatie beginnen met een IMI. Het is daarom belangrijk dat bij economische berekeningen de dynamiek van intramammaire infecties (IMI), veroorzaakt door verschillende pathogenen, gedurende de lactatie en de droogstand meegenomen wordt. Dergelijke berekeningen kunnen gebruikt worden om de kosten-effectiviteit van mogelijke preventieve maatregelen te kunnen schatten, wat te gebruiken is bij de besluitvorming rondom mastitis op een melkveebedrijf.

Sinds 1990, zijn diverse studies gepubliceerd met betrekking tot de economische aspecten van mastitis en mastitis preventie. In geen van deze studies zijn echter de resultaten vergeleken met resultaten van andere studies. Ook werden in de diverse studies verschillende kosten factoren meegenomen. In hoofdstuk 2 worden de economische factoren die verband houden met mastitis nader uitwerkt. Deze uitwerking vormt een kader voor economische analyse van mastitis. Daarnaast worden de berekeningen van de kosten van mastitis en effecten van mastitis preventie, die sinds 1990 gepubliceerd zijn peer-reviewed tijdschriften, uitvoerig geëvalueerd en geanalyseerd. Het resultaat toont een grote variatie in de berekende kosten van mastitis en effecten van mastitis preventie tussen de verschillende studies. Bovendien wordt duidelijk dat belangrijke factoren werden genegeerd in sommige van de gepubliceerde berekeningen. Het economisch kader dat in hoofdstuk 2 uitgewerkt is, kan voor toekomstige studies de basis vormen voor economische berekeningen rondom mastitis en mastitis preventie.

De verlaging van de melk-, vet-, en eiwitproductie is een belangrijke kostenfactor van mastitis. Niet alleen klinische mastitis leidt tot een verlaging van de productie, ook subklinische mastitis geeft een verlaging van de productie van een koe. In hoofdstuk 3 wordt een schatting gemaakt van de melkproductie verliezen (kg melk, kg vet en kg eiwit) ten gevolge van subklinische mastitis. De berekeningen zijn uitgevoerd op testdag (TD) gegevens van alle koeien op 400 willekeurig geselecteerde Nederlandse melkveebedrijven. Na uitsluiting van de gegevens van koeien met klinische mastitis, bestond de dataset uit 251.647 TD records van 43.462 lactaties van 39.512 koeien. Met behulp van het random regressie testdag model, werd de productie van iedere koe op iedere TD voorspeld, gebaseerd op de werkelijke productie in alle voorgaande TDen. De definitie van een nieuw geval van subklinische mastitis was gebaseerd op beschikbare kennis uit de wetenschappelijke literatuur en. Een koe had een nieuw geval van subklinische mastitis wanneer het celgetal (SCC) op een testdag groter was dan 100.000 cellen/ml, terwijl de voorgaande TD een SCC had lager dan 50.000 cellen/ml. Op deze wijze, werden 4.382 koeien gevonden die een nieuw geval van subklinische mastitis hadden. Een zelfde procedure werd uitgevoerd in een tweede dataset, waar het SCC gecorrigeerd was voor het verdunningseffect. In deze tweede dataset, waren 2.545 koeien met een nieuw geval van subklinische mastitis. In beide datasets werden de productieverliezen (melk, vet en eiwit) van koeien met een SCC > 100.000 cellen/ml geschat door het verschil te nemen van de voorspelde productie en de werkelijke productie. Voor koeien in de eerste lactatie met subklinische mastitis en een SCC van 200.000 cellen/ml, bedroegen de berekende verliezen respectievelijk 0,31 (0,25-0,37) kg/koe/dag en 0,28 (0,20-0,35) kg/koe/dag voor de niet gecorrigeerde en gecorrigeerde SCC gegevens. Voor koeien met een hogere lactatie bedroegen deze verliezen respectievelijk 0,58 (0,54-0,62) en 0,50

(0,44-0,56) kg/koe/dag voor de niet gecorrigeerde en gecorrigeerde SCC gegevens. Bovendien werd vastgesteld dat met een toenemende SCC, de productieverliezen verder toenamen. Door de gebruikte methodologie, konden productieverliezen van nieuwe gevallen van subklinische mastitis nauwkeuriger worden geschat dan in eerdere berekeningen.

Hoewel de dynamiek van de transmissie van verschillende mastitis pathogenen een belangrijke rol spelen bij IMI, zijn deze factoren niet meegenomen in eerdere simulatie modellen voor de schatting van de kosten van IMI. In hoofdstuk 4 wordt een bio-economisch model beschreven. Dit stochastische model simuleert de dynamiek van IMI, veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae* en *Escherichia coli* op een melkveebedrijf van 100 koeien. De kosten van de gesimuleerde IMI worden berekend voor een situatie met melkquotum. Een Reed-Frost model werd gebruikt voor de dynamiek van *Staph aureus*, *Strep uberis* en *Strep dysgalactiae* IMI. Een Greenwood model werd gebruikt om de *E. coli* IMI te modelleren. Economische berekeningen werden uitgevoerd voor het hele bedrijf, per pathogeen en voor klinische en subklinische IMI. De gebruikte parameters in het model zijn gebaseerd op wetenschappelijke. De mediaan van de incidentie (gevallen per 100 koeien per jaar) van klinische en subklinische IMI voor varieerde voor alle pathogenen aanzienlijk. Deze variatie is groter voor *Staph aureus* IMI dan voor de andere pathogenen. De incidentie (gevallen per 100 koeien per jaar) van klinische IMI veroorzaakt door *Staph aureus*, varieerde tussen de 0 en 88 gevallen, met een mediaan van 5 gevallen en 5 en 95 % percentielen van 0 en 36 gevallen. De mediaan en 5 en 95 % percentielen van subklinische IMI veroorzaakt door *S aureus* waren respectievelijk 7, 0 en 52 gevallen. Als gevolg hiervan bedroegen de totale jaarlijkse netto kosten ten gevolge van klinische *S aureus* IMI gemiddeld 1.375, met 5 en 95 % percentielen van 0 en 4716. De totale jaarlijkse netto kosten ten gevolge van subklinische IMI veroorzaakt door *Staph aureus* kosten bedroegen gemiddeld 1.219 met 5 en 95 % percentielen van 0 en 4030. Voor alle IMI gezamenlijk (ten gevolg van *Staph aureus*, *Strep uberis*, *Strep dysgalactiae* en *E coli*, klinisch, zowel als subklinisch) bedroegen de gemiddelde jaarlijkse netto kosten 4896, variërend van 915 tot 11.287 voor een veestapel van 100 melkkoeien. Het bio-economisch simulatiemodel, beschreven in hoofdstuk 4 is gebruikt (in hoofdstuk 7) om te onderzoeken wat de economische gevolgen van pathogeen-specifieke maatregelen tijdens de droogstand waren.

Het doel van hoofdstuk 5 was een schatting te maken van de preventieve werking van maatregelen om IMI te genezen of te voorkomen gedurende de droogstand. Hiervoor is een meta-analyse van bestaande, wetenschappelijke, literatuur gemaakt (45 artikelen). In deze meta-analyse is ook gekeken naar de publicatie bias van de artikelen die voor dit onderzoek geselecteerd zijn. De onderzochte maatregelen waren: volledige droogzet therapie (VDT; alle kwartieren van alle koeien worden op het moment van droogzetten met antibiotica behandeld), selectieve droogzet therapie (SDT; alle kwartieren van geselecteerde koeien worden op het moment van droogzetten met antibiotica behandeld), gebruik van Cloxacilline in vergelijking met andere droogzet antibiotica en het gebruik van teat sealant (TS; een kunstmatige afdichting van de speen op het moment van droogzetten). Een gepoolde relatief risico (RR) werd berekend per maatregel en pathogeen groep. VDT liet een aanzienlijke bescherming zien tegen nieuwe IMI veroorzaakt door *Streptococcus* spp. De gepoolde RR was 0,39 (0,30-0,51). VDT liet geen bescherming zien tegen nieuwe IMI veroorzaakt door *E. coli*. De gepoolde RR was 0,95 (0,81-1,10; de getallen tussen haakjes geven het 95% betrouwbaarheidsinterval weer). Na correctie voor publicatie bias, leek bescherming van VDT tegen nieuwe IMI veroorzaakt door *Staphylococcus* spp twijfelachtig. SDT gaf een hogere bescherming tegen nieuwe IMI in vergelijking met geen DCT. De gepoolde RR was 0,51 (0,30-0,86). VDT gaf echter meer dan SDT. De gepoolde RR was 0,55 (0,37-0,80). Cloxacilline toonde vergelijkbare bescherming tegen nieuwe IMI met andere droogzet antibiotica. De gepoolde RR was 1,09 (0,94-1,25). TS liet een hoge bescherming zien tegen nieuwe IMI tijdens de droogstand. De gepoolde RR was 0,39 (0,18-0,82).

Naast het voorkomen van nieuwe IMI is een ander doel van droogzet therapie het genezen van bestaande IMI. Hoewel verschillende studies zijn gepubliceerd met een schatting van het genezingspercentage van IMI na droogzet therapie, is de tussen de verschillende studies groot. Dit maakt het moeilijk om een goede economische evaluatie van droogzet therapie uit te voeren.

Het doel van de meta-analyse van bestaande wetenschappelijke literatuur (22 artikelen) in hoofdstuk 6, was een samenvatting te maken van de genezing van IMI (op kwartierniveau) door bij gebruik van droogzet therapie. Een gepoolde RR werd berekend per maatregel en pathogeen groep. Ook werden testen uitgevoerd om de publicatie bias te kunnen onderzoeken. Op basis van de gepoolde artikelen gaf VDT een 1,78 (1.51-2.10) keer hogere percentage genezen IMI tijdens de droogstand in vergelijking met het niet gebruiken van droogzet therapie. De gepoolde RR van genezen was vergelijkbaar voor IMI veroorzaakt door *Streptococcus* spp en IMI veroorzaakt door *Staphylococcus* spp. De gepoolde RR waren respectievelijk 1,83 (1.48-2.35) en 1,65 (1,38-1,96). Er was geen significant verschil tussen het gebruik van Cloxacilline en andere antibiotica in de genezing van IMI tijdens de droogstand. De gepoolde RR was 1,00 (0,92-1,09). Ook was er geen significant verschil tussen het gebruik van Cloxacilline en andere antibiotica in de genezing van *Staphylococcus* spp. De gepoolde RR was 1,00 (0,96-1,06). De gepoolde RR van SDT in vergelijking met geen droogzet therapie was 1,76 (1.23-2.54).

Ondanks het grote belang van de droogstand bij de uiergezondheid van melkvee, wordt er bij simulatiemodellen voor de dynamiek van IMI relatief weinig aandacht aan gegeven. Dat betekent dat deze modellen ook niet goed geschikt zijn om de kosten-efficiëntie van preventieve maatregelen tegen IMI in de droogstand te bepalen. Het ontwikkelde bio-economische model van IMI veroorzaakt door *Staph aureus*, *Strep uberis*, *Strep dysgalactiae* en *E coli* (hoofdstuk 2) werd in hoofdstuk 7 uitgebreid met de dynamiek van IMI in de droogstand. Dit model is gebruikt om de kosten en baten van verschillende preventieve maatregelen rondom de droogstand te schatten in een veestapel van 100 melkkoeien. De dynamiek van IMI tijdens de droogstand is gemodelleerd op basis van een greenwood model. Als standaard scenario werd VDT gebruikt. Alternatieve maatregelen waren: VDT gecombineerd met TS, SDT, TS en SDT gecombineerd met TS. Parameters die de dynamiek van IMI tijdens de droogstand bepalen en economische parameters zijn geschat op basis van wetenschappelijke literatuur. De kosten van klinische en subklinische IMI tijdens de lactatie, de kosten van IMI tijdens de droogstand, en uitgaven voor de preventieve maatregelen zijn gebruikt om de totale jaarlijkse netto kosten van IMI voor de verschillende preventieve maatregelen te berekenen. De berekende kosten van IMI bij de verschillende preventieve maatregelen werden vergeleken met het standaard scenario (VDT). Het verschil tussen de uitkomsten bepaalde het netto economisch effect van een preventieve maatregelen ten opzichte van het standaard scenario. Uitkomsten van het model lieten zien dat een aanzienlijk aantal koeien een nieuw IMI tijdens de droogstand kregen en de lactatie met een IMI begonnen. Bij VDT waren de totale jaarlijkse netto kosten van IMI 8.336 voor een veestapel van 100 koeien. Hiervan was 4.313 een gevolg van klinische IMI tijdens de lactatie, 2.871 een gevolg van subklinische IMI tijdens de lactatie, 84 een gevolg van klinische IMI tijdens de droogstand en 1.068 een gevolg van antibiotica en arbeidskosten om koeien droog te zetten. Toepassing van VDT gecombineerd met TS resulteerde in 967 hogere totale jaarlijkse netto kosten van IMI in vergelijking met het VDT scenario. Ook de twee SDT scenario's leidden tot hogere totale jaarlijkse netto kosten van IMI in vergelijking met het VDT scenario. De kosten voor SDT waren 586 hoger dan het standaard scenario en de kosten voor SDCT gecombineerd met TS waren 596 hoger. Hoewel de verschillen tussen de 4 gesimuleerde scenario's niet groot waren, kon geconcludeerd worden dat voor een standaard bedrijf, VDT de meest kosten efficiënte preventieve maatregel in de droogstand is.

In hoofdstuk 8 wordt de definitie van subklinische mastitis, nu vaak op basis van het SCC bediscussieerd. Ook de validiteit en mogelijke toepassingen van het ontwikkelde bio-economisch model worden geëvalueerd en bediscussieerd. Vanuit economisch perspectief, is alleen het gebruik van SCC en isolatie van pathogenen wellicht niet voldoende om subklinische mastitis te definiëren. In dat kader is meer relevant om ook de verminderde melkproductie bij de definitie van nieuwe subklinische mastitis mee te nemen. Hoewel het bio-economische model zeer moeilijk te valideren is, vanwege het ontbreken van relevante epidemiologische gegevens en de complexiteit van de gemodelleerde processen, lijkt dit model de dynamiek van IMI op melkveebedrijven goed te modelleren. Ook de gevonden variatie, binnen bedrijf, lijkt de werkelijkheid goed te benaderen. .

Samengevat, het ontwikkelde bio-economisch model in hoofdstuk 4 en uitgebreid in hoofdstuk 7, is een geldig en betrouwbaar instrument om de kosten te schatten van pathogeen-specifieke IMI bij melkveebedrijven. Bovendien is het een nuttig instrument voor het evalueren van de kosten efficiëntie van verschillende preventieve maatregelen om de transmissie van IMI en het aantal infectieuze koeien op melkveebedrijven te verminderen.