



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu

Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport



# Veehouderij *en gezondheid omwonenden*



# Veehouderij en gezondheid omwonenden

## Colofon

© RIVM 2016

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

### Coördinatie van het onderzoek en eindredactie

Kitty Maassen (RIVM)  
Dick Heederik (IRAS UU)  
Joris IJzermans (NIVEL)  
Thomas Hagens (CVI)  
Wim van der Hoek (RIVM)

### Hoofdauteurs

Kitty Maassen (RIVM)  
Lidwien Smit (IRAS)  
Inge Wouters (IRAS)  
Engeline van Duijkeren (RIVM)  
Ingmar Janse (RIVM)  
Thomas Hagens (CVI)  
Joris IJzermans (NIVEL)  
Wim van der Hoek (RIVM)  
Dick Heederik (IRAS)

### Onderzoekers

Floor Borlée (IRAS, NIVEL), Myrna de Rooij (IRAS), Esmeralda Krop (IRAS), Heike Schmitt (IRAS), Gerard Hoek (IRAS), Christel van Dijk (NIVEL), Christos Baliatsas (NIVEL), Jean-Paul Zock (NIVEL), Paul Hoeksma (WLR), André Aarnink (WLR), Nico Ogink (WLR), Gonnie Nodelijk (CVI), José Gonzales (CVI), Gert Jan Boender (CVI), Dominika Kalkowska (CVI), Rianne van Gageldonk (RIVM), Tizza Zomer (RIVM), Lieke Wielders (RIVM), Gudrun Freidl (RIVM), Roan Pijnacker (RIVM), Johan Reimerink (RIVM), Barry Rockx (RIVM), Angela van Hoek (RIVM), Marjolijn Schalk (RIVM), Ana Maria de Roda Husman (RIVM), Jeroen van Leuken (RIVM), Addo van Pul (RIVM), Sabine de Greeff (RIVM), Arno Swart (RIVM)

### Contact

Kitty Maassen, programmaleider (RIVM)  
kitty.maassen@rivm.nl

Dit onderzoek werd gefinancierd door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, het ministerie van Economische Zaken en een subsidie van het Longfonds (3.2.11.022).

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
www.rivm.nl

# Publiekssamenenvatting

## Veehouderij en gezondheid omwonenden

Onderzocht is of het wonen in de buurt van veehouderijen effect kan hebben op de gezondheid van de omwonenden. Hieruit komen een aantal positieve en een aantal negatieve gezondheidseffecten naar voren. Een eenduidig antwoord is dan ook niet te geven.

Aangetoond is dat mensen die rondom veehouderijen wonen minder astma en allergieën hebben. Dicht bij veehouderijen wonen minder mensen met COPD, een chronische ziekte aan de longen. Daar staat tegenover dat de mensen in deze omgeving die wel COPD hebben, daar vaker en/of ernstigere complicaties van hebben.

Verder is er een verband gevonden tussen wonen nabij veehouderijen en een verlaagde longfunctie. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door stoffen die afkomstig zijn van de veehouderij. Niet alleen dichtbij veel veehouderijen wonen zorgt voor een lagere longfunctie. De longfunctie wordt in het hele onderzoeksgebied lager op momenten dat de concentratie van ammoniak (een stof die afkomstig is van mest) in de lucht hoog is. Deze effecten zijn vergelijkbaar met de schadelijke gezondheidseffecten van verkeer in een stad.

De onderzoekers vonden dat er meer longontstekingen in het onderzoeksgebied voorkomen dan in de rest van het land; een verschil dat na de Q-koorts-epidemie van 2007-2010 wel kleiner is geworden. Er werd een verband gevonden tussen pluimveehouderijen binnen 1 kilometer afstand van de woning en een licht verhoogde kans op longontsteking. Het is onduidelijk of de extra longontstekingen in dit onderzoeksgebied worden veroorzaakt door specifieke ziekteverwekkers die van dieren afkomstig zijn (zoönose-verwekkers), of dat mensen gevoeliger voor longontsteking worden door de blootstelling aan stoffen die veehouderijbedrijven uitstoten, zoals fijnstof, endotoxines (onderdelen van micro-organismen) en ammoniak.

In het onderzoek is ook gekeken of bepaalde zoönoseverwekkers vaker voorkomen in de omgeving van veehouderijen ten opzichte van de rest van het land. Bij het hepatitis E-virus, de bacterie *Clostridium difficile* en ESBL-producerende bacteriën is dat niet het geval. Wel lijken mensen iets vaker drager te zijn van de veegerelateerde MRSA-bacterie. Of deze verhoging komt door uitstoot vanuit veehouderijen is nog onduidelijk.

Dit zijn de belangrijkste conclusies uit het VGO-onderzoek dat is uitgevoerd door het RIVM, de Universiteit Utrecht (IRAS), Wageningen UR en het NIVEL. Het onderzoek is uitgevoerd in het oostelijk deel van Noord-Brabant en in Noord-Limburg. Sommige resultaten zijn mogelijk alleen van toepassing op het onderzochte gebied. Dat komt doordat lokale kenmerken, bijvoorbeeld luchtvervuiling uit omliggende industriegebieden, van invloed zijn op de bevindingen.

Kernwoorden: veehouderij, gezondheid, omwonenden, huisartspraktijk, endotoxine, zoönose, fijnstof, longontsteking, COPD, antibiotica-resistente bacteriën



# Synopsis

## Livestock farming and the health of local residents

It was investigated whether living near livestock farms can affect the health of local residents. The study revealed a number of positive and a number of negative effects of living in the proximity of livestock farms. Therefore, it is not possible to provide a clear-cut answer.

People who live around livestock farms were found to have less asthma and allergies than people who live farther away. Among those living close to livestock farms the study found there were fewer people with COPD, a chronic lung disease. On the other hand, people who did have COPD often had more frequent and/or more serious complications of the disease.

In addition, a link was found between living near livestock farms and a reduced lung function. This is probably due to substances originating from livestock farms. Living nearby many livestock farms is not the only cause of a reduced lung function. Throughout the studied area it was found that a reduced lung function occurred at times when there was a high concentration of ammonia (a substance originating from manure) in the air. These effects are comparable with the harmful health effects caused by city traffic.

The researchers found that there were more instances of pneumonia in the studied area than in the rest of the country, although the difference has decreased since the Q fever epidemic of 2007-2010. A link was found between poultry farms within one kilometre of a home and a slightly higher risk of pneumonia. It is unclear whether the extra instances of pneumonia in the studied area are caused by specific pathogens that originate from animals (zoonotic agents), or by people becoming more susceptible to pneumonia through exposure to substances emitted by livestock farms, such as particulate matter, endotoxins (elements of microorganisms) and ammonia.

The study further examined whether certain zoonotic agents occur more frequently in the vicinity of livestock farms than in the rest of the country. This was not the case as regards the hepatitis E virus, the *Clostridium difficile* bacterium and ESBL producing bacteria. However, people appear to be the carrier of the livestock-related MRSA bacterium slightly more often. It remains unclear whether this increase is due to emissions caused by livestock farms.

These are the main conclusions from research carried out by the Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Utrecht University (IRAS), Wageningen UR and the Netherlands institute for health services research (NIVEL) into livestock farming and the health of local residents. The study was conducted in the eastern part of North Brabant province and in the north of Limburg province. Some results might apply only to the studied area. This is because the findings are influenced by local features, such as air pollution from surrounding industrial areas.

Keywords: livestock farming, health, local residents, air pollution, endotoxin, zoonosis, particulate matter, respiratory disorders, COPD, antibiotic-resistant bacteria.





# Voorwoord

De discussie over mogelijke gezondheidseffecten voor omwonenden van veehouderijen is in een stroomversnelling geraakt door de Q-koortsepandemie van 2007-2010. Daarvoor al startte deze discussie door de vogelgriep-uitbraak in 2003, de introductie van veegereleerde Meticilline Resistente Staphylococcus aureus (v-MRSA) en de aandacht voor Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-producerende bacteriën in landbouwhuisdieren. De bezorgdheid van bewoners die leven in gebieden met veel veehouderij, en ook van bestuurders van gemeentes, van huisartsen en van veehouders, over mogelijke gezondheidseffecten door uitstoot van veehouderijen, heeft onder meer geleid tot het onderzoek 'Intensieve Veehouderij en Gezondheid' (IVG, Heederik en IJzermans, 2011). Door analyse van huisartsengegevens en omgevingsmetingen werden duidelijke aanwijzingen gevonden dat er inderdaad mogelijk gezondheidseffecten kunnen optreden bij mensen die in gebieden met veel veehouderijen wonen. De uitkomsten van deze studie zijn de directe aanleiding geweest voor dit vervolgonderzoek.

In dit rapport worden resultaten beschreven van het onderzoek 'Veehouderij en Gezondheid Omwonenden', VGO. Ook dit onderzoek is gericht op de vraag of gezondheidseffecten bij omwonenden van veehouderijen gerelateerd zijn aan de aanwezigheid van deze bedrijven. Hierbij is geen onderscheid gemaakt tussen intensieve veehouderijen en andere typen veehouderijen. Het onderzoek is breed en multidisciplinair opgezet. Zo is het onderzoek gericht op meerdere gezondheidsrisico's waaronder respiratoire effecten, zoonosen en dragerschap van resistente micro-organismen. Ook zijn luchtmetingen uitgevoerd rondom woningen en veehouderijen naar de aanwezigheid van stoffen uit de veehouderij.

Wij zijn ervan overtuigd dat de uitkomsten een belangrijke bijdrage zullen leveren aan de maatschappelijke en beleidsdiscussies over de toekomst/inrichting van de veehouderij. Ongetwijfeld resteren nog vragen over gezondheidsrisico's in relatie tot de veehouderij. De resultaten zullen waarschijnlijk ook weer nieuwe vragen opwerpen. Al tijdens het onderzoek deden zich nieuwe vragen voor die tot nieuwe deelprojecten hebben geleid. Over deze onderdelen wordt eind 2016 gerapporteerd.

De stuurgroep



# Samenvatting

## Inleiding

Het onderzoek 'Veehouderij en Gezondheid Omwonenden' (VGO) is een vervolg op het onderzoek 'Intensieve Veehouderij en Gezondheid' (IVG) uit 2011. Het IVG-onderzoek gaf een aantal aanknopingspunten voor mogelijke gezondheidseffecten van het wonen in de buurt van veehouderijen. Het VGO-onderzoek gaat hier dieper op in, met uitgebreid onderzoek in het oosten van Noord-Brabant en het noorden van Limburg. Dit is een dichtbevolkt gebied met veel veehouderijen.

Onderzoekers van het RIVM, Universiteit Utrecht (IRAS), Wageningen UR (CVI en WLR) en NIVEL, hebben het onderzoek uitgevoerd. Doel was om meer duidelijkheid te verkrijgen over mogelijke gezondheidseffecten van de veehouderij op de gezondheid van omwonenden, vooral voor infectieziekten en luchtwegaandoeningen in relatie tot luchtverontreiniging (zoals fijnstof en endotoxine).

Hebben veehouderijen effecten op de gezondheid van mensen die in de buurt ervan wonen? Dat is de centrale vraag in het VGO-onderzoek. Mogelijke gezondheidseffecten worden onderzocht via verschillende steekproeven onder de algemene bevolking. De onderzoekers gaan daarnaast dieper in op mogelijke effecten binnen bepaalde risicogroepen. Ook zijn naar aanleiding van tussentijdse resultaten verschillende deelvragen onderzocht.

## Opzet van het onderzoek

Mogelijke verbanden tussen gezondheidseffecten en veehouderijen zijn op verschillende manieren onderzocht. Hiervoor zijn (geanonimiseerde) gegevens van huisartsen over ongeveer 110.000 patiënten voor de hele regio bekeken, is een vragenlijst ingevuld door ongeveer 12.000 mensen en hebben bijna 2.500 mensen meegedaan aan een medisch onderzoek (bloed, ontlasting, longfunctietest). Hierna zijn nog enkele vervolgonderzoeken ingezet, onder andere naar luchtkwaliteit en het verloop van COPD, en naar dragerschap van ESBL-producerende bacteriën. De resultaten van deze vervolgonderzoeken worden eind 2016 verwacht. Daarnaast is

de luchtkwaliteit in het onderzoeksgebied onderzocht. Op meerdere momenten in het jaar werden endotoxine, fijnstof en aanwezigheid van micro-organismen gemeten. Ook werd rondom enkele niet in VGO-gebied gelegen pluimvee- en varkenshouderijen de uitstoot en verspreiding van deze componenten gemeten en onderzocht.

## Resultaten

In het onderzoek zijn verbanden gevonden tussen het wonen in de omgeving van veehouderijen en de gezondheid. Sommige effecten zijn negatief voor de gezondheid, andere zijn positief. Een eenvoudig algemeen antwoord op de centrale vraag is dus niet mogelijk. In deze samenvatting geven de onderzoekers een beknopte opsomming van de meest relevante of meest opmerkelijke onderzoeksresultaten. De onderbouwing van deze resultaten is te vinden in de betreffende hoofdstukken van het rapport.

## Minder astma en allergie rondom veehouderijen

Het VGO-onderzoek bevestigt de eerdere bevindingen dat astma en allergische rhinitis (neusallergieën) significant minder voorkomen bij mensen die op korte afstand wonen van veehouderijen. Voor allergisch astma en andere allergieën was al langer bekend dat deze minder vaak voorkomen bij mensen die op een boerderij zijn opgegroeid. Uit dit onderzoek blijkt dus dat dit ook geldt voor mensen die op korte afstand van een veehouderij wonen.

## COPD en verergering van klachten

Wanneer bewoners van het gehele VGO-gebied worden vergeleken met bewoners van andere landelijke gebieden met weinig veehouderij dan komt COPD bijna evenveel voor. Echter, dichtbij veehouderijbedrijven wonen minder COPD-patiënten. COPD-patiënten die dichtbij of in de buurt van een of meer veehouderijen wonen, hebben een verhoogd risico op complicaties van hun ziekte. Ook gebruiken deze mensen vaker luchtwegmedicatie. Deze bevinding komt in meerdere vormen

van analyses naar voren. COPD-patiënten blijken dus een belangrijke risicogroep voor luchtweg-gerelateerde gezondheidseffecten in relatie tot veehouderijen.

### Verminderde longfunctie door wonen rond veehouderij en ammoniak

Uit het VGO-onderzoek komen aanwijzingen naar voren dat het wonen in de buurt van veehouderijen een nadelig effect heeft op de longfunctie. De verlaging van de longfunctie wordt gevonden bij mensen die veel veehouderijen in hun directe omgeving hebben, vooral bij de groep met 15 of meer bedrijven binnen een kilometer afstand. Dit verband hangt vooral samen met aantal veehouderijen rond de woning en niet duidelijk met specifieke veehouderijtypen. Het meest waarschijnlijk is dat deze longfunctieveranderingen samenhangen met de blootstelling aan stof en micro-organismen (endotoxine) direct rond de veehouderijbedrijven.

Daarnaast blijkt dat een verhoogde concentratie ammoniak in de lucht, afkomstig van de veehouderij, een verband laat zien met afname van de longfunctie. Waarschijnlijk is het niet het ammoniak zelf dat dit effect veroorzaakt, maar fijnstofdeeltjes die worden gevormd doordat ammoniak met andere stoffen in de lucht reageert. Deze deeltjes verplaatsen zich over grote afstanden waardoor de effecten zich mogelijk ook in een groter gebied kunnen voordoen, ook buiten het VGO-gebied. De effecten van ammoniakblootstelling en veehouderijen zijn in omvang vergelijkbaar met de negatieve gezondheidseffecten die in stedelijke populaties worden gevonden als gevolg van verkeersblootstelling. In het VGO-gebied is niet gekeken naar andere gezondheidsrisico's die al eerder met fijnstof in verband zijn gebracht waaronder hart- en vaatziekten.

### Longontsteking

In het IVG-onderzoek werd aangetoond dat longontstekingen vaker voorkwamen in het oostelijk deel van Noord-Brabant en het noordelijk deel van Limburg dan in andere landelijke gebieden met minder veehouderijen. Dat onderzoek viel echter samen met de uitbraak van Q-koorts (2007-2009), waarbij longontsteking een veelvoorkomende complicatie is. In het VGO-onderzoek worden in de jaren na de Q-koortsepidemie (2010-2013) nog steeds meer longontstekingen gezien in het onderzoeksgebied, maar het verschil met andere landelijke gebieden is wel kleiner.

Er zijn specifieke analyses uitgevoerd over relaties tussen het voorkomen van longontsteking met de nabijheid van typen veehouderij waaronder pluimvee- en geitenhouderijen.

### Pluimveehouderijen

In de huisartsengegevens is een relatie te zien tussen het wonen in de buurt van een pluimveehouderij en longontsteking voor de jaren 2009-2013. Een verhoging van het risico op een longontsteking wordt gevonden voor omwonenden die binnen een straal van ongeveer 1km van pluimveebedrijven wonen. Per 100.000 bewoners in het landelijke VGO-gebied worden jaarlijks ongeveer 1.500 pneumoniegevallen verwacht. Daarvan zijn er mogelijk 150 vermijdbaar bij afwezigheid van pluimveebedrijven.

Er zijn sterke aanwijzingen dat fijnstof en componenten ervan mensen gevoeliger maken voor infecties. Maar, specifieke ziekteverwekkers afkomstig van dieren kunnen op dit moment niet worden uitgesloten.

Naast een effect van pluimveebedrijven op het risico op pneumonie kan niet worden uitgesloten dat andere vormen van veehouderij ook tot een verhoging van het risico leiden. Het contrast in afstanden tussen woning en veehouderijbedrijven in de VGO-studie is mogelijk te gering om dit effect op te pakken, ondermeer voor andere vaker voorkomende veehouderijbedrijven dan pluimvee. De verschillen in voorkomen van pneumonie tussen VGO-gebied en landelijk gebied kunnen niet door de aanwezigheid van pluimveebedrijven alleen worden verklaard. Dit wijst op een mogelijke rol van andere typen veehouderijbedrijven op het pneumonierisico.

### Geitenhouderijen

Op basis van de huisartsengegevens van 2010-2013 en woonafstand tot het dichtstbijzijnde geitenbedrijf wordt geen relatie gevonden tussen het wonen in de buurt van geitenbedrijven en longontsteking. Onder de ongeveer 2.500 deelnemers van het medisch onderzoek binnen VGO wordt wel een verband gevonden tussen longontstekingen en het wonen in de buurt van geitenbedrijven, maar het betreft een zeer beperkt aantal gevallen. Er is geen goede verklaring voor de gevonden relatie tussen longontstekingen en geitenbedrijven, daarom vinden er nog nadere analyses plaats.

### Ziekteverwekkers afkomstig van dieren en antibioticaresistente micro-organismen

Van verschillende micro-organismen is onderzocht of die vaker voorkomen bij bewoners in het VGO-gebied. Een aantal micro-organismen kwam niet vaker voor bij deze groep dan bij mensen die op grotere afstand van veehouderijen wonen. Dat zijn het hepatitis E-virus, dat veel bij varkens voorkomt, en *Clostridium difficile*, een bacterie waar varkenshouders regelmatig drager van zijn. Ook dragerschap van ESBL-producerende bacteriën (antibioticaresistente bacteriën die bij veel veesoorten

voorkomen) komt in het VGO-gebied net zo vaak voor als elders in het land. Voor bovengenoemde micro-organismen werd geen verband gevonden met veehouderijen, behalve voor ESBL-producerende bacteriën en nertsen waarvoor geen goede verklaring is.

Het voorkomen van antilichaamresponsen tegen *Coxiella burnetii*, de veroorzaker van Q-koorts, was sterk geassocieerd met geitenhouderijen. Met dit onderzoek is te zien of iemand ooit een infectie met de Q-koorts verwekker heeft gehad. Dit resultaat is te verwachten enkele jaren na een epidemie. Een klein percentage van de deelnemers (1,9%) had antilichamen tegen vogelgriepvirussen (aviaire influenzavirus) die niet verklaard kunnen worden door kruisreactiviteit met humane influenzavirussen. Dit impliceert dat deze mensen ooit zijn blootgesteld aan vogelgriepvirussen. Verder onderzoek is nodig om dat te onderbouwen.

Veegerelateerde MRSA is een antibiotica-resistente bacterie die zowel bij mensen als bij dieren kan voorkomen. Met name bij veehouders wordt deze bacterie zeer regelmatig gevonden. Binnen het VGO-gebied lijkt het dragerschap van veegerelateerde MRSA iets vaker voor te komen dan verwacht, maar deze verhoging is niet statistisch significant. De onderzoekers vinden wel een verband met de afstand tot veehouderijen. Omdat het om een klein aantal dragers gaat (10 personen), is de vraag of dit risico werkelijk afhankelijk is van afstand tot veehouderijen (overdracht via milieubronnen) of speelt risicogedrag een rol? Vervolgonderzoek hiernaar loopt momenteel.

## Endotoxine en fijnstof

Duidelijk is dat mensen in de nabijheid van veehouderijen worden blootgesteld aan verhoogde concentraties endotoxine, fijnstof en mogelijk nog andere componenten die afkomstig zijn van de veehouderij. Endotoxine is een onderdeel van micro-organismen en kunnen in de lucht voorkomen. Volgens verwachting werden relaties gevonden tussen endotoxine-concentraties en de afstand tot veehouderijen. Dit geldt echter niet voor fijnstof. Omdat fijnstof meerdere bronnen heeft (industrie, verkeer, veehouderij) en over grote afstanden kan worden verplaatst, kon de bijdrage van de veehouderijen aan de lokale fijnstofconcentratie niet worden bepaald.

Zoals verwacht blijkt uit luchtmetingen bij veehouderijen dat de concentraties van stoffen afkomstig van de veehouderijen hoger zijn dicht bij de stallen. Pluimveebedrijven hebben een hogere uitstoot dan varkensbedrijven. Andere bedrijfstypen zijn niet meegenomen in het onderzoek, maar hebben vermoedelijk een lagere uitstoot.

Of de longfunctieveranderingen die onder omwonenden met veel veehouderijen samenhangen met de concentratie endotoxine in de lucht is nog niet te zeggen. Dat is onderwerp van vervolgonderzoek. Aan de hand van de resultaten van de metingen op leefniveau en rondom pluimvee- en varkensbedrijven zullen verspreiding en blootstelling worden gemodelleerd en direct worden gerelateerd aan gezondheidsgegevens. De resultaten hiervan worden eind 2016 verwacht.

## Beperkingen van het onderzoek

Het VGO-onderzoek richt zich op mogelijke verbanden tussen stoffen en micro-organismen van veehouderijen en gezondheidseffecten. Op basis van alleen het VGO-onderzoek kan niet worden vastgesteld of dit oorzakelijke verbanden zijn.

De gegevens uit het onderzoek gelden voor dit onderzoeksgebied, met de specifieke kenmerken voor dit gebied. Dat zijn bijvoorbeeld de hoeveelheid (achtergrond)luchtverontreiniging, aantal veehouderijen, typen bedrijven en kenmerken van de bevolking. Daarom kunnen de resultaten niet altijd eenvoudig vertaald worden naar andere gebieden in of buiten Nederland, al zullen de resultaten voor veel andere gebieden met veehouderij zeker relevant zijn.

Voor een deel van de onderzoeken bestond de onderzoekspopulatie uit mensen van 18 tot en met 70 jaar. Voor sommige aandoeningen zijn dus niet alle risicogroepen meegenomen. Zo komen COPD en longontstekingen veel voor bij ouderen, en astma en luchtweginfecties bij (jonge) kinderen.

## Aanbevelingen

In hoofdstuk 9 worden suggesties gegeven voor mogelijke maatregelen. Daarnaast leiden de resultaten van het onderzoek tot vragen waarvoor verder onderzoek nodig is. In dit VGO-onderzoek is een enorme hoeveelheid gegevens verzameld, waar toekomstig onderzoek van zal profiteren.



# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>19</b>
1.1	Achtergrond en aanleiding	19
1.2	Kennis over risico's van de veehouderij voor omwonenden	20
1.3	Doelstelling van het onderzoek	20
1.4	Afbakening	21
1.5	Leeswijzer	21
<b>2</b>	<b>Opzet van het onderzoek</b>	<b>23</b>
2.1	Algemene aanpak	23
2.2	Onderzoeksgebied	23
2.3	Veehouderij-gerelateerde kenmerken	26
2.4	Selectie microbiologische ziekteverwekkers	27
2.5	Studiepopulaties humane component	28
2.5.1	Huisartsenpatiënten	28
2.5.2	Deelnemers vragenlijstonderzoek luchtwegproblemen	28
2.5.3	Deelnemers VGO-medisch onderzoek	29
2.5.4	Deelnemers vervolgstudies	29
2.6	Opzet onderzoek huisartsenpatiënten	29
2.6.1	Deelnemende huisartsenpraktijken	29
2.6.2	Elektronisch patiëntendossier (EPD) van huisartsenpraktijken	30
2.6.3	Kenmerken patiëntenpopulatie	31
2.6.4	Veehouderij-gerelateerde analyses	31
2.7	Opzet vragenlijstonderzoek luchtwegproblemen	31
2.8	Opzet VGO-medisch onderzoek	31
2.9	Non-respons analyse	34
2.9.1	Vergelijking karakteristieken verschillende subpopulaties	34
2.9.2	Vergelijking associaties morbiditeit en veehouderij in verschillende subpopulaties	34
2.10	Ethische aspecten en privacy	34
2.11	Opzet humane vervolgstudies	35
2.11.1	Longitudinale studie dragerschap ESBL-producerende bacteriën	35
2.11.2	Longitudinale COPD-studie	35
2.11.3	GPS-tracking studie	35
2.12	Opzet milieuonderzoek in omgeving deelnemers	35
2.12.1	Meetstrategie	36
2.12.2	Selectie meetlocaties	36
2.12.3	Analyse filters	36
2.12.4	Veehouderij-gerelateerde variabelen t.o.v. meetlocaties	37
2.12.5	Statistische analysegegevens	37
2.13	Opzet milieuonderzoek rondom veehouderijen	37

<b>RESULTATEN GEZONDHEIDSONDERZOEKEN</b>	<b>39</b>
<b>3 Analyse huisartsgegevens</b>	<b>41</b>
3.1 Achtergrond en vraagstelling	41
3.2 Opzet van het onderzoek	41
3.3 Resultaten meerjarige analyse huisartsgegevens	42
3.3.1 Pneumonie in huisartspraktijk en aanwezigheid van pluimvee in de omgeving	45
3.4 Relatie tussen blootstelling en co-morbiditeit/concurrent symptomen/infecties bij COPD-patiënten	45
3.5 De relatie tussen exacerbaties van COPD en astma en het wonen in de omgeving van intensieve veehouderij	46
3.6 Inflammatoire aandoeningen van de darm	46
3.7 Conclusies	47
<b>4 Effecten van veehouderij op het ademhalingsorgaan</b>	<b>49</b>
4.1 Inleiding	49
4.2 Resultaten vragenlijstonderzoek luchtwegklachten	50
4.2.1 Prevalentie astma, COPD en neusallergieën	50
4.2.2 Respiratoire klachten binnen gevoelige groepen	53
4.3 Resultaten VGO-medisch onderzoek	54
4.3.1 Atopie en veehouderij	54
4.3.2 Respiratoire klachten atopici en niet-atopici	54
4.3.3 Relatie longfunctie en veehouderij	55
4.3.4 Aanvullende analyses met tijd-gerelateerde blootstelling aan PM <sub>10</sub> en ammoniak (NH <sub>3</sub> )	56
4.3.5 Sensitiviteitsanalyse	59
4.4 Risicofactoren voor pneumonie bij deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek	59
4.5 Conclusies	62
4.5.1 Pneumonie	62
4.5.2 Astma, (neus)allergie, respiratoire klachten	64
4.5.3 COPD en longfunctie	64
<b>5 Zoönosen bij omwonenden van veehouderijen</b>	<b>67</b>
5.1 Achtergrond en selectiecriteria zoönoseverwekkers	67
5.2 Zoönosen als oorzaak van pneumonie	68
5.3 Uiteindelijke selectie zoönosen	68
5.4 Methode	69
5.5 Hepatitis E	69
5.6 Q-koorts	71
5.7 Influenza	73
<b>6 Dragerschap van antibioticaresistente micro-organismen</b>	<b>77</b>
6.1 Achtergrond en vraagstelling	77
6.2 Aanpak	77
6.3 MRSA-dragerschap bij omwonenden van veehouderijen	78
6.3.1 Inleiding	78
6.3.2 Resultaten	78
6.3.3 Conclusie	79
6.4 Dragerschap ESBL-producerende bacteriën bij omwonenden van veehouderijen	80
6.4.1 Inleiding	80
6.4.2 Resultaten	81
6.4.3 Conclusies	83
6.5 <i>Clostridium difficile</i> -dragerschap bij omwonenden van veehouderijen	83
6.5.1 Inleiding	83
6.5.2 Resultaten	83
6.5.3 Conclusie	84



<b>RESULTATEN MILIEUONDERZOEK</b>	<b>85</b>
<b>7 Blootstellingsmetingen op populatieniveau</b>	<b>87</b>
7.1 Inleiding	87
7.2 Methoden	88
7.2.1 Meetstrategie	88
7.2.2 Keuze meetlocaties	88
7.2.3 Veehouderij-informatie	89
7.2.4 Meetmethoden	89
7.3 Resultaten	89
7.3.1 Overzicht meetlocaties	89
7.3.2 Resultaten PM <sub>10</sub> en endotoxine	89
7.4 Detectie van andere luchtverontreinigende componenten	95
7.5 Conclusies	95
<b>8 Milieuonderzoek rondom veehouderijen</b>	<b>97</b>
8.1 Inleiding	97
8.2 Methode	97
8.2.1 Locaties en meetperiode	97
8.2.2 Monsternamestrategie	98
8.2.3 Concentratiebepalingen	99
8.2.3.1 Algemeen	99
8.2.3.2 Micro-organismen	99
8.2.3.3 Stof en endotoxine	99
8.3 Resultaten	101
8.3.1 Micro-organismen	101
8.3.1.1 Indicatoren	101
8.3.1.2 Ziekteverwekkers	101
8.3.2 Stof en endotoxine	103
8.3.3 TetW-resistentiegen	103
8.4 Geplande modelleringsanalyses	103
8.5 Conclusies	104
8.5.1 Indicator micro-organismen	104
8.5.2 Ziekteverwekkende micro-organismen	104
8.5.3 Stof, endotoxine en het TetW resistentiegen	104
<b>9 Discussie en conclusies</b>	<b>105</b>
9.1 Gezondheidsonderzoek	105
9.2 Milieuonderzoek	108
9.3 Overkoepelende conclusies	109
<b>10 Beantwoording vraagstellingen</b>	<b>113</b>
<b>11 Dankwoord</b>	<b>117</b>
<b>12 Bijlages</b>	<b>119</b>
<b>13 Literatuurlijst</b>	<b>125</b>
<b>14 Verklarende woordenlijst</b>	<b>131</b>



# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond en aanleiding

Nederland is een klein en dichtbevolkt land. Op een oppervlakte van ongeveer 41.000 km<sup>2</sup> wonen 17 miljoen mensen samen met 107 miljoen kippen, 12 miljoen varkens, 4 miljoen runderen, 1,5 miljoen geiten en schapen en 1 miljoen pelsdieren. De nabijheid van mens en dier op deze schaal is al decennia een politiek en maatschappelijk punt van discussie. Naast vragen over het dierenwelzijn, milieubelasting, schaalvergroting arbeidsomstandigheden in veehouderijbedrijven komt ook steeds meer de discussie naar voren over de gezondheidsrisico's van personen die in de buurt van veehouderijen wonen. Deze zorgen over gezondheid betreffen mogelijke effecten van blootstelling aan fijnstof, endotoxine (onderdeel van de celwand van bepaalde bacteriën) en zoönosen (infectieziekten die van dieren op mensen kunnen worden overgebracht).

Dat er specifieke gezondheidsrisico's zijn voor veehouders is al lang bekend, maar over de gezondheidsrisico's van omwonenden is slechts beperkte informatie beschikbaar. De discussie over mogelijke gezondheidseffecten voor omwonenden is in een stroomversnelling geraakt door de Q-koortsepidemie van 2007-2010, maar ook door aviaire influenza, de toenemende prevalentie van veegerelateerde Meticilline Resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en de aandacht voor Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-producerende bacteriën in landbouwhuisdieren. De bezorgdheid van omwonenden, maar ook van bestuurders van gemeentes, huisartsen en veehouders, heeft onder meer geleid tot een multidisciplinair onderzoek genaamd Intensieve Veehouderij en Gezondheid (IVG) naar mogelijke gezondheidseffecten onder omwonenden van intensieve veehouderijbedrijven, waarover in 2011 is gerapporteerd (Heederik en IJzermans, 2011).

Dit IVG-onderzoek bestond uit meetreeksen van fijnstof en microbiële componenten in fijnstof, analyse van door huisartsen geregistreerde gegevens en aanvullend een

patiëntcontrole-onderzoek onder astmatici en controlepersonen. De resultaten van dat onderzoek lieten zien dat rond intensieve veehouderijbedrijven verhoogde concentraties van bepaalde micro-organismen voor kunnen komen. Ook kunnen bepaalde componenten van micro-organismen (endotoxine) in niveaus voorkomen waarvan niet uit te sluiten valt dat bij bepaalde risicopatiënten, zoals astmatici en mensen met COPD (Chronische Obstructieve Long Ziekte: chronische bronchitis en longemfyseem), gezondheidseffecten optreden. Astma komt weliswaar minder vaak voor in de directe nabijheid van intensieve veehouderijbedrijven, maar astmatici en patiënten met COPD hebben beduidend meer luchtweginfecties en luchtwegproblemen als zij dichtbij veehouderijen wonen. Bij mensen die rondom geiten- en pluimveebedrijven wonen werd vaker longontsteking gevonden. Hierbij moet wel aangetekend worden dat ten tijde van het onderzoek de Q-koortsepidemie plaats had, evenals de Mexicaanse griepandemie van 2009, beide infectieziekten waar longontsteking een complicatie van kan zijn. Een andere opvallende uitkomst van het onderzoek was het verhoogde voorkomen van astma en allergieën zoals hooikoorts rondom nertsbedrijven.

De onderzoekers hebben op basis van bovenstaande bevindingen diverse aanbevelingen gedaan voor vervolgonderzoek. Deze aanbevelingen zijn door de bewindslieden van de ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en Economische Zaken (EZ) (destijds Economische Zaken, Landbouw en Innovatie) in afstemming met de Tweede Kamer overgenomen en vormen de basis van het onderzoek 'Veehouderij en Gezondheid Omwonenden' (VGO). Beide ministeries hebben begin 2013 aan het RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) opdracht gegeven om in samenwerking met het IRAS (Institute for Risk Assessment Studies) van de Universiteit Utrecht, WUR (Wageningen University and Research Centre) en NIVEL (Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg), nader onderzoek te doen naar de mogelijke gezondheidseffecten bij omwonenden door de (intensieve) veehouderij.

## 1.2 Kennis over risico's van de veehouderij voor omwonenden

Potentieel kan de aanwezigheid van veehouderijbedrijven leiden tot blootstelling van omwonenden aan chemische, biologische en fysische factoren zoals irriterende gassen (ammoniak, waterstofsulfide, complexe zwavelverbindingen die stankhinder veroorzaken), fijnstof, micro-organismen en microbiële toxische stoffen afkomstig van deze micro-organismen, waaronder endotoxine, en geluid.

In meerdere landen zijn studies uitgevoerd die aanwijzingen geven dat deze blootstellingsfactoren geassocieerd kunnen zijn met verschillende gezondheidseffecten die als volgt kunnen worden onderverdeeld:

- *Effecten op het ademhalingsorgaan bij veehouders en mogelijk ook omwonenden.* In het bijzonder is aandacht uitgegaan naar blootstelling aan endotoxine, een bestanddeel van de celwand van bepaalde bacteriën die tot ontstekingsreacties kan leiden, maar bij omwonenden is ook een beperkt aantal studies uitgevoerd gericht op endotoxine- en ammoniak (NH<sub>3</sub>)-blootstelling. Daarnaast draagt de veehouderij bij aan de fijnstofproblematiek. Allereerst door emissies van (primair) fijnstof, afkomstig van het voer, de mest en deeltjes afkomstig van de dieren. Verwacht wordt dat blootstelling aan primair fijnstof, en vooral endotoxine uit het fijnstof, een relatief lokaal probleem is. Vervolgens levert de veehouderij een bijdrage aan de secundair fijnstofproblematiek door omzetting van ammoniak (NH<sub>3</sub>) door atmosferische processen in secundaire fijnstof. De veehouderij is de belangrijkste bron van NH<sub>3</sub> en draagt daarmee aanzienlijk bij aan de secundaire fijnstofblootstelling welke zich voornamelijk in de kleinere stoffractie (PM<sub>2,5</sub>) bevindt. Omzetting van NH<sub>3</sub> tot secundair fijnstof is een complex proces dat enige tijd vraagt. Omdat de kleine secundaire fijnstofdeeltjes over grote afstanden vervoerd kunnen worden zullen eventuele gezondheidseffecten van secundair fijnstof niet alleen lokaal optreden. Hoewel de bijdrage van de veehouderij aan de fijnstofproblematiek in de vorm van een massabalans voor Nederland is gekwantificeerd, is niet onderzocht in welke mate de veehouderij bijdraagt aan de gezondheidseffecten door fijnstof.
- *Infectieziekten (zoönosen) afkomstig van dieren.* Het meest bekend in Nederland is inmiddels Q-koorts, veroorzaakt door de bacterie *Coxiella burnetii*. De uitbraken die in de periode 2007-2010 onder omwonenden van veehouderijbedrijven in Nederland zijn beschreven bleken veroorzaakt doordat deze bacterie circuleerde in grote populaties geiten en daarna via de lucht werd overgedragen naar omwonenden.

- *Dragerschap van antibioticaresistente micro-organismen afkomstig van veehouderijbedrijven bij veehouders, familieleden en mogelijk omwonenden.* Een voorbeeld is de veegerelateerde MRSA-bacterie (MRSA ST398) die voor het eerst in 2005 in Nederland werd gevonden. Resistente micro-organismen kunnen voorkomen bij dieren door het gebruik van antibiotica in de veehouderij. Die worden gebruikt om dieren met infectieziekten te behandelen. Deze micro-organismen kunnen overgedragen worden op mensen die met de dieren werken (veehouders en gezinsleden) en personen die de bedrijven bezoeken zoals dierenartsen en consultants.

Veel van de hierboven beschreven gezondheidseffecten zijn het eerst bij veehouders geconstateerd. Zij hebben veelvuldig diercontact en worden het meest intensief blootgesteld aan schadelijke factoren afkomstig van de dieren. In een aantal gevallen bestaan aanwijzingen dat omwonenden ook gezondheidsrisico's kunnen onderkennen, maar de informatie die uit de literatuur naar voren komt is in veel gevallen inconsistent. Dit is een belangrijke reden geweest voor de opzet en uitvoering van deze studie.

De literatuur over veehouderij en omwonenden wordt op deze plaats niet uitputtend besproken. Deze wordt in de verschillende deelhoofdstukken geïntroduceerd en waar relevant besproken om de onderzoeksresultaten van de VGO-studie in de juiste context te plaatsen.

Van belang is nog om te vermelden dat buitenlandse studies naar blootstelling aan chemische en biologische agentia en gezondheidseffecten niet zondermeer toe te passen zijn op de Nederlandse situatie omdat bedrijfstypen, management, milieuregelgeving, geografische afstanden en de gezondheidszorg in sterke mate kunnen verschillen.

## 1.3 Doelstelling van het onderzoek

De doelstelling van het onderzoek is om meer duidelijkheid te verkrijgen over de mogelijke effecten van de (intensieve) veehouderij op de gezondheid van omwonenden, vooral in relatie tot infectieziekten, fijnstof en endotoxine, teneinde een wetenschappelijke basis te leggen voor beleidsmatige beslissingen en mogelijke interventies. De onderzoeksresultaten kunnen dan ook gebruikt worden voor onderbouwde communicatie met omwonenden en andere betrokkenen over veehouderijgerelateerde problematiek.

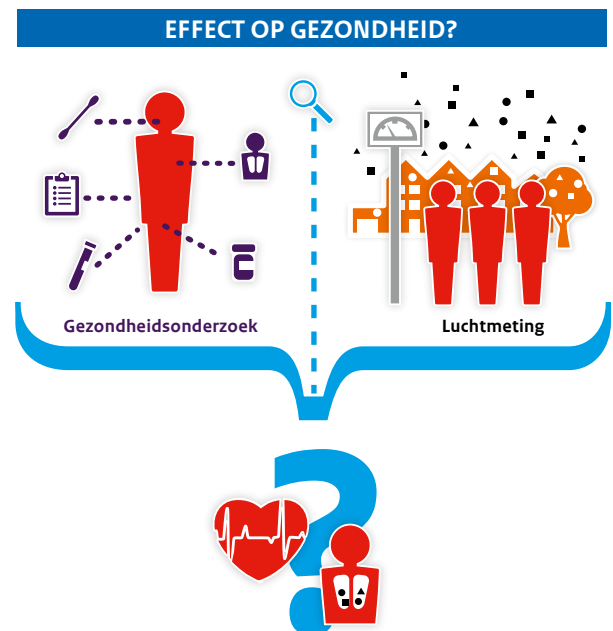
De aanbevelingen uit het rapport 'Mogelijke effecten van intensieve veehouderij op de gezondheid van omwonenden' (Heederik en IJzermans, 2011) vormen het uitgangspunt voor het VGO-onderzoek.

### Doelstellingen:

- Onderzoek naar *exacerbaties bij omwonenden met astma en COPD in relatie tot de fijnstofblootstelling en microbiële contaminanten in het stof.*
- *Onderzoek naar het in verhoogde mate voorkomen van pneumonie rondom (grote) geitenhouderijen. Is deze relatie afgenomen na de Q-koortsepidemie? Onderzoek aan de hand van huisartsengegevens.*
- *Onderzoek naar het in verhoogde mate voorkomen van pneumonie rondom pluimveehouderijbedrijven en de mogelijke oorzakelijke factoren.*
- *Onderzoek naar het voorkomen van allergie en astma bij omwonenden van nertsenbedrijven. Onderzoek naar mogelijke oorzaken.*
- *Verkrijgen van inzicht in de verschillende micro-organismen die rondom intensieve veehouderij voorkomen. Maken van een inschatting van de relatieve gezondheidsrisico's van deze blootstelling voor omwonenden van veehouderijen.*

Gekozen is voor een multidisciplinaire, 'One Health'-aanpak waarbij onderzoekers uit zowel het humane, veterinaire als het milieudomein samenwerken. Het onderzoek is grofweg te verdelen in een humane gezondheidscomponent en een milieucomponent (Figuur 1.1). In het humane deel van het onderzoek wordt gebruik gemaakt van verschillende informatiebronnen: 1) gegevens uit huisartsenpraktijken; 2) gegevens uit een vragenlijst over luchtwegproblemen; en 3) gegevens van deelnemers aan een uitgebreid medisch onderzoek. In het milieudeel van het onderzoek wordt verslag gedaan van luchtmetingen die zijn verricht rondom de woningen van bovengenoemde deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek om zo inzicht te krijgen waar omwonenden aan worden blootgesteld. Ook wordt met luchtmetingen onderzocht wat, hoeveel en tot hoe ver veehouderijen stoffen en micro-organismen uitstoten. Vervolgens zal door combinatie van het luchtonderzoek en het humane onderzoek, geprobeerd worden de risico's van de veehouderij op de gezondheid van omwonenden inzichtelijk te maken.

**Figuur 1.1** Schematische voorstelling van het VGO-onderzoek.



Door gezondheidsonderzoek bij mensen te combineren met luchtonderzoek over de blootstelling van veehouderij-gerelateerde componenten, wordt inzicht verkregen in de gezondheidseffecten van de veehouderij op omwonenden

### 1.4 Afbakening

Dit onderzoek richt zich voornamelijk op de effecten van fijnstof, endotoxine en micro-organismen die door veehouderijen uitgestoten kunnen worden en mogelijk een effect hebben op de gezondheid van omwonenden. De focus ligt daarmee voornamelijk op symptomen en aandoeningen van de luchtwegen en in mindere mate die van het maag-darmkanaal. Hoewel geurhinder een belangrijk onderwerp is en voor veel klachten en onrust zorgt, is dit niet meegenomen in het VGO-onderzoek. In het VGO-project zijn geen gezondheidseffecten onderzocht in relatie tot chemische stoffen, bodemverontreiniging en waterverontreiniging.

### 1.5 Leeswijzer

Om dit rapport zo kort mogelijk te houden zijn alleen de meest essentiële resultaten beschreven. Voor technische details en gedetailleerde resultaten wordt verwezen naar de bijlagen, (nog te verschijnen) artikelen of de VGO-website ([www.rivm.nl/vgo](http://www.rivm.nl/vgo)) waarop deze informatie te vinden is. In hoofdstuk 2 wordt de opzet van het onderzoek en de samenhang tussen de diverse onderdelen beschreven. In de hoofdstukken 3-6 worden de resultaten van de verschillende onderdelen van het humane gezondheidsonderzoek weergegeven. De hoofdstukken 7-8 gaan over het milieudeel van het

onderzoek. Het rapport wordt afgesloten met een samenvattende discussie en aanbevelingen in hoofdstuk 9 gevolgd in hoofdstuk 10 door een andere weergave van de resultaten, nu als antwoorden op de vraagstellingen vanuit de opdrachtgevers.

Met behulp van infographics wordt inzichtelijk gemaakt op welk onderdeel of onderdelen de tekst betrekking heeft.

## 2

# Opzet van het onderzoek

### 2.1 Algemene aanpak

Het doel van het onderzoek is om inzicht te krijgen in mogelijke gezondheidseffecten van veehouderij op omwonenden. Het onderzoek is grofweg te verdelen in een gezondheidsonderzoek en een milieuonderzoek. In het gezondheidsonderzoek wordt gebruik gemaakt van verschillende data: 1) meerjarige gegevens uit elektronische patiëntendossiers van huisartsen in en buiten het VGO-studiegebied; 2) gegevens uit een korte vragenlijst over luchtwegproblemen onder volwassen patiënten van huisartsen uit het VGO-gebied; en 3) vragenlijstgegevens en individuele resultaten van medische onderzoeken bij een selectie van de deelnemers uit de tweede gegevensbron. In dit laatstgenoemde VGO-medisch onderzoek ligt de focus op: 1) respiratoire gezondheidsproblemen; 2) veehouderij-gerelateerde zoönotische infecties; en 3) dragerschap van antibiotica-resistente micro-organismen. Gegevens uit de drie databronnen (huisartsen, korte vragenlijst en het medisch onderzoek) zijn, geanonimiseerd, voor diverse analyses aan elkaar gekoppeld. Aan de hand van woonadresgegevens zijn de afstanden tot veehouderijen bepaald om associaties met de veehouderij te onderzoeken.

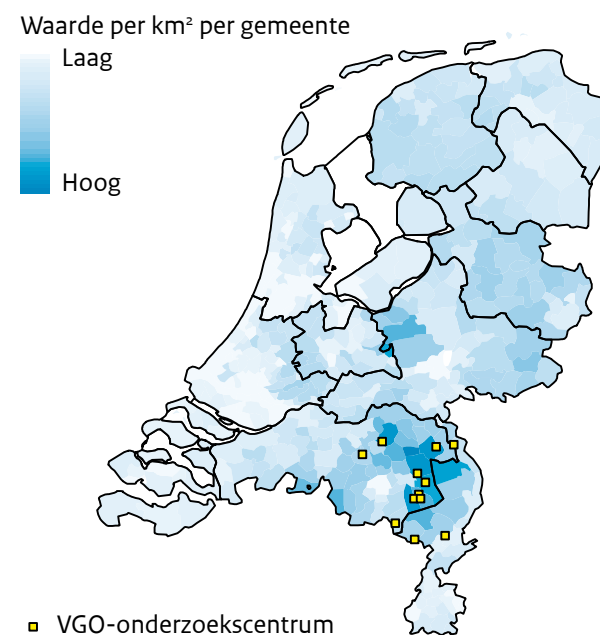
In het milieudeel van het onderzoek zijn luchtmetingen verricht rondom de woningen van de bovengenoemde deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek. Ook is met luchtmetingen onderzocht hoe groot de hoeveelheden zijn en de verspreiding en samenstelling van door veehouderijen uitgestoten micro-organismen, stof en endotoxine.

Vervolgens wordt door combinatie van het gezondheidsonderzoek en het milieuonderzoek geprobeerd inzicht te verkrijgen in de risico's van de veehouderij op de gezondheid van omwonenden.

### 2.2 Onderzoeksgebied

Het studiegebied ligt in het oostelijk deel van de provincie Noord-Brabant en het noordelijk deel van de provincie Limburg (Figuur 2.1). Dit is een landelijk gebied met een hoge dichtheid aan veehouderijbedrijven. In Figuur 2.2 zijn de dichtheden van de diverse diersoorten te zien op zowel landelijk niveau als in het VGO-studiegebied.

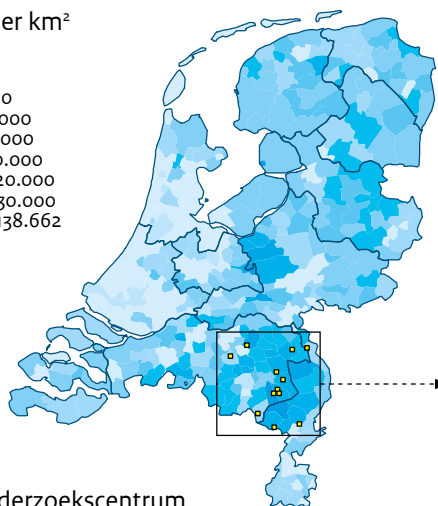
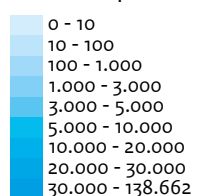
**Figuur 2.1** Onderzoeksgebied.



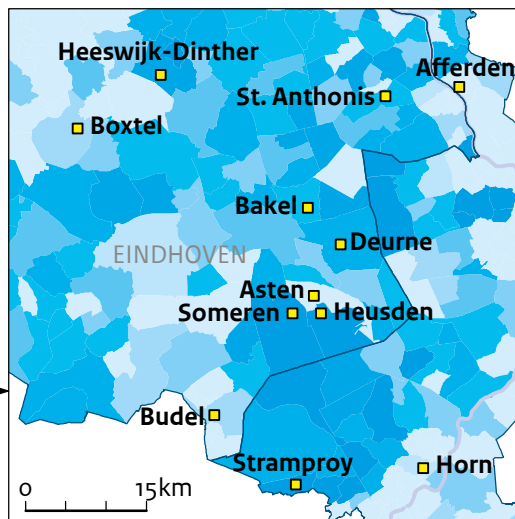
Het kaartje geeft een beeld van de dichtheid van landbouwhuisdieren op basis van de standaardopbrengst per km<sup>2</sup> per gemeente. De gele vierkantjes geven de locaties aan van het VGO-gezondheidsonderzoek.

**Figuur 2.2** Onderzoeksgebied naar diersoort. Van boven naar beneden zijn dichtheidskaartjes van pluimvee, varkens, runderen, geiten en edelpelsdieren weergegeven. Links landelijke kaartjes op gemeente niveau en rechts kaartjes van het VGO-gebied met dierdichtheden op woonplaatsniveau. De gegevens zijn afkomstig de landbouwtelling 2014.

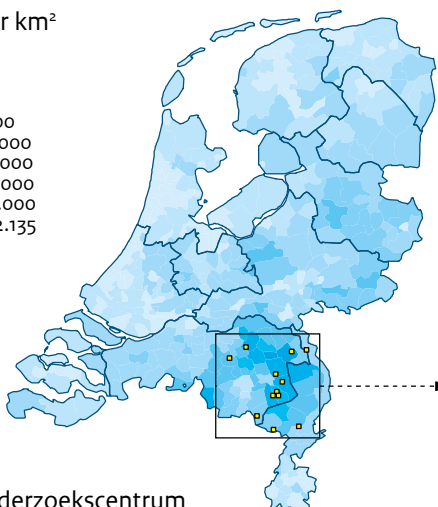
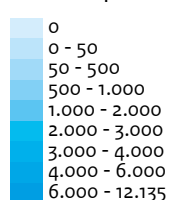
Pluimvee per km<sup>2</sup>



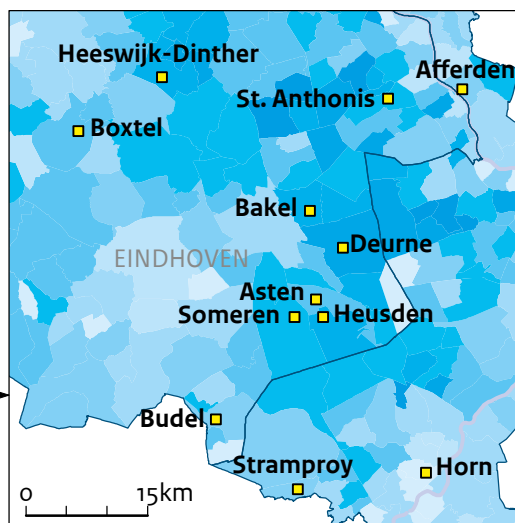
■ VGO-onderzoekscentrum



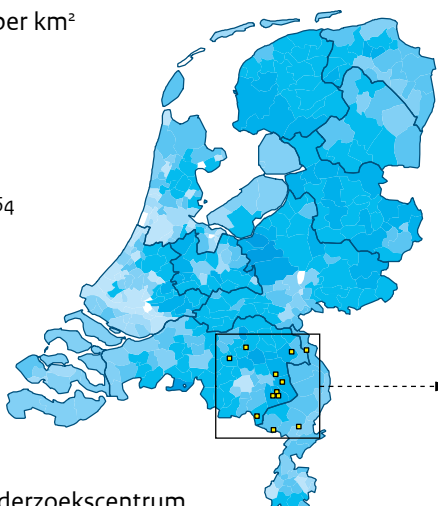
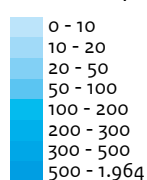
Varkens per km<sup>2</sup>



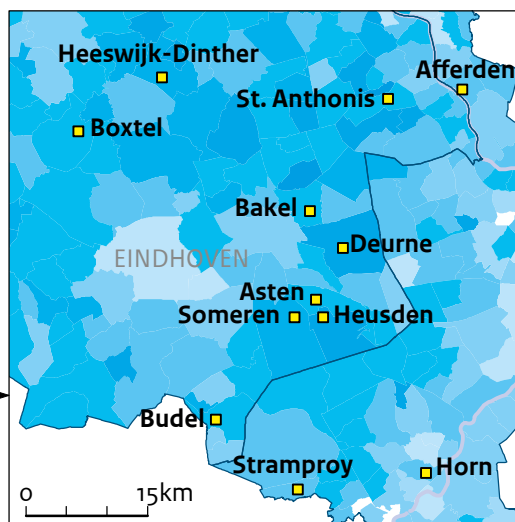
■ VGO-onderzoekscentrum



Runderen per km<sup>2</sup>

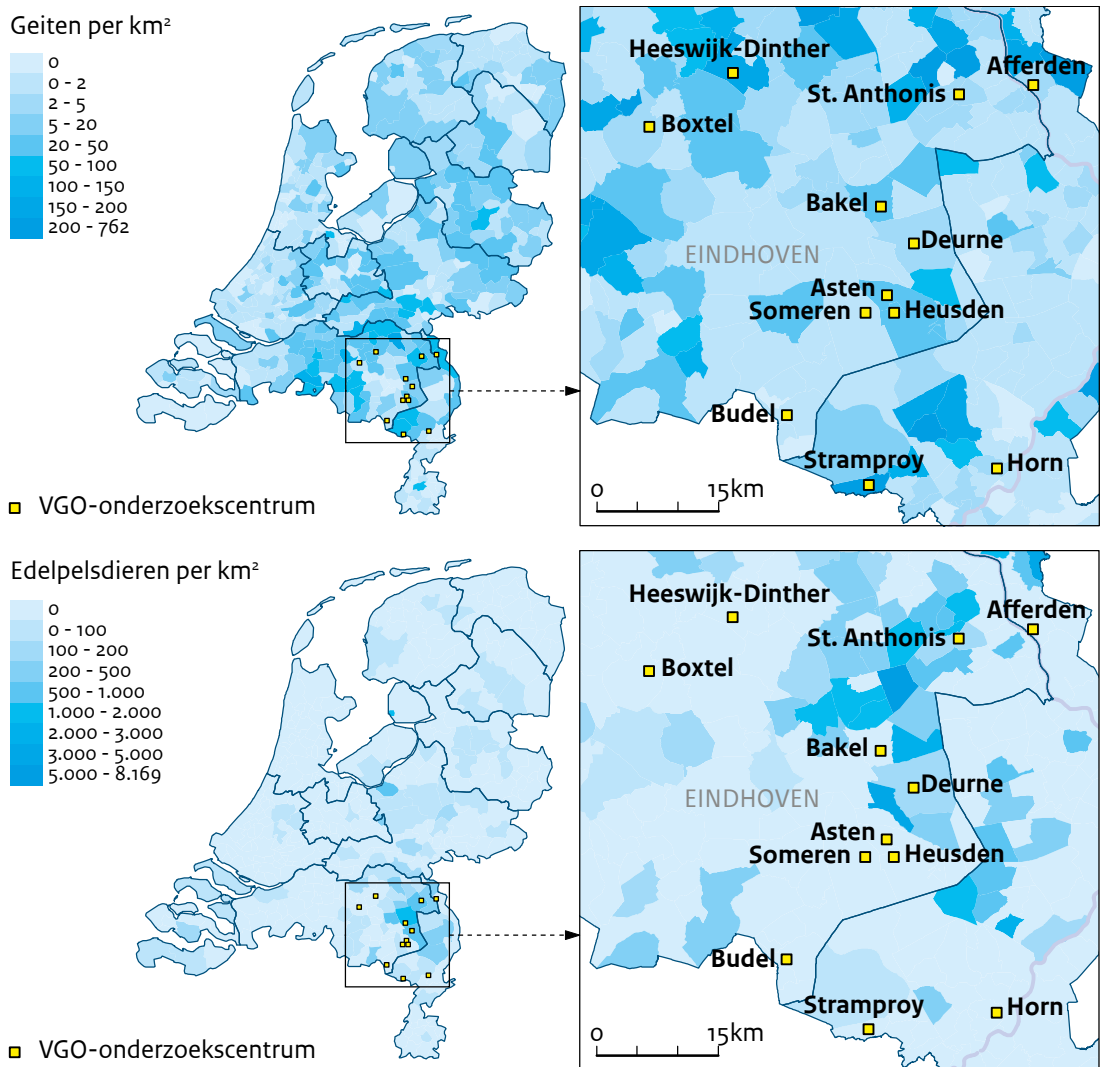


■ VGO-onderzoekscentrum





**Figuur 2.2** -vervolg- Onderzoeksgebied naar diersoort.



De manier waarop dieren gehouden worden is van belang voor de uitstoot en verspreiding van stoffen en micro-organismen naar de omgeving. Er zijn echter grote verschillen in hoe dieren gehouden worden. Varkens worden doorgaans in afgesloten stallen gehuisvest. Hetzelfde geldt voor pluimvee. Echter, een deel van de pluimveebedrijven heeft mogelijkheden tot uitloop voor de dieren. Runderen worden in meer open stallen gehouden. De meeste bedrijven laten hun dieren een deel van het jaar overdag buiten in de wei, al is de tendens dat steeds meer bedrijven de dieren het hele jaar binnen houden. Geiten worden doorgaans binnen gehuisvest in redelijk open stallen. Schapen worden meestal buiten gehouden en nertsen hebben geheel open stallen. Naast kenmerken van houderijsystemen is de mestverwerking nog een belangrijke factor. Mest wordt, afhankelijk van de diersoort, op het land uitgereden of anderszins verwerkt en kan ook tot omgevingsbelasting leiden met gassen en micro-organismen.

### 2.3 Veehouderij-gerelateerde kenmerken

De exacte locatie van veehouderijen in relatie tot het woonadres is relevant, aangezien deze mede bepalend is voor de blootstelling van omwonenden aan uitstoot van deze veehouderijen. De exacte coördinaten van alle veehouderijbedrijven in het studiegebied zijn verkregen uit de provinciale databank voor verplichte milieuvergunningen voor het houden van vee in 2009 en 2012 (Bestand Veehouderij Bedrijven, BVB) van de provincies Noord-Brabant en Limburg. Ook de diersoort en het aantal dieren per bedrijf waren in deze database beschikbaar. Deze informatie over veehouderijbedrijven is ook beschikbaar vanuit de jaarlijkse Landbouwtelling (LBT) en het Identificatie- en Registratiesysteem (I&R) dat door de Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (RVO) wordt onderhouden in opdracht van het ministerie van Economische Zaken. De bestanden zijn niet zondermeer vergelijkbaar. Zo wordt bij de LBT het totaal aantal dieren per bedrijf opgegeven, waarbij het bedrijf verschillende locaties kan hebben. In het BVB gaat het om milieuvergunningen, waardoor het mogelijk is dat er minder dieren dan toegestaan op een bepaalde locatie verblijven. In dit rapport zijn de gegevens van de LBT soms gebruikt bij het maken van kaarten die de geografische spreiding van bedrijven en dieren aangeven. Voor alle analyses is echter gebruik gemaakt van de BVB-bestanden om consistentie tussen de verschillende onderzoeken te garanderen.

Van de woonadressen van alle personen in het studiegebied zijn de exacte coördinaten bepaald. Vervolgens kon de afstand in een rechte lijn (hemelsbreed) van een woonadres tot de dichtstbijzijnde veehouderij berekend worden. Dit is gedaan voor de afstanden tot een willekeurig veehouderijtype en voor specifieke veehouderijtypes (varkens, pluimvee, runderen, geiten, schapen, paarden en nertsen). Hierbij is het veehouderijtype bepaald door de hoofdcategorie diersoort op een veehouderij. Naast de hoofdcategorie diersoort zijn er ook vaak andere dieren aanwezig op een bedrijf. Daarom zijn ook aanwezige dieren van een diersoort bepaald, ongeacht of ze de hoofdcategorie zijn of niet. Hierbij wordt gerekend vanaf een minimaal aantal dieren, namelijk: 250 stuks pluimvee, 250 nertsen, 50 geiten, 50 schapen, 25 varkens, 5 runderen of 5 paarden. Tevens is berekend hoeveel veehouderijen er zich in een straal van 500 meter of 1.000 meter rondom de woning bevinden. Ook dit is uit te splitsen in veehouderijtypes. Aangezien het aantal dieren (waarvoor een vergunning is afgegeven) per bedrijf bekend is, kon ook een schatting gemaakt worden van het aantal dieren per diersoort in een straal van 500 meter of 1.000 meter rondom de woning.

In het BVB zijn ook emissiegegevens beschikbaar over de berekende uitstoot van fijnstof, ammoniak en het aantal geureenheden per bedrijf op basis van emissiekengetallen van diverse staltypen. Op basis van deze gegevens zijn ook de totale hoeveelheid uitgestoten fijnstof, geureenheden en ammoniak van alle bedrijven binnen een straal van 500 meter en 1.000 meter berekend. Ook zijn gewogen emissievariabelen berekend door het inverse kwadraat van de afstand tussen bedrijf en woning te vermenigvuldigen met de emissie van het bedrijf. Hierbij wordt rekening gehouden met de afstand van bedrijf tot het woonhuis.

Bovengenoemde veehouderij-gerelateerde variabelen/kenmerken zijn gebruikt in de epidemiologische analyses om associaties tussen gezondheidseffecten van omwonenden en de aanwezigheid van veehouderijen te bepalen. Vergelijkbare informatie is verkregen ten opzichte van de meetlocaties voor luchtmetingen in het VGO-gebied. Voor deze berekeningen is een geografisch informatiesysteem gebruikt (ArcGis 10.1, Esri, Redlands, CA). Voor analyse met zogenaamde kernel-modellen is voor iedere deelnemer de afstand van het woonadres tot elk van de pluimveebedrijven in Noord-Brabant en Limburg berekend.

## 2.4 Selectie microbiologische ziekteverwekkers

In zowel het VGO-medisch onderzoek als in het milieuonderzoek wordt naar specifieke ziekteverwekkers gekeken. Hieronder is kort aangegeven welke ziekteverwekkers zijn gekozen en hun relatie met de veehouderij.

- *Campylobacter jejuni* en *Campylobacter coli* zijn veelvoorkomende pathogenen bij landbouwhuisdieren waaronder pluimvee en varkens. Het zijn belangrijke voedselpathogenen, maar omdat er aanwijzingen zijn dat deze bacteriën ook via het milieu tot infecties bij mensen kan leiden zijn ze wel meegenomen in het milieuonderzoek rondom veehouderijen.
- *Clostridium difficile* is net als *Campylobacter* een darmbacterie die doorgaans diarree veroorzaakt, maar ook tot ernstige klachten kan leiden. Ribotype 078 komt veel bij varkens voor en zorgt bij biggen voor diarree, maar ook varkenshouders dragen deze bacterie vaak bij zich. De vraag is of deze bacterie zich via het milieu kan verspreiden naar omwonenden. Dragerschap is onderzocht in het VGO-medisch onderzoek en is in stallen gemeten in het onderzoek bij veehouderijen.
- *Chlamydia psittaci*, de veroorzaker van papegaaienziekte, is in België en Frankrijk geassocieerd met pluimvee en pluimveehouders. In Nederland wordt onderzoek gedaan naar deze bacterie en het voorkomen in pluimvee in een ander, door ZonMw gefinancierd project. Het is nog onbekend of deze bacterie zich vanuit veehouderijen kan verspreiden naar de omgeving. Doordat er nog geen goede serologisch test beschikbaar is, is deze ziekteverwekker niet onderzocht in het VGO-medisch onderzoek. Wel is de aanwezigheid van deze bacterie in stallen gemeten in het onderzoek bij veehouderijen.
- Een bepaald type hepatitis E-virus (type 3) komt veelvuldig voor in de Nederlandse varkenspopulatie. De vraag is of omwonenden vaker blootgesteld worden aan dit virus. In het VGO-medisch onderzoek is de antilichaamrespons tegen dit virus gemeten. Ook is het virus gemeten in het emissieonderzoek bij bedrijven.
- De *Legionella*-bacterie is geen zoönoseverwekker. Echter, deze bacterie kan zich goed vermenigvuldigen in water van een bepaalde temperatuur. De vraag is of deze bacterie zich bijvoorbeeld via in de veehouderij gebruikte luchtwassers kan verspreiden naar het milieu en uiteindelijk de mens. Deze bacterie is meegenomen in onderzoek rondom bedrijven.
- *Coxiella burnetii*, de veroorzaker van Q-koorts, is vooral geassocieerd met geitenbedrijven. Q-koorts is tot nu toe de enige zoönose waarvan het bewijs sterk is dat omwonenden van veehouderijen geïnfecteerd zijn geraakt door uitstoot vanuit veehouderijen. De infectiedosis van deze bacterie is erg laag en de bacteriën kunnen goed overleven in het milieu. In het VGO-medisch onderzoek zijn antilichaamresponsen tegen deze bacterie bepaald. Ook is de aanwezigheid van deze bacterie gemeten in het milieuonderzoek zowel in de blootstellingsmetingen als rondom bedrijven.
- Van aviaire influenzavirussen (vogelgriepvirussen) is bekend dat ze soms ook ziekte bij mensen veroorzaken. Aviaire influenzavirussen veroorzaken ieder jaar uitbraken onder pluimvee, doorgaans met laag-pathogene virusstammen. In 2014 was er voor het eerst sinds 2003 weer een uitbraak in Nederland met een hoog-pathogeen aviaire influenzavirus. Er is weinig bekend over blootstelling van omwonenden aan aviaire influenzavirussen. In het VGO-medisch onderzoek zijn antilichaamresponsen tegen deze virussen bepaald. Ook is het virus gemeten in het milieuonderzoek rondom bedrijven.
- Antibiotica-resistente bacteriën komen veelvuldig voor bij landbouwhuisdieren. In dit onderzoek is gekeken naar ESBL-producerende bacteriën. Zogenaamde extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) en plasmide-gemedieerde AmpC (pAmpC)  $\beta$ -lactamase-producerende Enterobacteriaceae zijn een belangrijke oorzaak van moeilijk te behandelen infecties. Mogelijke transmissieroutes van ESBL/pAmpC-producerende micro-organismen naar mensen verlopen via voedsel, direct contact met dieren of indirect via het milieu. Het risico voor de mens om daadwerkelijk ESBL/pAmpC-drager te worden via milieublootstelling is nog onbekend. Dragerschap is bepaald in het VGO-medisch onderzoek en in het milieuonderzoek zijn de genen onderzocht zowel in de blootstellingsmetingen als rondom bedrijven.
- Veegerelateerde Methicilline Resistente *Staphylococcus aureus* (vMRSA) komt veel voor bij varkens, maar ook bij andere landbouwhuisdieren. De bekendste risicofactor voor mensen is direct contact met besmette dieren, maar er zijn ook v-MRSA-infecties waarbij onduidelijk is hoe mensen deze hebben opgelopen (MUO's, MRSA of unknown origin). De vraag is of omwonenden van veehouderijen een verhoogd risico lopen drager te worden. Dragerschap is bepaald in het VGO-medisch onderzoek en in het milieuonderzoek zijn de genen onderzocht zowel in de blootstellingsmetingen als rondom bedrijven.

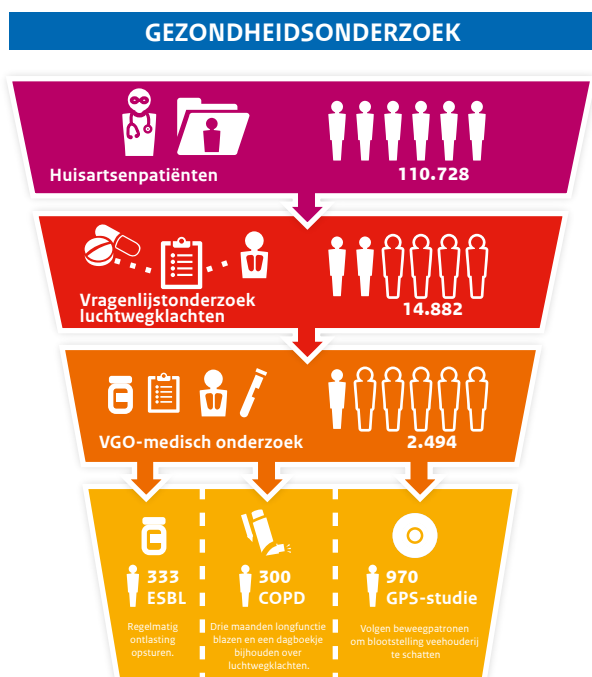
- In het luchtonderzoek is ook nog naar de aanwezigheid gekeken van het TetW-gen als marker voor tetracyclineresistentie.

## 2.5 Studiepopulaties humane component

### 2.5.1 Huisartsenpatiënten

Eén van de belangrijke onderzoeksvragen is of de eerder gevonden relaties tussen het verhoogd voorkomen van longontstekingen en het wonen in de buurt van geiten- of pluimveebedrijven na de Q-koortsepidemie nog bestaan. Voor deze en andere vragen zijn personen die in het VGO-onderzoekgebied wonen, vergeleken met inwoners van andere landelijke gebieden in Nederland met een lage dichtheid aan veehouderijen. Hiervoor is gebruik gemaakt van gegevens uit de elektronische patiëntendossiers (EPD's) van de deelnemende huisartsenpraktijken. Huisartsenpraktijken werden geselecteerd op vooraf bepaalde registratiekwaliteitscriteria zoals eerder beschreven (Heederik en IJzermans, 2011; Smit et al., 2012). Medische gegevens van 110.728 patiënten uit 27 huisartsenpraktijken in het VGO-studiegebied die aan de criteria voldeden konden gebruikt worden voor analyse (Figuur 2.3). In de overige plattelandsgebieden met lagere veedichtheid voldeden gegevens van 75.391 patiënten in 22 huisartsenpraktijken aan de kwaliteitscriteria.

**Figuur 2.3** Schematische weergave opzet gezondheidsonderzoek.



Het schema geeft de verschillende onderdelen van het gezondheidsonderzoek weer en het aantal deelnemers in het VGO-gebied. Bij de 'huisartsenpatiënten' betreft het patiënten in het VGO-gebied die worden vergeleken met huisartsenpatiënten in andere landelijke gebieden. In deze andere landelijke gebieden waren van 75.392 patiënten gegevens bruikbaar voor analyses.

### 2.5.2 Deelnemers vragenlijstonderzoek luchtwegproblemen

Van de hierboven genoemde 27 deelnemende huisartsenpraktijken in het VGO-gebied hebben vervolgens 21 huisartsenpraktijken ingestemd om mee te werken aan verder onderzoek. Via de huisarts werden de patiënten uitgenodigd een korte enquête in te vullen over de gezondheid van hun luchtwegen (Borlée et al., 2015a). Om in aanmerking te komen moesten de patiënten: a) in het oostelijk deel van Noord-Brabant of het noorden van Limburg wonen; b) wonen in een gemeente met minder dan 30.000 inwoners; en c) tussen 18-70 jaar oud zijn. Uit de in aanmerking komende patiënten, werd per huisadres één persoon willekeurig gekozen. Van de 27.869 uitgenodigde personen die een vragenlijst hebben ontvangen hebben er 14.882 de vragenlijst ingevuld teruggestuurd (respons van 53,4%) (Figuur 2.3). Patiënten met ontbrekende gegevens of zonder een elektronisch patiëntendossier (EPD) werden uitgesloten. Voor de analyse van de vragenlijst over zelfgerapporteerde respiratoire gezondheid werden mensen die wonen of werken op een boerderij met dieren en mensen die minder dan één jaar op hun huidige huisadres wonen uitgesloten, waardoor er 12.117 vragenlijsten in aanmerking kwamen voor analyse (Borlée et al., 2015a; Borlée et al., 2015b).

**Tabel 2.1** Deelnemende onderzoekscentra. De tabel geeft de deelnemende centra weer per woonplaats, het aantal genodigde deelnemers en het aantal/percentage deelnemers.

Onderzoekscentra	Aantal uitgenodigde mensen	Aantal deelnemers	Respons (%)
Heusden	146	72	49.3
Heeswijk-Dinther	903	375	41.5
St. Anthonis	1.043	399	38.3
Bakel	829	315	38.0
Someren	494	170	34.4
Deurne	399	132	33.1
Asten	895	291	32.5
Stramproy	751	236	31.4
Afferden	165	49	29.7
Budel	680	200	29.4
Boxtel	625	170	27.2
Horn	321	85	26.5
<b>Totaal</b>	<b>7.251</b>	<b>2494</b>	<b>34.4</b>

### 2.5.3 Deelnemers VGO-medisch onderzoek

Van de 14.882 respondenten van de bovengenoemde vragenlijst hebben 9.220 (62,0%) schriftelijk toestemming gegeven om opnieuw benaderd te mogen worden voor het VGO-medisch onderzoek. Hiervoor werden in het VGO studiegebied twaalf tijdelijke onderzoekscentra ingericht (Figuur 2.1, Tabel 2.1). Mensen die wonen of werken op een veehouderijbedrijf evenals mensen die meer dan 10 kilometer van een onderzoekscentrum woonden werden van deelname uitgesloten. Uiteindelijk werden 7.180 mensen uitgenodigd voor dit medisch onderzoek, waarvan 2.494 personen hebben deelgenomen (34,7%). Van deze 2.494 personen hebben 2.428 (97,4%) personen toestemming gegeven voor het gebruik van hun EPD.

### 2.5.4 Deelnemers vervolgstudies

Van de 2.494 deelnemers hebben 2.370 mensen (95,0%) opnieuw toestemming gegeven voor een vervolgstudie, gebruik EPD en opslaan van lichaamsmaterialen. Uit deze groep werden mensen uitgenodigd om deel te nemen in een van drie vervolgstudies: 1) een longitudinale panel studie bij mensen met COPD; 2) een longitudinale studie dragerschap ESBL-producerende bacteriën; en 3) een GPS-tracking studie. Deze vervolgstudies worden verder toegelicht in paragraaf 2.11. Toewijzing aan een specifieke vervolgstudie werd gemaakt op basis van de gemeten longfunctie, dragerschap van ESBL-producerende bacteriën en *Clostridium difficile*.

## 2.6 Opzet onderzoek huisartsenpatiënten

In de IVG-studie zijn diverse associaties gevonden tussen de aanwezigheid van veehouderijen en gezondheidseffecten voor omwonenden gebruikmakend van elektronische patiëntendossiers (EPD) van huisartsen. Van alle mensen die ingeschreven stonden bij deze huisartsenpraktijken zijn de gezondheidsproblemen in kaart gebracht. Bij de gezondheidsproblemen van mensen gaat het vooral om de prevalentie en incidentie van klachten en aandoeningen van de luchtwegen

(lage en hoge luchtweginfectie, longontsteking, astma, COPD), de huid (eczeem) en het maag-darmstelsel (gastro-intestinale infectie). Door de beschikbaarheid van longitudinale data in de EPD's zijn deze analyses mogelijk over een langere periode (2007-2013), en kunnen mogelijke veranderingen in de tijd gezien worden. Van de patiënten uit het VGO-gebied, maar niet uit de referentiegebieden, is ook informatie beschikbaar over afstanden van woonadres tot veehouderijbedrijven (zie paragraaf 2.3). Hierdoor kon ook onderzocht worden of er in het veedichte VGO-gebied associaties aanwezig zijn tussen veehouderijen (afstand, aantal dieren, aantal bedrijven) en de bij de huisarts geregistreerde gezondheidsproblemen.

### 2.6.1 Deelnemende huisartsenpraktijken

Alleen de gegevens van huisartsenpraktijken die in een bepaald jaar aan een aantal strikte eisen voldeden werden in de analyses opgenomen. De eisen die aan de gegevens van huisartsenpraktijken worden gesteld variëren voor de verschillende analyses. Hierdoor kunnen ook het aantal praktijken en deelnemers per deelonderzoek verschillen.

Algemene eisen per jaar voor inclusie van een huisartsenpraktijk voor de incidentie- en prevalentiecijfers zijn als volgt:

- Bij minimaal 50% van de morbiditeitsrecords of episoderecords moet een ICPC-code zijn geregistreerd.
- Het percentage records per kwartaal van zowel morbiditeits- als prescriptierecords moet minimaal 10% zijn.

Extra eis voor incidentiecijfers:

- In 75% of meer van de morbiditeitsrecords dient een 'aard contact'<sup>1</sup> te zijn geregistreerd of in minimaal 75% van de episodes moet een startdatum bekend zijn.

<sup>1</sup> De huisartsenpraktijken geven met behulp van de variabele 'aard contact' aan of het om een nieuw of al bestaand gezondheidsprobleem ging.

**Tabel 2.2** Aantal huisartsenpraktijken met de aantallen patiënten.

	VGO-gebied		Referentiegebieden	
	Aantal praktijken	Aantal patiënten	Aantal praktijken	Aantal patiënten
2007	27	107.432	19	65.962
2008	28	119.238	22	76.053
2009	29	119.154	22	76.211
2010	32	137.554	22	76.368
2011	28	116.097	22	75.674
2012	28	119.055	22	75.391
2013	27	116.539	16	62.858

Voor huisartsenpraktijken die episodegericht registreren gelden daarnaast de volgende criteria:

- De episoderegistratie moet vóór juli van het voorgaande jaar begonnen zijn.
- De vullingsgraad van de eigen episodes moet minimaal 90% zijn.

Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van gegevens van elektronische patiëntendossiers (EPD's) in de jaren 2007-2013 van maximaal 36 huisartsenpraktijken met maximaal 174.857 patiënten in het oostelijk deel van de provincie Noord-Brabant en het noordelijk deel van de provincie Limburg en van de referentiegroep van maximaal 22 huisartsenpraktijken met maximaal 98.005 patiënten in andere rurale gebieden in Nederland met een (veel) minder hoge dichtheid van veehouderijbedrijven (Figuur 3.1 in hoofdstuk 3). Het aantal deelnemende huisartsenpraktijken varieerde per jaar (Tabel 2.2).

### 2.6.2 Elektronisch patiëntendossier (EPD) van huisartsenpraktijken

Huisartsenpraktijken verzamelen op continue basis 'productiegegevens' over aantallen contacten, geneesmiddellooschriften, diagnostiek en morbiditeit in hun huisartsinformatiesysteem (HIS). Deze gegevens worden in verschillende bestanden geëxtraheerd: patiëntgegevens, morbiditeit, episodes, verrichtingen en voorgeschreven geneesmiddelen (prescripties).

#### Patiëntenbestand

In het patiëntenbestand bevinden zich van iedere patiënt in de betreffende praktijk de volgende gegevens: patiëntnummer, geboortejaar, geslacht, datum inschrijving praktijk, eventueel datum vertrek uit de praktijk en reden voor het vertrek, categorie patiënt (vast, waarneem, passant etc.) en het numerieke deel van de postcode. Omdat in Nederland iedereen ingeschreven moet staan in één huisartsenpraktijk vormt het patiëntenbestand de 'noemer' van het EPD van de huisartsenpraktijk. Ook als een patiënt nooit bij zijn of haar huisarts komt, zal er een record zijn in het patiëntenbestand.

#### Morbiditeit

In het morbiditeitsbestand staat informatie over de diagnoses die huisartsen gestructureerd hebben geregistreerd in hun EPD. Hiervoor wordt de International Classification of Primary Care (ICPC) (Lamberts en Wood, 1987) gebruikt. De ICPC is in Nederland geaccepteerd als standaard voor coderen en classificeren van klachten, symptomen en aandoeningen in de huisartspraktijk. De ICPC is ingedeeld in hoofdstukken en rubrieken. De hoofdstukken (1 letter) zijn ingedeeld naar orgaan of lichaamssystemen (bijvoorbeeld hoofdstuk R 'tractus respiratorius'). De rubrieken bevatten de symptomen en aandoeningen (2 getallen), waarbij het bij 1-29 gaat om symptomen en bij 70-99 om aandoeningen.

#### Episodes

In de onderzoeksperiode (2007-2013) zijn huisartsenpraktijken in toenemende mate episodegericht gaan registreren. Als een patiënt met COPD bijvoorbeeld met benauwdheid bij zijn of haar huisarts komt, dan wordt het contact met benauwdheid (ICPC-code: R02) geclusterd onder de episode COPD (R91 of R95). In het episodebestand staan alle episodes die de huisarts heeft aangemaakt met begin- en einddatum. In het geval van chronische aandoeningen hebben de episodes over het algemeen geen einddatum. De definitie van een episode is de periode tussen het moment dat de diagnose wordt gesteld en het moment dat de ziekte is genezen of de patiënt is overleden.

#### Prescripties

Huisartsen leggen gegevens over het voorschrijven van geneesmiddelen systematisch vast in hun EPD aan de hand van de Anatomisch Therapeutisch Chemisch (ATC)-classificatie. In de ATC-code worden geneesmiddelen eerst ingedeeld in groepen naar het orgaan of systeem waarop ze werkzaam zijn en daarna op therapeutische en chemische eigenschappen. Daarnaast kunnen huisartsen de bijbehorende diagnose registreren met behulp van ICPC-codes.

**Tabel 2.3** Kenmerken van de vaste patiëntenpopulatie van VGO- en de referentiegroep van plattelandspraktijken, 2006-2013.

Patiënten	VGO-gebied	Referentiegebieden
Aantal praktijken (range)	28 (22-32)	21 (16-22)
Aantal patiënten (range)	115.723 (90.715-137.554)	71.835 (62858-76.211)
Geslacht, % vrouw (range %)	48,9 (48,2-49,4)	49,8 (49,7-49,9)
Gemidd. leeftijd, jr (range)	40,3 (38,2-42,0)	40,1 (38,7-41,4)
Leeftijd, jr (range)	0-109	0-109
% 0-14 jaar (range)	16,5 (15,5-17,9)	17,9 (16,7-19,1)
% 65 + (range)	15,7 (12,6-18,6)	16,0 (14,1-18,3)

### 2.6.3 Kenmerken patiëntenpopulatie

Tabel 2.3 toont de gemiddelde leeftijd- en geslachtsverdeling van de vaste patiëntenpopulatie van de VGO en referentiepraktijken over de jaren 2007-2013. Een gedetailleerde tabel met de kenmerken per jaar is opgenomen in de bijlage. De leeftijd- en geslachtsverdeling van de patiëntenpopulatie van de VGO- en referentiepraktijken komt vrij goed overeen. De gemiddelde leeftijd van de patiëntenpopulatie in de VGO-populatie neemt toe van 38 jaar in 2007 tot 42 jaar in 2013. Een vergelijkbare toename is te zien in de referentiepopulatie.

### 2.6.4 Veehouderij-gerelateerde analyses

Het koppelen van gezondheidseffecten aan afstanden tot veehouderijbedrijven was alleen mogelijk voor patiënten in het VGO-gebied en niet voor patiënten in de referentiegebieden. Om de gezondheidseffecten te kunnen schatten in relatie tot het wonen op een bepaalde afstand van veehouderijbedrijven is het noodzakelijk om de exacte locatie van de woning van patiënten te weten. Voor de analyses is gebruik gemaakt van de in paragraaf 2.3 beschreven veehouderij-gerelateerde variabelen gebaseerd op de BVB-bestanden van de provincies Noord-Brabant en Limburg in 2009 en 2012. Er is ook gebruik gemaakt van de totale hoeveelheid uitstoot fijnstof, geureenheden en ammoniak van alle bedrijven binnen een straal van 500 meter en 1.000 meter op basis van de BVB-bestanden. Privacy van de patiënten is hierbij geborgd zoals beschreven in paragraaf 2.9).

Vanwege de complexiteit van de analyses en – vooral – de presentatie ervan zijn de resultaten niet in het rapport opgenomen, maar beschikbaar gemaakt via [www.rivm.nl/vgo](http://www.rivm.nl/vgo). De analyse op postcodeniveau, waar geen enkele significante associatie voor alle jaren voorkwam, is niet in deze tabel opgenomen.

Als leeswijzer bij bovengenoemde tabel ‘Huisartsengegevens en veehouderijgerelateerde kenmerken in VGO-gebied’ geldt dat bij de regels ‘Distance to the nearest farm’ de statistisch significante odds ratio’s < 1 een associatie aangeeft waarbij het risico dichtbij een bedrijf toeneemt.

### 2.7 Opzet vragenlijstonderzoek luchtwegproblemen

In de IVG-studie zijn diverse, zowel positieve als negatieve, associaties gevonden tussen de respiratoire gezondheid en het leven in de buurt van veehouderijen. Om hier meer inzicht in te krijgen is onder een groot aantal mensen in het VGO-gebied een enquête uitgezet over de gezondheid van de luchtwegen. De onderzoeks populatie is beschreven in paragraaf 2.5. De korte twee-pagina vragenlijst bevatte vragen over de

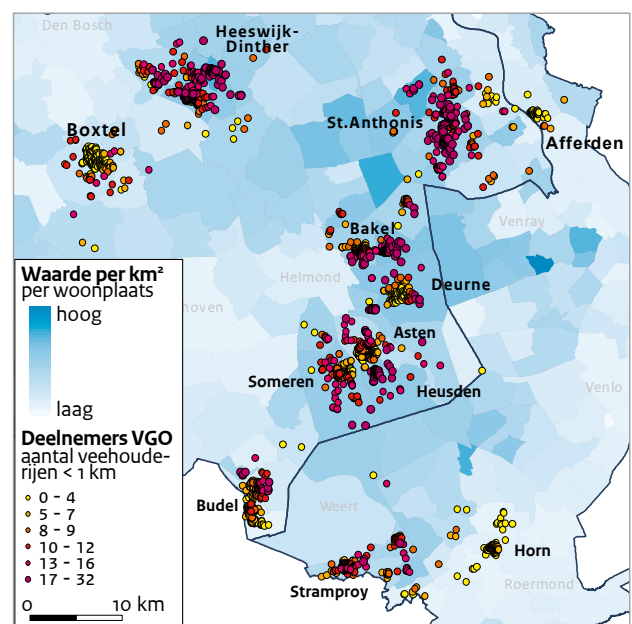
gezondheid van de luchtwegen. Er werd gevraagd naar zaken zoals kortademigheid, piepen op de borst, astma en COPD. De vragen zijn afkomstig uit de door Europese Gemeenschap Respiratory Health Survey-III (ECRHS-III) vastgestelde screeningsvragenlijst. Daarnaast bevatte de vragenlijst ook vragen over leeftijd, geslacht, rookgewoonten, het aantal jaren dat men in de huidige woning woont en of de persoon woont of werkt op een boerderij.

### 2.8 Opzet VGO-medisch onderzoek

Om te onderzoeken of er verschillen zijn in gezondheidsproblemen tussen mensen die dicht bij veehouderijen wonen en mensen die verder van veehouderijen af wonen in hetzelfde gebied is een groot gezondheidsonderzoek opgezet. In totaal namen 2.494 mensen deel aan dit VGO-medisch onderzoek. In paragraaf 2.5 wordt de selectieprocedure van de deelnemers beschreven. Kenmerken van de deelnemers zijn weergegeven in Tabel B1 in de bijlage.

De deelnemers bezochten een tijdelijk onderzoekscentrum voor een medisch onderzoek (Figuur 2.4, Tabel 2.1). Het medisch onderzoek bestond uit een longfunctiemeting, verzamelen van EDTA-bloed, serum, neusepitheelcellen en wangcellen en een neusuitstrijk. Tevens hebben de deelnemers een vragenlijst ingevuld en een ontlastingsmonster opgestuurd. In Tabel 2.4 is te zien van hoeveel deelnemers bruikbare materialen en informatie is verzameld.

**Figuur 2.4** Deelnemers VGO-gezondheidsonderzoek.



**Tabel 2.4** Beschikbare materialen en informatie van deelnemers.

	Aantal
Totaal aantal deelnemers	2.494
Ingevulde vragenlijst	2.480
Bruikbare longfunctiemeting zowel voor als na luchtwegverwijder	2.037
Serum voor allergiën	2.444
Serum voor zoïnosen	2.422
Neusswab	2.492
Ontlasting	2.432
Toestemming gebruik EPD	2.428

Naast de 2.480 ingevulde vragenlijsten is er van alle 2.494 deelnemers informatie over leeftijd/geslacht en aantal andere variabelen bekend uit de korte vragenlijst over luchtwegklachten.

### Selectie onderzoekscentra

De bij de NIVEL Zorgregistraties aangesloten huisartsenpraktijken die meededen aan het vragenlijstonderzoek naar luchtwegproblemen (zie paragraaf 2.6), vormden de basis voor locaties van de tijdelijke onderzoekscentra. De huisartsenpraktijken liggen in het oostelijk deel van Noord-Brabant en in het noorden van Limburg, in gemeenten kleiner dan 30.000 inwoners. Er werden twaalf locaties uitgezocht. Deze locaties werden zo gekozen dat ze binnen een straal van 10 km een zo groot mogelijk deel omvatten van de deelnemers die in de korte vragenlijst toestemming hadden gegeven benaderd te worden voor vervolgonderzoek.

### Vragenlijst

Deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek werd verzocht voorafgaand aan het bezoek op de onderzoeklocatie een uitgebreide vragenlijst (online of op papier) in te vullen met onderwerpen zoals leeftijd, geslacht, samenstelling huishouden, opleiding, roken, algemene gezondheid, allergieën, gezondheidsproblemen (met gedetailleerde vragen over luchtwegproblemen), beroep en loopbaan, contact met huisdieren en vee, jeugd en werken op de boerderij, voeding, reizen en buitenactiviteiten. De vragenlijst is vooraf getest onder veertien bewoners van het studiegebied, en op grond van deze bevindingen enigszins aangepast. Het invullen van de vragenlijst kostte ongeveer 30 minuten.

### Longfunctiemeting

Pre- en post-bronchodilator spirometrie is gebruikt om de longfunctie van de deelnemer te beoordelen. Spirometrie werd uitgevoerd volgens de European Respiratory Society richtlijn. Deelnemers werd gevraagd volledig in te ademen en vervolgens alle lucht zo snel en krachtig mogelijk uit te blazen in de spirometer. Vervolgens kreeg men een puffje met een luchtwegverwijder (Salbutamol, 2x100 ug). Na minimaal 15 minuten werd opnieuw een longfunctiemeting uitgevoerd.

Vastgesteld zijn de geforceerde vitale capaciteit (FVC), het geforceerde één seconde volume (FEV<sub>1</sub>), de Maximale Mid-expiratoire volumestroom (MMEF) en de volumestroom op verschillende waarden van de FVC (respectievelijk de MEF<sub>25</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>75</sub>). Daarnaast is een reversibiliteitsbepaling uitgevoerd door de longfunctie opnieuw af te nemen na inhalatie van een bronchusverwijder (salbutamol). Met deze informatie kan in epidemiologisch onderzoek tot op zekere hoogte een onderscheid worden gemaakt in COPD en astma. De gemeten longfunctie is vergeleken met externe referentiewaarden van de European Respiratory Society (GLI-2012 waarden). Door de gemeten waarde te delen door de referentiewaarde wordt het percentage van de voorspelde waarde verkregen dat is gecorrigeerd voor leeftijd, lengte en geslacht van de deelnemers. Het percentage van de voorspelde waarde is in verdere statistische analyses gebruikt. Voor de analyse is gebruik gemaakt van de geforceerde vitale capaciteit (FVC), het geforceerde één seconde volume (FEV<sub>1</sub>), de mid-expiratoire flow (MMEF). Andere volumestroomparameters, gesteld op een waarde van de FVC (MEF<sub>75</sub>, MEF<sub>50</sub>, MEF<sub>25</sub>), zijn ook meegenomen in de analyses maar worden in deze rapportage niet weergegeven.

### Serum

Het serum (deel van bloed zonder cellen en stollings-eiwitten) van deelnemers is o.a. gebruikt om te onderzoeken of men allergisch is. Daarvoor is in het laboratorium van het IRAS bepaald of deelnemers in het serum IgE-antilichamen hebben die reageren op veel voorkomende allergenen. Dit wordt de atopische status genoemd. In deze studie is tegen de volgende allergenen getest: graspollen, huisstofmijt, kat en hond (positief wanneer > 0,35 IU/ml). Daarnaast is ook de totale hoeveelheid IgE bepaald. Atopie is in deze studie als volgt gedefinieerd: een positieve test tegen minstens één van de geteste specifieke allergenen en/of een totaal IgE > 100 IU/ml. Van door de sector aangeleverd nertsen-



haar zijn extracten bereid die zijn gebruikt om antilichamen aan te tonen in serum van omwonenden. Er konden geen sera worden verkregen van werknemers in de nertsensor sector als positieve controles. Daarom zijn de uitslagen van de tests voor nerts-sensibilisatie onzeker.

Tevens is het serum gebruikt om te bepalen of men ooit is blootgesteld aan bepaalde ziekteverwekkers in laboratoria van het RIVM. Met behulp van een enzym-immuno-assay is getest of deelnemers antilichamen hebben tegen hepatitis E-virus en *Coxiella burnetii*. De bepaling van antilichamen tegen influenzavirussen is gebeurd met een micro-array. Hierbij wordt voor iedere deelnemer een profiel verkregen met antilichaamresponsen tegen de verschillende hemagglutinine-antigenen (H-antigenen) van influenzavirussen. Naast H-antigenen van humane influenzavirussen (H1 en H3) zijn ook H-antigenen van aviaire influenzavirussen, zoals H5, H6, H7 en H9 opgenomen in de test. Hemagglutininen zijn oppervlakte-eiwitten die een belangrijke rol spelen in de virulentie van influenzavirussen.

### Neusuitstrijk

Bij de deelnemers is een neusuitstrijk ofwel neuswab (neuswat) genomen met behulp van een wattenstaafje voorin de neus. De neuswab is gebruikt om MRSA (Methicilline Resistente *Staphylococcus aureus*)-dragerschap in kaart te brengen. Om MRSA aan te tonen is gebruik gemaakt van standaard protocollen voor neusswabs. Er is selectief opgehoopt en vervolgens is selectief gekweekt. Verdachte kolonies zijn getest met behulp van een mecA PCR om te bevestigen dat het om een MRSA gaat. MRSA-isolaten zijn verder getypeerd door Multi-locus variable number of tandem repeat analysis (MLVA) en spa-typering. Hiermee kon bepaald worden of het om een veegerelateerde MRSA (v-MRSA) gaat of om een andere MRSA.

### Ontlasting

Om inzicht te krijgen in dragerschap van twee antibioticaresistente micro-organismen, ESBL-producerende bacteriën en *Clostridium difficile*, zijn deelnemers verzocht ontlasting te verzamelen in een potje en dit op te sturen met de reguliere post.

#### ESBL-producerende bacteriën

Voor het aantonen van ESBL-producerende bacteriën is een klein beetje ontlasting selectief opgehoopt en vervolgens is selectief gekweekt. Alle oxidase-negatieve bacteriën (Enterobacteriaceae zoals *E. coli* en *Klebsiella*) zijn fenotypisch getest op ESBL-productie met een combinatie disk-diffusietest. Om de bacteriesoort te bepalen is gebruik gemaakt van de BBL Crystal E/NF-test (Becton Dickinson). Per deelnemer zijn maximaal 5 fenotypisch positieve isolaten geselecteerd. Met behulp van PCR en sequenzen zijn de genotypes bepaald.

#### *Clostridium difficile*

Voor het aantonen van *Clostridium difficile* werd ongeveer 1 gram ontlasting anaeroob gekweekt met selectieve voorophoping, gevolgd door een selectieve kweek met en zonder alcoholshock voorbehandeling. Per deelnemer zijn maximaal 5 isolaten geselecteerd. Op deze isolaten is een PCR uitgevoerd om ribotype 078, toxine B en glutamaat dehydrogenase aan te tonen. Verdere ribotyperingen zijn uitgevoerd door het LUMC.

### Biobanken

Er zijn biobanken aangelegd met EDTA-bloed, serum, neusepitheelcellen, wangcellen en ontlasting. Deze monsters mogen maximaal vijftien jaar bewaard worden en worden getest op aan veehouderij-gerelateerde ziekteverwekkers en op gevoeligheid voor veehouderij-gerelateerde stoffen. Alleen monsters van deelnemers die hiervoor toestemming hebben gegeven zijn opgeslagen.

### Statistische analyse

De meeste onderzoeksgegevens zijn met multivariate methoden geanalyseerd. Verbanden zijn indien nodig gecorrigeerd voor verschillen in leeftijd, geslacht en eventuele andere potentieel versturende variabelen. Dit is in de specifieke deelhoofdstukken weergegeven. Daarnaast zijn associaties onderzocht door gebruik te maken van zogenaamde splines.

In geval van onderzoek naar effecten op de luchtwegen zijn specifieke analyses uitgevoerd voor gevoelige subgroepen (individueel met astma, COPD of allergische rhinitis (neusallergieën).

Ook is voor de longfunctiegegevens onderzocht wat het effect is van correctie voor afnemer, afname tijdstip van de dag, afnameperiode, buitentemperatuur en luchtvochtigheid. Daarnaast zijn aanvullende analyses verricht met PM<sub>10</sub> en ammoniakniveaus (NH<sub>3</sub>) op het tijdstip van afname op nabijgelegen meetstations van het landelijk meetnet. Hiertoe zijn dagelijkse PM<sub>10</sub>- en NH<sub>3</sub>-meetgegevens van het landelijk meetnet gedownload die betrekking hadden op de periode tijdens welke het medisch onderzoek heeft plaatsgevonden (maart 2014 t/m februari 2015) van de RIVM website (<http://www.lml.rivm.nl/gevalideerd/index.php>). Daggemiddelde PM<sub>10</sub>-niveaus zijn voor deze periode berekend op basis van vier meetstations: De Rips-Klotterpeellaan, De Rips-Blaarpeelweg, Vredepeel-Vredeweg, Biest Houtakker-Biestsestraat. Gemiddelde dagwaarden voor NH<sub>3</sub> zijn berekend op basis van drie verschillende meetpunten: De Rips-Klotterpeellaan, De Rips-Blaarpeelweg, Vredepeel-Vredeweg. Omdat één van de meetpalen benedenwinds van een LOG staat zijn gemiddelde concentraties ook berekend op basis van twee locaties en zijn sensitiviteitsanalyses voor

3 en 2 meetlocaties uitgevoerd. Sensitiviteitsanalyses zijn uitgevoerd met daggemiddelde concentraties (met een interval van 0, 1 en 2 dagen) en weekgemiddelde concentraties. De weekgemiddelde gecorrigeerde resultaten zijn gepresenteerd.

## 2.9 Non-respons analyse

Aangezien van alle uitgenodigde personen van het korte vragenlijstonderzoek zowel gegevens uit de EPD als adresgegevens beschikbaar waren (ook van personen die de vragenlijst niet ingevuld hebben, d.w.z. non-responders), kon een uitgebreide non-respons analyse worden uitgevoerd. Hiermee is onderzocht of de responderende populatie een goede steekproef is van de gehele populatie en geen oververtegenwoordiging is van mensen die bijvoorbeeld veel dichter bij veehouderijen wonen, of meer klachten hebben. De non-respons analyse bestond uit twee delen: 1) vergelijking karakteristieken van verschillende subpopulaties, 2) vergelijking van de associatie tussen morbiditeit en veehouderij in verschillende subpopulaties. Dit geeft een goede indicatie van zogenaamde 'selectie bias'.

### 2.9.1 Vergelijking karakteristieken verschillende subpopulaties

Persoonlijke karakteristieken, blootstelling aan veehouderij en morbiditeit op basis van de EPD's zijn vergeleken tussen de volgende subpopulaties: respondenten versus non-respondenten van het vragenlijstonderzoek luchtwegklachten, en deelnemers versus genodigden maar geen deelnemers van het VGO-medisch onderzoek.

De International 'Classification of Primary Care' (ICPC) is gebruikt om astma, COPD, allergische rhinitis en pneumonie te definiëren voor respondenten en non-respondenten. Astma en COPD werden gedefinieerd als minstens één episode in de periode 2010-2012. Allergische rhinitis werd gedefinieerd als minimaal één ICPC-code in 2011-2012 en pneumonie als één ICPC-code in 2012. Er is voor deze vier aandoeningen gekozen omdat eerdere studies mogelijke verbanden met veehouderij hebben aangetoond.

De waarschijnlijkheid dat iemand respondeert op de vragenlijst en de waarschijnlijkheid dat iemand deelneemt aan het medisch onderzoek is gemodelleerd voor verschillende karakteristieken met multivariate logistische regressie waarbij gecorrigeerd is voor leeftijd en geslacht (zie Tabel B2 in de bijlage voor de verschillen in karakteristieken van de verschillende subpopulaties). Respondenten van het vragenlijstonderzoek en deelnemers van het VGO-gezondheidsonderzoek waren over het algemeen ouder, vaker vrouw en ze woonden dichter bij veehouderij. Onder respondenten van het vragenlijst-

onderzoek kwam minder COPD voor, maar vaker allergische rhinitis, na correctie voor leeftijd en geslacht. Deelnemers aan het medisch onderzoek hadden minder vaak COPD dan personen die wel waren uitgenodigd maar niet deelnamen aan het medisch onderzoek na correctie voor leeftijd en geslacht.

### 2.9.2 Vergelijking associaties morbiditeit en veehouderij in verschillende subpopulaties

Verbanden tussen veehouderij en astma, COPD, allergische rhinitis en pneumonie (gebaseerd op het EPD) werden vervolgens vergeleken in de verschillende subpopulaties. In deze analyse zijn alleen personen geïnccludeerd met een goede kwaliteit EPD. De associaties tussen deze aandoeningen en verschillende veehouderijblootstellingsvariabelen zijn geanalyseerd met logistische regressie, waarbij gecorrigeerd is voor leeftijd en geslacht (Tabel B3 in de bijlage).

Astma was negatief geassocieerd met veehouderij in alle subpopulaties. De significante associaties waren voornamelijk te vinden in de totale populatie en de respondenten van het vragenlijstonderzoek. Ook COPD was voornamelijk negatief geassocieerd met veehouderij in alle subpopulaties. Allergische rhinitis was negatief geassocieerd met een veehouderijbedrijf binnen 100 meter voor de hele populatie en respondenten van de korte vragenlijst. Deze associatie was positief voor subpopulaties met kleinere aantallen: de totaal uitgenodigde populatie van het medisch onderzoek en voor de deelnemers van het medisch onderzoek. Deze twee positieve associaties waren echter niet significant en verder zijn er ook geen positieve associaties gevonden met andere veehouderijvariabelen. Waarschijnlijk is het onderscheidend vermogen van deze analyse beperkt omdat er maar weinig personen een veehouderijbedrijf hebben binnen 100 meter. Er zijn positieve, maar meestal niet significante, verbanden gevonden tussen veehouderij en pneumonie in alle subpopulaties. Er is ook specifiek gekeken naar de aanwezigheid van geitenbedrijven binnen 500 en 1.000 meter. In alle subpopulaties is een positief en significant verband gevonden tussen een geitenbedrijf binnen 1.000 meter van het woonhuis en pneumonie.

Bovenstaande analyses tonen aan dat de gevonden verschillen in karakteristieken tussen de onderzochte subpopulaties slechts beperkte gevolgen hadden voor verbanden tussen gezondheidsklachten en aanwezigheid van veehouderijen.

## 2.10 Ethische aspecten en privacy

Het VGO-medisch onderzoek is goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) (dossiernr: NL45307.041.13). Alle 2.494 deelnemers aan

het medisch onderzoek hebben een toestemmingsformulier ingevuld. Privacy van de deelnemers is verzekerd doordat Naam, Adres en Woonplaats (NAW)-gegevens alleen bij de trusted third party (TTP) bekend zijn, welke zorgde voor de communicatie met de deelnemers. Vragenlijstgegevens en uitslagen van analyses op lichaamsmateriaal zijn alleen gecodeerd toegankelijk voor de onderzoekers. Enkele onderzoekers van het IRAS hebben tijdelijk toegang gehad tot de NAW-gegevens, om deze om te zetten naar RD-coördinaten (geocodering) om vervolgens te kunnen bepalen hoever de deelnemers van de veehouderijen af wonen. Deze veehouderij-gerelateerde variabelen zijn toegevoegd aan de gecodeerde onderzoeksgegevens en alleen als zodanig beschikbaar voor analyses. De NAW-gegevens zijn direct na geocodering losgekoppeld van de onderzoeksgegevens en vernietigd.

## 2.11 Opzet humane vervolgstudies

### 2.11.1 Longitudinale studie dragerschap ESBL-producerende bacteriën

Tot nu toe zijn de meeste studies naar ESBL-dragerschap dwarsdoorsnede studies. Het is niet goed bekend hoe lang mensen drager blijven van ESBL-producerende bacteriën. Daarom is er ook een longitudinale studie uitgevoerd naar ESBL-dragerschap. De vraagstellingen hierbij waren: hoe lang blijven ESBL-positieve mensen positief; als mensen herhaaldelijk positief zijn, is dat dan altijd met dezelfde bacterie/gen; en wat is de betekenis van een eenmalige negatieve testuitslag.

Voor deze studie zijn zowel ESBL-positieve als ook ESBL-negatieve mensen uitgenodigd om deel te nemen. Deze mensen is gevraagd om vijf keer een afgenomen ontlastingsmonster met een maand tussentijd op te sturen. Daarnaast hebben deze mensen elke maand een korte vragenlijst ingevuld met vragen over reizen, contact met dieren, antibioticumgebruik en ziekte/ziekenhuisopname/bezoek aan zorginstelling tijdens de laatste maand. In totaal hebben 303 personen meegedaan aan deze studie. Resultaten van deze studie zullen inzicht geven in het aantal mensen dat persistent gekoloniseerd is, het aantal mensen dat incidenteel gekoloniseerd is en het percentage negatieve mensen dat binnen zes maanden positief wordt. De resultaten worden eind 2016 verwacht.

### 2.11.2 Longitudinale COPD-studie

Deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek bij wie uit de longfunctiemeting is gebleken dat zij een verminderde longfunctie hebben of COPD (chronische bronchitis of longemfyseem) zijn uitgenodigd om deel te nemen aan dit vervolgonderzoek. Alleen niet-rokers konden deelnemen.

Deze deelnemers hebben gedurende drie maanden dagelijks hun longfunctie (piekstroom), medicijngebruik en gezondheidsklachten bijgehouden. We onderzoeken of er een verband bestaat tussen deze gegevens en de dagelijkse niveaus van luchtverontreiniging in de woonomgeving (fijnstof en ammoniak).

Bij de deelnemers met COPD (circa 100) en circa 200 niet-rokende controlepersonen wordt ook onderzocht welke bacteriën aanwezig zijn in neus en keel om te onderzoeken of de samenstelling van micro-organismen (het 'microbioom') in de luchtwegen verschillend is afhankelijk van de afstand tussen de veehouderijbedrijven en de woning en het soort veehouderijbedrijven in de woonomgeving. Het veldwerk van dit onderzoek wordt in de loop van juni 2016 afgerond. Daarna vinden de laboratorium en epidemiologische analyses plaats. De resultaten zijn in de loop van 2017 te verwachten.

### 2.11.3 GPS-tracking studie

Ongeveer 970 deelnemers aan het medisch onderzoek hebben gedurende een week een GPS-tracker gedragen om alle bewegingen te registreren. Hiermee is het mogelijk reis- en beweegpatronen te onderzoeken en te kijken op welke afstanden men zich op alle tijdstippen van de dag van veehouderijbedrijven bevindt. Hiermee kan worden onderzocht of de afstand van veehouderijen tot het woonadres een geschikte maat is om de blootstelling aan veehouderij-emissies mee te karakteriseren. Daarnaast kan worden onderzocht of mensen van verschillende leeftijd, geslacht of mensen met bepaalde aandoeningen verschillende bewegingspatronen hebben die mogelijk de blootstelling aan veehouderij-emissies beïnvloeden. Dit onderdeel maakt gebruik van de VGO-infrastructuur maar is gefinancierd door het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) en wordt uitgevoerd door het UMCU en het IRAS UU. Resultaten worden apart gerapporteerd.

## 2.12 Opzet milieuonderzoek in omgeving deelnemers

Om te bepalen aan wat en in welke mate omwonenden van veehouderijen worden blootgesteld, zijn luchtmetingen uitgevoerd in de leefomgeving van deelnemers van het dwarsdoorsnede VGO-medisch onderzoek. Op meer dan 60 locaties op verschillende afstanden van de diverse veehouderijtypen zijn tweewekse luchtmetingen verricht waarbij gekeken is naar fijnstof (PM<sub>10</sub>), endotoxine en een aantal micro-organismen in fijnstof. Door deze aanpak wordt naast inzicht in ruimtelijke variatie in luchtverontreiniging ook inzicht verkregen in de tijdsvariatie. Tevens zal onderzocht worden of er verbanden bestaan tussen de gemeten concentraties stof, endotoxine en micro-organismen en de aanwezigheid van

veehouderij. Indien duidelijke associaties worden gevonden tussen luchtverontreiniging en de aanwezigheid van veehouderijen kunnen deze associaties in zogenaamde 'Land Use Regression' (LUR)-modellen worden gebruikt voor voorspelling van de concentratie op het niveau van het woonadres van de deelnemers aan de VGO-studie. LUR-modellen zijn modellen op grond waarvan voor een groot gebied de relatie tussen concentratie luchtverontreiniging en landgebruik informatie (in dit geval aanwezigheid veehouderijen) kan worden gebruikt om voorkomende concentraties in dat gebied te voorspellen. Deze voorspelde concentraties kunnen gebruikt worden in vervolganalyses waarin relaties tussen de voorspelde concentratie en het voorkomen van ziekte wordt onderzocht. Dergelijke LUR-modellen zijn veel gebruikt in onderzoek naar verkeersgerelateerd fijnstof en gezondheidseffecten.

### 2.12.1 Meetstrategie

Op 61 locaties in bewoond gebied zijn luchtmetingen uitgevoerd op drie tot vijf momenten verdeeld over anderhalf jaar. Iedere meting van twee weken levert een tweeweeks gemiddelde op. Kortdurende pieken in blootstelling worden hierdoor uitgemiddeld en zijn niet als zodanig zichtbaar. Tevens is op één locatie (de referentie-locatie) gedurende de hele meetperiode tweewekelijks gemeten, om te kunnen corrigeren voor variatie in de tijd door weer en seizoensinvloeden. Door de combinatie van permanente metingen op één locatie en drie tot vier campagnes verspreid over het jaar op 61 locaties kunnen jaargemiddelde concentraties luchtverontreinigende stoffen voor alle locaties worden verkregen.

### 2.12.2 Selectie meetlocaties

De locaties zijn uitgekozen binnen VGO-gebied en zijn zo geselecteerd dat er een aanzienlijke spreiding bestaat in aantallen veehouderijen rond de meetlocatie, en afstand tot de dichtstbijzijnde veehouderij en de meetlocatie, en de verdeling van de typen bedrijven en aantallen dieren rond de meetlocaties. De meetlocaties zijn verdeeld over vier categorieën. Hierbij is naar een bepaalde verdeling over de categorieën gestreefd, waarbij de meeste locaties in de eerste categorie moesten liggen en afnemen naar mate er minder bedrijven in de omgeving staan:

- ~40% van het aantal meetlocaties: dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf < 250 meter van meetlocatie;
- ~30% van het aantal meetlocaties: dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf tussen 250 en 500 meter van de meetlocatie;
- ~20% van het aantal meetlocaties: dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf tussen 500 en 1.000 meter van de meetlocatie;
- ~10% van het aantal meetlocaties: dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf > 1.000 meter van meetlocatie.

Er is gestreefd naar verdeling van de meetlocaties in de

leefomgeving van deelnemers van het VGO-gezondheidsonderzoek. Daarbij is ervoor gekozen om in een aantal gemeenten een groot aantal meetlocaties in te richten zodat er een relatief hoge resolutie van meetlocaties ontstaat in een beperkt gebied. Meetlocaties zijn geselecteerd door gebieden te identificeren die voldeden aan bovenstaande criteria, waarna de gebieden bezocht zijn. Deelnemers zijn benaderd door aan te bellen bij huishoudens en bewoners te informeren over de studie. Indien de bewoners geïnteresseerd waren om deel te nemen en de tuin geschikt leek (open ruimte voor plaatsing, stroom aanwezig), werd schriftelijke informatie over de studie achtergelaten. Potentiële deelnemers werden hierna telefonisch benaderd voor bevestiging van deelname. Bij het plaatsen van meetapparatuur is een informed consent voor deelname aan de studie getekend.

### 2.12.3 Analyse filters

Voor de tweeweeks gemiddelde metingen van PM<sub>10</sub>-fijnstof is gebruik gemaakt van een Harvard impactor (Air Diagnostics and Engineering Inc., Naples, ME, USA) verbonden met een pomp met een debiet van circa 10L/min. Het PM<sub>10</sub>-stof is opgevangen op Teflon filters van 37 mm doorsnede (SKC, PTFE-filter 2.0 µm pore size with PMP ring, USA). Per meting op één locatie zijn tegelijk drie PM<sub>10</sub>-stofmonsters verzameld. Eén hiervan is gebruikt voor het bepalen van de PM<sub>10</sub>-stofconcentratie en de endotoxineconcentratie bij het IRAS, één hiervan is gebruikt voor de bepaling van moleculaire (DNA) microbiële targets bij het RIVM en IRAS, en één stofmonster is opgeslagen bij -80 graden Celsius (envirobank) voor eventuele latere analyses. De PM<sub>10</sub>-stofconcentratie is bepaald door voor- en naweging van een van de monsters in een geconditioneerde weegkamer, waarna de monsters zijn geanalyseerd op endotoxine met een 'Limulus Amoebocyte Lysate assay' (Spaan et al., 2008). Uit de monsters is DNA geëxtraheerd met behulp van de Nuclisense DNA-extractie zoals eerder beschreven (De Bruin et al., 2012) en geanalyseerd op een aantal moleculaire (DNA) microbiële- en antibioticaresistentie targets met behulp van PCR. Samengevat zijn de volgende (microbiële) targets bepaald:

- PM<sub>10</sub>-stof
- Endotoxine
- *E. coli*
- Stafylokokken
- *Staphylococcus aureus*
- MecA (gen dat codeert voor methiciline-resistentie van bacteriën)
- TetW (gen dat codeert voor tetracycline-resistentie van bacteriën)

Stafylokokken en *E. coli* zijn gekozen als indicator micro-organismen, aangezien zij in hoge concentraties in stallen aanwezig zijn. Hierdoor bestaat een hogere kans dat zij kunnen worden aangetoond en kunnen er mogelijk kwantitatieve analyses uitgevoerd worden. Geëxtraheerd DNA en RNA kunnen kwalitatief worden geanalyseerd op andere micro-organismen, afhankelijk van de resultaten verkregen in de studie.

#### **2.12.4 Veehouderij-gerelateerde variabelen t.o.v. meetlocaties**

Voor iedere meetlocatie werden, net als voor deelnemers aan de diverse gezondheidsonderzoeken, veehouderij-gerelateerde variabelen berekend (zie paragraaf 2.3). Hiertoe werd gebruik gemaakt van Bestand Veehouderij Bedrijven gegevensbestanden van de provincies Noord-Brabant en Limburg van het jaar 2015. Locaties van de meetpalen werden geëncodeerd. Voor dit onderdeel zijn aantallen veehouderijen en dieraantallen in buffers – cirkelvormige gebieden met straal – van 250 meter, 500 meter, 1.000 meter, 3.000 meter en 5.000 meter rondom de meetlocatie bepaald. Ook is de afstand tot het dichtstbijzijnde veehouderij bedrijf voor alle diertypen bepaald. Als laatste zijn aantallen dieren en veehouderijen in gebieden met een straal van 250 meter tot 5.000 meter gewogen naar afstand tot het bedrijf bepaald. Hierbij wordt er rekening mee gehouden dat bedrijven die verder weg liggen minder directe invloed hebben dan bedrijven die dichterbij liggen en met de grootte van de bedrijven.

#### **2.12.5 Statistische analysegegevens**

Verdelingen van het aantal metingen met een detecteerbare uitslag van luchtverontreinigende componenten over de afstandscategorieën zijn berekend. Gemeten tweewekelijks gemiddelde concentraties PM<sub>10</sub> en endotoxine zijn gecorrigeerd voor variatie in luchtverontreiniging over de tijd door middel van de metingen op de referentielocatie. Met regressieanalyse zijn de jaargemiddelde PM<sub>10</sub>- en endotoxineconcentraties (beide gecorrigeerd voor temporele variatie) geassocieerd aan veehouderij-gerelateerde variabelen. Validatie van de modellen is onderzocht door middel van zogenaamde ‘hold out’-validatie. Hierbij zijn zes modellen ontwikkeld op basis van zes keer gestratificeerde random selectie van resultaten van circa 80% van de 61 meetlocaties. Hierdoor wordt inzicht verkregen in hoeverre de geteste luchtverontreinigingen verklaard kunnen worden door veehouderij-gerelateerde variabelen. Als er een grote associatie bestaat kan een ontwikkeld model een voorspellende waarde geven voor blootstelling voor omwonenden van veehouderijen in een groter gebied.

## **2.13 Opzet milieuonderzoek rondom veehouderijen**

Blootstelling van omwonenden aan stoffen vanuit de veehouderij kan benaderd worden door luchtmetingen te verrichten op leefniveau, zoals hierboven beschreven. Een andere aanpak in het onderzoek was om verder terug te gaan naar de bron en te meten wat er door veehouderijen wordt uitgestoten (emissie). Via modellen wordt berekend wat de verspreiding is en vervolgens de blootstelling voor omwonenden.

#### **Selectie van bedrijven**

Er is gekozen om metingen te verrichten in en rondom pluimvee- en varkensbedrijven omdat bekend is dat deze bedrijfstypes de grootste uitstoot veroorzaken. Criteria om bedrijven te includeren waren afwezigheid van luchtwassers, afwezigheid van vrije uitloop van dieren, afwezigheid van andere veehouderijen in de nabije omgeving en afwezigheid van objecten rondom het bedrijf die de buitenmetingen konden beïnvloeden. Tevens werd gestreefd naar representativiteit van typen bedrijven in hun sector. Het criterium dat er geen veehouderijen in de directe omgeving mogen zijn heeft gemaakt dat de gekozen bedrijven niet in het VGO-studiegebied liggen. Uiteindelijk zijn twee vleeskuiken-, drie leghennen-, drie vleesvarkens- en één zeugenbedrijf geïncludeerd in het onderzoek.

#### **Buitenmetingen**

De buitenmetingen vonden telkens plaats op vaste afstanden van de stal: 100 meter bovenwinds (als controle voor de achtergrond), en 25, 50 en 100 meter benedenwinds. In een aantal gevallen werd een extra meting op 200 meter afstand benedenwinds uitgevoerd. De buitenmetingen vonden plaats op dagen zonder neerslag en bij een windsnelheid van minimaal 2 en maximaal 4 Beaufort. De bemonsteringapparatuur werd zodanig opgesteld, dat lucht op een hoogte van 1,5 meter (inademingshoogte van de mens) bemonsterd werd. Met behulp van een windmeter werden op 50 meter afstand van het emissiepunt iedere minuut de windsnelheid en windrichting vastgelegd.

Er is naar gestreefd om drie metingen bij elk type varkensbedrijf en negen metingen bij elk type pluimveebedrijf uit te voeren.

#### **Binnenmetingen**

Naast de buitenmetingen werden metingen in de stallen uitgevoerd om inzicht te krijgen in concentraties in de stal en welke micro-organismen aanwezig waren ten tijde van de buitenmeting. Deze vonden altijd plaats op enkele meters afstand van de uitlaat. Dit is de plek waar de lucht de stal verlaat.

### Pilotmetingen

In 2014 werd een serie pilotmetingen uitgevoerd voor optimalisatie van de methoden voor monsternames en analyses. Tijdens deze pilotmetingen bij twee pluimvee- en twee varkensbedrijven zijn verschillende typen bemonsteringsapparatuur parallel gebruikt. Op basis van de verkregen monsters is de meest geschikte apparatuur geselecteerd voor de basismetingen.

### Additionele metingen

In een aantal bedrijven zijn metingen verricht aan de verdeling van micro-organismen over de verschillende stofgrootteklassen. Dit is namelijk van belang voor de verspreidingsmodellering: als de meeste micro-organismen gehecht zijn aan heel kleine stofdeeltjes, betekent het dat ze over relatief grote afstand verspreid kunnen worden.

### Concentratiebepalingen

Voor de concentratiebepalingen werd drie keer gedurende tien minuten gemeten, om 11, 13 en 15 uur. Daarnaast werd er gedurende vijf uur gemeten tussen 11 en 16 uur.

### Bepalingen micro-organismen

Om DNA van de verschillende soorten micro-organismen te detecteren is de laboratoriumtechniek PCR gebruikt. Aangezien deze methode geen onderscheid maakt tussen dode en levende micro-organismen, werd daarnaast de kweekmethode gebruikt, die het aantal levende micro-organismen detecteert. De kweektechniek (ter bepaling van de levende én dode micro-organismen) werd toegepast op zowel de 10-minutenmetingen als de 5-uursmetingen. De concentratie levende indicator micro-organismen werd alleen bepaald in de 10-minutenmetingen.

#### *Indicator micro-organismen en pathogenen*

Als indicator micro-organismen is gekozen voor *Escherichia coli*<sup>2</sup> en *Staphylococcus spp.*<sup>3</sup> Deze bacteriën verschillen dusdanig in eigenschappen dat zij representatief zijn voor verschillende klassen ziekteverwekkende micro-organismen.

Daarnaast zijn de volgende ziekteverwekkende micro-organismen geselecteerd: *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Clostridium difficile*, *Chlamydia psittaci*, hepatitis E-virus en *Legionella spp.* Ook werd getest op de antibioticumresistentiegenen ESBL, MecA en TetW. In de pilotfase zijn ook nog *Coxiella burnetii* en aviaire influenzavirus meegenomen.

Meer informatie over de pathogenen/genen en de reden voor inclusie in dit onderzoek is beschreven in paragraaf 2.4

#### *Stof en endotoxine*

De concentraties stof en endotoxine werden verkregen uit de 5-uursmonsters.

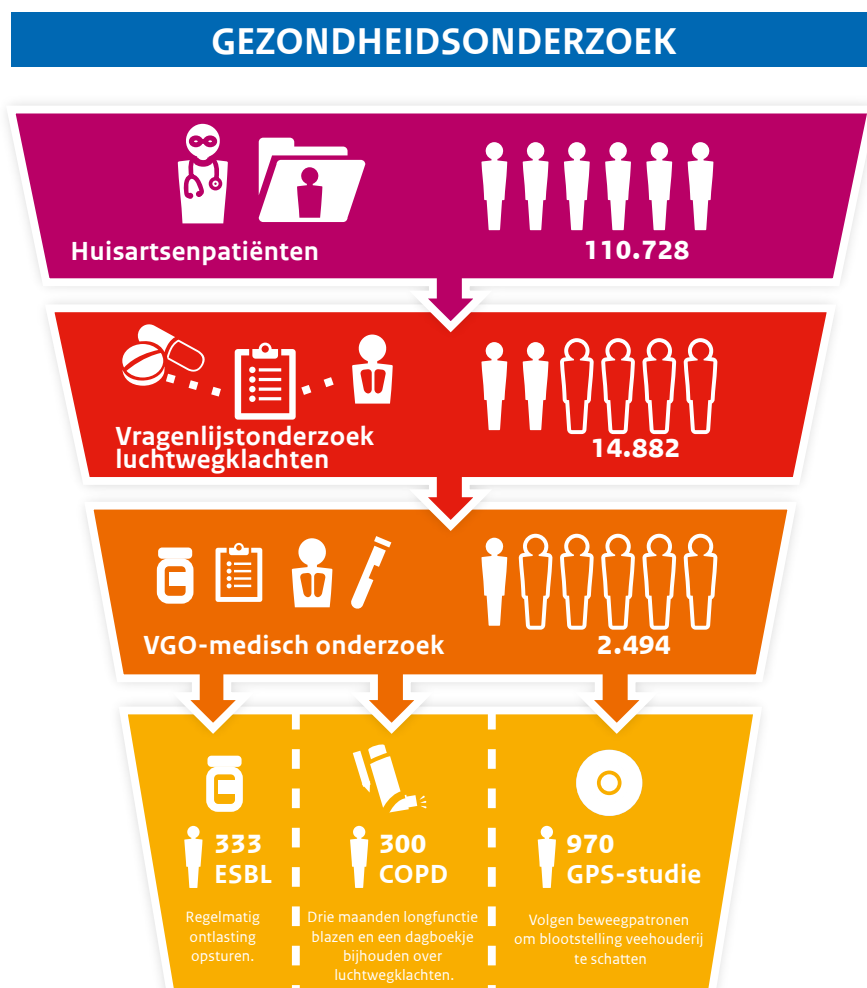
Tijdens de pilotfase zijn de concentraties endotoxine in zowel de inhaleerbare stoffractie (stofdeeltjes kleiner dan 100 micrometer) als de fractie fijnstof (stofdeeltjes kleiner dan 10 micrometer, PM<sub>10</sub>) bepaald. Hieruit bleek dat de endotoxine-concentraties in beide stoffracties vrijwel gelijk was. Daarom zijn gedurende de daaropvolgende metingen alleen de hoeveelheden endotoxine in de inhaleerbare fractie gemeten.

<sup>2</sup> Een Gram-negatieve en enterale bacterie.

<sup>3</sup> Een Gram-positieve genus.

# RESULTATEN GEZONDHEIDSONDERZOEKEN

Zoals beschreven in het hoofdstuk over de opzet van de studie (hoofdstuk 2) is voor het gezondheidsonderzoek gebruik gemaakt van een drietal humane studiepopulaties. In de tekst is een icoon ingevoegd dat aangeeft op welke studiepopulatie het betreffende deel van het onderzoek betrekking heeft.

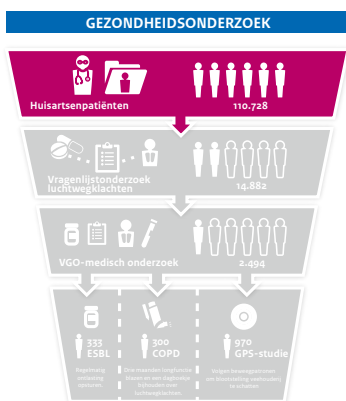






# 3 Analyse huisartsengegevens

## 3.1 Achtergrond en vraagstelling



In dit deel van de rapportage beschrijven we de associatie tussen het wonen in een landelijk gebied met veel veehouderijen (oosten van provincie Noord-Brabant en noordelijk deel van provincie Limburg) met het wonen in andere landelijke gebieden (verspreid over het land) met weinig veehouderijen (zie Figuur 3.1). Hierbij is gebruik gemaakt van gegevens uit de elektronische patiëntendossiers van huisartspraktijken. De resultaten over gezondheidseffecten in het IVG-onderzoek (2009-2011) zijn voornamelijk gebaseerd op dergelijke huisartsengegevens. Het IVG-onderzoek toonde onder andere aan dat longontstekingen en verergering van klachten bij astma- en COPD-patiënten (exacerbaties) meer voorkomen rondom geiten- en pluimveebedrijven. Het IVG-onderzoek vond plaats tijdens de piek van de Q-koortsepandemie en influenzapandemie, in 2009, waardoor resultaten mogelijk kunnen zijn beïnvloed. Om deze reden werd geadviseerd nader onderzoek uit te voeren naar het verband tussen longontsteking en de nabijheid van bedrijven met geiten en pluimvee in latere jaren. Naast meer specifieke informatie over het verband tussen longontsteking en de nabijheid van bedrijven met geiten en pluimvee, worden de analyses van de gezondheidseffecten op basis van huisartsenregistraties nu gepresenteerd over de jaren 2007-2013.

Ecologische analyses op niveau van de postcode worden eveneens uitgevoerd.

De volgende onderzoeksvragen worden beantwoord:

- In hoeverre verschilt de gezondheid voor bewoners van landelijke gebieden met veel veehouderijbedrijven met die van plattelandsbewoners met minder veehouderijen in hun woonomgeving?
- In hoeverre verschillen de gepresenteerde klachten en aandoeningen van patiënten met COPD en astma van bewoners van landelijke gebieden met veel veehouderijbedrijven met die van plattelandsbewoners met minder veehouderijen in hun woonomgeving?
- Kan worden bevestigd dat patiënten die lijden aan astma of COPD in de nabijheid van veehouderijen relatief vaker risico lopen op exacerbaties?

## 3.2 Opzet van het onderzoek

In het onderzoek is gebruik gemaakt van patiëntgegevens van huisartsenpraktijken in het VGO-gebied alsook van huisartsenpraktijken in referentiegebieden. Zevenentwintig VGO-huisartsenpraktijken bevonden zich in het oosten van Noord-Brabant en negen praktijkpraktijken in het noordwesten van Limburg. De 22 huisartsenpraktijken in de referentiegroep bevonden zich in de provincies Groningen (n=3), Overijssel (n=4), Gelderland (n=4), Utrecht (n=1), Noord-Holland (n=4), Zuid-Holland (n=3), Zeeland (n=1) en Noord-Brabant (n=2, buiten het VGO-gebied). Deze referentiepraktijken zijn gekozen uit het bestand van NIVEL Zorgregistraties, waarbij data verstrekt door Geografische Informatie Agrarische Bedrijven (GIAB, Alterra Wageningen UR) werden gebruikt om de dichtheid van veehouderijen vast te stellen. Zie Figuur 3.1 voor de verdeling over het land. Huisartsenpraktijken in het VGO-onderzoekgebied zijn vaker duo- en groepspraktijken vergeleken met de referentiepraktijken (Tabel B4 in de bijlage). De verdeling

van huisartsenpraktijken naar mate van stedelijkheid (zie omschrijving in Tabel B4) komen goed overeen.

Tabel 2.3 in hoofdstuk 2 toont de leeftijd- en geslachtsverdeling van de vaste patiëntpopulatie van de VGO- en referentiepraktijken gemiddeld over de jaren. In Tabel 3.1 is de leeftijd- en geslachtsverdeling van de vaste patiëntpopulatie van de VGO- en referentiepraktijken weergegeven per jaar. De leeftijd- en geslachtsverdeling komt vrij goed overeen. De leeftijd van de patiëntenpopulatie neemt toe in de tijd in zowel de VGO- als de referentiepopulatie.

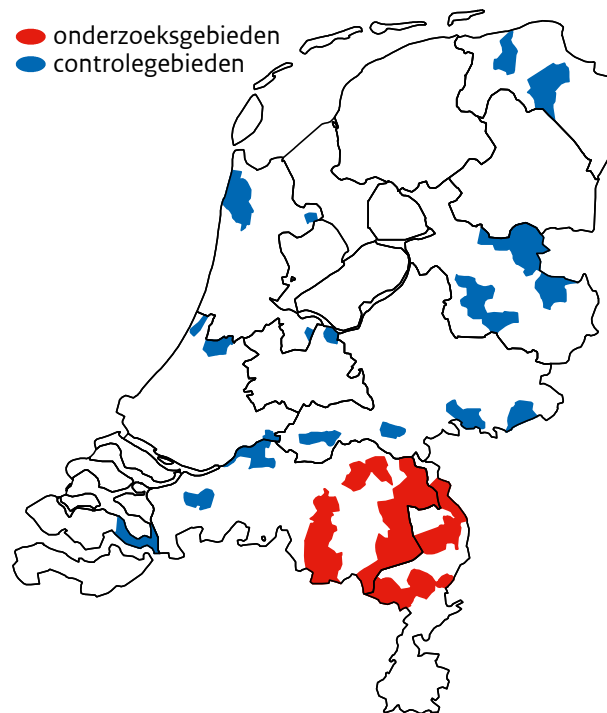
### 3.3 Resultaten meerjarige analyse huisartsgegevens

In de longitudinale studie over de jaren 2007-2013 werden met behulp van elektronische patiënten dossiers van huisartsen relevante symptomen en aandoeningen (luchtwegen, maag-darmkanaal, neurologisch, dermatologisch) in kaart gebracht. Hierbij wisselde de populatieomvang tussen 51.363–116.539 patiënten geregistreerd in 14-27 huisartspraktijken (Tabel B5 in bijlage). Gegevens werden gebruikt van praktijken in het VGO-gebied en praktijken in de rest van Nederland met een (veel) lagere dichtheid van intensieve veehouderij. Verschillende indicatoren voor blootstelling aan veehouderij werden, voor de overeenkomende periodes, geschat.

De controlepraktijken werden gekozen gebaseerd op het minder voorkomen van intensieve veehouderij, bij een gelijke mate van stedelijkheid (Tabel B4). Bijvoorbeeld: in 59% van de postcodegebieden waarin de huisartspraktijken in het studiegebied liggen (2013) was minstens één groot bedrijf met intensieve veehouderij gevestigd, tegen 5% in het controlegebied. Vooral veehouderij met kippen en varkens kwam in het studiegebied vaker voor.

Patiënten uit de controlepraktijken waren iets vaker vrouw en waren gemiddeld jonger (Tabel 3.1).

**Figuur 3.1** De onderzoeksgebieden van het project veehouderij en gezondheid omwonenden.



In Tabel 3.2 wordt de gemiddelde prevalentie gepresenteerd over de jaren 2007-2013 (voor chronische aandoeningen 2008-2013) per 1.000 huisartspatiënten voor symptomen en aandoeningen waarbij, voortbordurend op de bevindingen van de eerdere IVG-studie (2011) wordt aangenomen dat er een mogelijke associatie is met de nabijheid van intensieve veehouderij.

In het studiegebied werden relatief meer infecties van de lagere luchtwegen gezien (o.a. longontsteking, pleuritis) en minder van de bovenste luchtwegen (o.a. acute hoge luchtweginfectie, acute bronchitis, sinusitis) en van symptomen van de luchtwegen (hoesten,

**Tabel 3.1** Patiënt karakteristieken van de populaties in studie- en controlegebied, 2007-2013.

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Studiegebied</i>							
Geslacht (% vrouw)	49,6	49,3*	46,1	47,3	49	49,3	49,4
Leeftijd (gem. (SD))	39,5 (22,2)*	40,2 (22,5)*	40,5 (22,5)*	40,8 (22,8)*	41,2 (22,8)*	41,7 (22,8)*	42,0 (22,9)*
<i>Controlegebied</i>							
Geslacht (% vrouw)	49,9	50	49,9	49,9	49,9	49,8	49,7
Leeftijd (gem. (SD))	39,1 (22,7)	39,3 (22,8)	39,8 (22,9)	40,1 (23,0)	40,5 (22,9)	41,1 (23,0)	41,4 (23,2)

\* Significante verschillen  $p < 0.01$  tussen studie- en controlepopulatie

**Tabel 3.2** Gemiddelde prevalentie van gezondheidsproblemen per 1.000 patiënten in VGO-gebied en referentiegebieden, 2007-2013.\*

	VGO-gebied	Referentiegebieden
Infecties lagere luchtwegen	19,7	14,6
Infecties hogere luchtwegen	115,5	134,8
Symptomen van de luchtwegen	75,3	83,3
Astma	49,8	53,3
Bronchiëctasieën/Chronische bronchitis**	9,2	5,3
Emfyseem/COPD**	42,6	47,1
Longontsteking	16,3	11,9
Allergische rhinitis	50,6	56,1
Constitutioneel eczeem	36,8	31,5
Vertigo syndromen	19,3	15,4
Vertigo/duizeligheid	14,6	15,3
Gastro-intestinale infectie	13,2	13,3
Colitis ulcerosa/M. Crohn**	4,9	4

\* voor chronische aandoeningen gemiddelde prevalentie 2008-2013

\*\* prevalentie per 1.000 voor patiënten 40 jaar en ouder

benauwd, piepende ademhaling). Astma en COPD hebben een lagere gemiddelde prevalentie. Voor deze studie werd onderscheid gemaakt tussen de ICPC-code R95 (COPD/Emfyseem) en R91 (Chronische bronchitis en Bronchiëctasieën), terwijl die in andere analyses in de VGO-studie worden samengenomen als 'COPD'. In het studiegebied zijn de prevalenties eveneens hoger voor constitutioneel eczeem (statistisch significant voor kinderen 0-4 jaar), vertigo syndromen (de aandoening en niet de klacht duizeligheid) en de aandoeningen colitis ulcerosa, chronische enteritis en ziekte van Crohn.

In Figuur 3.2 worden de verschillen in prevalenties per 1.000 ingeschreven patiënten van symptomen en aandoeningen uitgesplitst voor de jaren 2007-2013 (voor chronische aandoeningen 2008-2013) weergegeven. Hierbij is wederom het studiegebied afgezet tegen het controlegebied.

Infecties van de lagere luchtwegen en longontsteking komen in het studiegebied in alle jaren vaker voor dan in het controlegebied. Voor longontsteking geldt dat in de jaren 2010-2011-2012 het verschil echter niet meer statistisch significant was, mogelijk gedeeltelijk samenhangend met de Q-koortsepidemie in het studiegebied (20062009). In 2013 werd echter wel weer een significant verschil gevonden en ook lage luchtweginfecties laten behalve in 2011 alle jaren een significant verschil zien. Voor infecties van de bovenste luchtwegen, symptomen van de

luchtwegen, astma en allergische rhinitis geldt dat ze vaker voorkomen in het controlegebied. Hier lijkt sprake te zijn van een beschermend effect in het VGO-gebied.

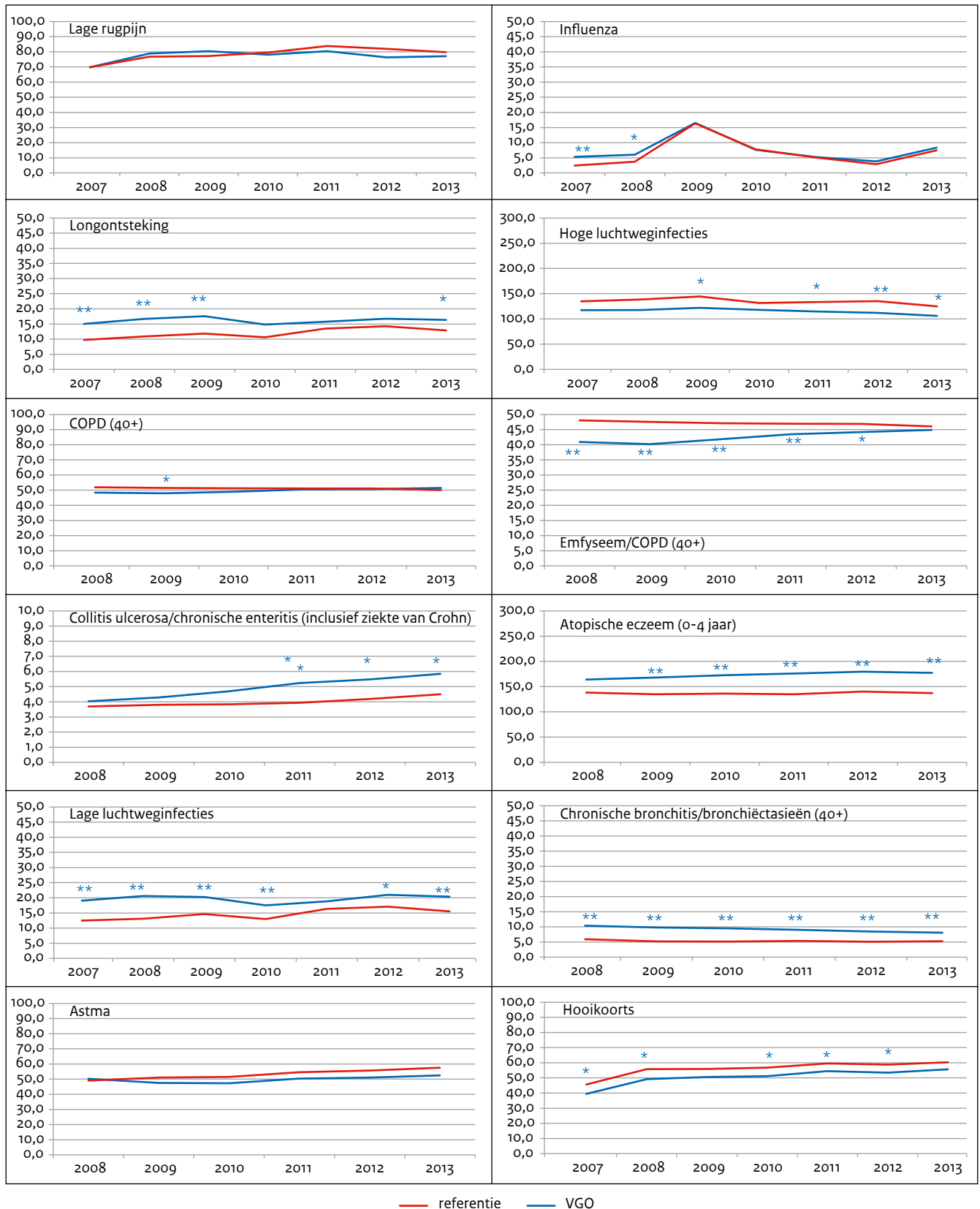
Voor emfyseem/COPD zien we door de jaren heen een daling van het verschil tussen de beide gebieden: vanaf 2012 niet meer statistisch significant. Bronchiëctasieën/chronische bronchitis komt beduidend vaker voor in het studiegebied, maar de aantallen zijn hier relatief klein.

Er zijn veel analyses uitgevoerd, waarbij gezondheidsuitkomsten worden afgezet tegen associaties voor het wonen in de nabijheid van intensieve veehouderij. Hierbij gaat het om de uitstoot van fijnstof binnen een afstand van 500 meter, één of meer stallen binnen 500 meter, aantal stallen binnen 500 meter, type dier binnen 500 meter, afstand tot het meest nabije veehouderijbedrijf (inclusief type dier) en om ecologische analyses met behulp van de postcode van de woning. Uit de analyses binnen het VGO-gebied is duidelijk dat er diverse gezondheidsuitkomsten zijn die minder voorkomen in het gebied en die ook op die manier gerelateerd blijken met veehouderij-gerelateerde kenmerken, bijvoorbeeld hoe dichterbij een veehouderij, hoe minder de aandoening voorkomt. Deze relaties zijn, in meer of mindere mate, te zien voor emfyseem/COPD, respiratoire symptomen, astma en hooikoorts. Verder worden er weinig verschillen gevonden, slechts een beperkt aantal positieve verbanden en enkele negatieve, ofwel beschermende verbanden. Bij de eerdere IVG-studie (2011) werden op het niveau van de postcodegebieden associaties gevonden tussen longontsteking en veehouderijbedrijven met geiten. Hierbij ging het om zogenaamde megastallen met meer dan 1.500 geiten per bedrijf, waarvan er in het oosten van Noord-Brabant op dat moment zes (in het IVG-gebied) lagen. In het VGO-onderzoek is ervoor gekozen om te analyseren voor alle veehouderijbedrijven en is de analyse zoals in IVG niet herhaald. Op basis van de huisartsengegevens van 2010-2013 en woonafstand tot het dichtstbijzijnde geitenbedrijf wordt geen relatie gevonden tussen het wonen in de buurt van geitenbedrijven en longontsteking.

De resultaten van deze analyses zijn beschikbaar gemaakt via [www.rivm.nl/vgo](http://www.rivm.nl/vgo) in de Tabel 'Huisartsengegevens en veegrelateerde kenmerken in VGO-gebied'. De analyse op postcodeniveau, waar geen enkele significante associatie voor alle jaren voorkwam, is niet in deze tabel opgenomen.

In de Figuur 3.2 wordt niet alleen aandacht besteed aan problemen van de luchtwegen, maar tevens aan enige andere aandoeningen waarvan in de IVG-studie een hogere prevalentie in het VGO-gebied werd gepresenteerd. Constitutioneel eczeem komt weliswaar vaker

**Figuur 3.2** Prevalentie van mogelijk aan veehouderij gerelateerde gezondheidsproblemen per 1.000 patiënten in studie- en controlegebied, 2007-2013 (chronische aandoeningen 2008-2013).

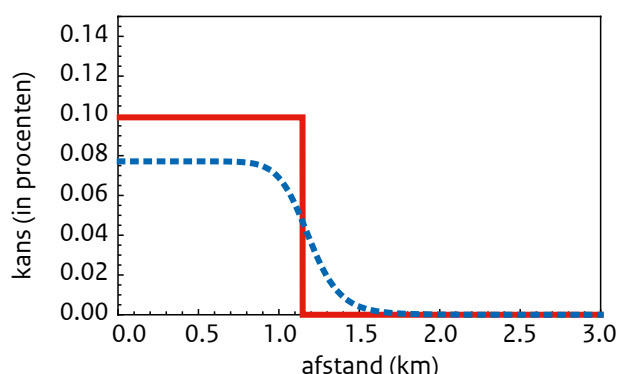


voor in het studiegebied, maar in geen enkel jaar statistisch significant. Net zoals in het IVG-onderzoek komt dit type eczeem echter wel significant vaker voor bij jonge kinderen. Vertigo syndromen (orthostatische duizeligheid, ziekte van Ménière, benigne paroxismale positieduizeligheid) komt eveneens vaker voor in het VGO-gebied. Een duidelijke verklaring voor dit fenomeen ontbreekt. Voor gastro-intestinale infecties wordt geen verschil gevonden tussen de gebieden, terwijl dit in de IVG-studie significant minder vaak voorkwam in het VGO-gebied. De aandoeningen colitis ulcerosa, chronische enteritis en ziekte van Crohn (binnen de ICPC éénzelfde code) laten een trend zien van vaker voorkomen in het studiegebied, wat ook al gold in de IVG-studie.

### 3.3.1 Pneumonie in huisartspraktijk en aanwezigheid van pluimvee in de omgeving

Zoals in Figuur 3.2 is aangegeven bestaat sinds 2007 al een verschil in voorkomen van pneumonie tussen VGO-gebied en controle rurale gebieden met minder intensieve veehouderij. Om de relatie met veehouderij binnen het VGO-gebied te onderzoeken zijn zogenaamde kernel-analyses uitgevoerd, een statistische techniek waarmee het effect van meerdere bronnen op de gezondheid kan worden onderzocht. Voor de gegevens 2007-2009, die eerder in het IVG-onderzoek zijn gerapporteerd zijn kernel-berekeningen uitgevoerd. Voor pneumonie werd een duidelijke associatie gevonden met de aanwezigheid van pluimvee (zie Figuur 3.3).

**Figuur 3.3** Extra kans op een pneumoniediagnose door de huisarts in relatie tot afstand van een pluimveebedrijf.



*Spatieële kernel berekend op basis van huisartsgegevens voor 2009 in het IVG-gebied voor de diagnose pneumonie in relatie tot afstand van een pluimveebedrijf (rood: best-fit model, blauw gestipt: meest gelijkmatig verlopend risico-model dat de data nog kan fitten)*

Vergelijkbare analyses zijn uitgevoerd voor de daaropvolgende jaren (2010-2013), een periode waarin geen pneumonie meer waarschijnlijk was in relatie met het

voorkomen van Q-koorts. Voor deze jaren wordt opnieuw een significant verhoogd risico gevonden met een afstand van pluimveebedrijven tot ongeveer 1 kilometer.

Hieronder volgen een drietal paragrafen waarbij verdiepende analyses zijn uitgevoerd: 1) co-morbiditeit bij COPD-patiënten, 2) exacerbaties bij astma- en COPD-patiënten en 3) inflammatoire aandoeningen van de darm. Met uitzondering van de tweede paragraaf gaat het hierbij steeds om verificatie van bevindingen in de eerdere IVG-studie (Heederik en IJzermans, 2011).

### 3.4 Relatie tussen blootstelling en co-morbiditeit/concurrent symptomen/infecties bij COPD-patiënten

Het doel van dit onderdeel van de studie was om meer inzicht te verschaffen in de mogelijke relatie tussen co-morbiditeit en concurrent symptomen bij mensen met COPD in het VGO-gebied. Onder co-morbiditeit wordt daarbij verstaan 'het voorkomen van andere symptomen/aandoeningen die (klinisch) niet gerelateerd zijn aan de onderzochte aandoening' (bijvoorbeeld COPD en diabetes). Onder concurrent wordt verstaan gelijktijdig optredende symptomen/aandoeningen die klinisch wel gerelateerd zijn (COPD en longontsteking). In deze studie werden de volgende onderzoeksvragen gesteld: 1) Wat is de belangrijkste co-morbiditeit en bijhorende (concurrent) symptomen bij mensen met COPD die in de nabijheid van veehouderijen wonen? 2) Wat is de relatie tussen verscheidene mogelijke associaties tussen het wonen in de nabijheid van intensieve veehouderij en co-morbiditeit en concurrent symptomen bij patiënten met COPD?

Een cross-sectioneel onderzoek werd uitgevoerd waarin verscheidene objectieve (op basis van geografisch informatiesysteem) maten voor een associatie gekoppeld werden aan data uit elektronische patiëntendossiers (EPD's) van 23 huisartsenpraktijken in de nabijheid van veehouderijen. Blootstellingsschattingen en EPD-gegevens zijn uit het jaar 2012 geselecteerd. Deelnemers waren 1.828 geregistreerde patiënten met COPD van 40 jaar of ouder. Mogelijke co-morbiditeit en concurrent symptomen zijn a-priori bepaald op basis van een literatuurscreening. Vanwege de hiërarchische structuur van de data zijn multilevel regressieanalyses uitgevoerd waarbij werd gecontroleerd voor de invloed van demografische kenmerken zoals leeftijd en geslacht.

Ten minste één van de onderzochte co-morbide aandoeningen was aanwezig bij 69% van patiënten met COPD; 49% van de patiënten had ten minste één concurrent symptoom en/of infectie (Tabel B6 in de bijlage). Geen overtuigend bewijs is gevonden dat

nabijheid van veehouderij geassocieerd is met chronische aandoeningen. Consistente associaties zijn gevonden tussen verschillende blootstellingsschattingen en concurrent symptomen: geheugen- en/of concentratieproblemen (voor blootstelling aan ammoniak in een buffer van zowel 500 als 1.000 meter), duizeligheid (nertsen in een buffer van zowel 500 als 1.000 meter), slaapproblemen (rundvee in een buffer van 1.000 meter), allergische rhinitis (ammoniak in buffer van 500 en van 1.000 meter en varkens in een buffer van 500 meter) en pneumonie (alle typen bedrijven, dieren binnen 500m en bedrijven binnen 500 meter).

### 3.5 De relatie tussen exacerbaties van COPD en astma en het wonen in de omgeving van intensieve veehouderij

Het wonen in een omgeving met veel bedrijven van intensieve veehouderij wordt geassocieerd met gezondheidsproblemen van met name de luchtwegen. Omdat mensen die lijden aan chronische aandoeningen van de longen, zoals astma en COPD, al een slechtere longfunctie hebben zouden zij een relatief hoog risico hebben op complicaties van hun aandoening (exacerbaties).

Het doel van de deelstudie was om de associatie tussen het wonen in een omgeving met intensieve veehouderij en exacerbaties van astma en COPD nader te analyseren. Deze vraagstelling is onderzocht aan de hand van 15 huisartsenpraktijken in zowel VGO-gebied als in de referentiegebieden.

Er werden 2.546 mensen met astma en 899 met COPD in de studie geïnccludeerd uit het VGO-gebied en 2.310 met astma en 933 met COPD uit het controlegebied.

Het optreden van exacerbaties werd afgeleid uit farmacotherapeutische gegevens uit de jaren 2006-2012, zoals geregistreerd in de prescriptiedata van de EPD's. Gegevens over blootstelling werden verkregen door de data uit het VGO-gebied te vergelijken met die uit de controlepraktijken en door schattingen van de individuele blootstelling door gebruik te maken van GIS data.

Exacerbaties van COPD kwamen in het VGO-gebied vaker voor (IRR 1,28; 95% BI 1,06-1,55) dan in de controlepraktijken en minder vaak van astma (IRR 0,87; 95% BI 0,72-1,05). Individuele blootstellingsschattingen waren echter in het algemeen niet geassocieerd met exacerbaties. Naar type dier werd gevonden dat patiënten met COPD vaker exacerbaties hadden als zij minder dan 500 meter van een middelgroot bedrijf met kippen (tot 12.500 dieren) woonden (IRR 1,36; 95% BI 1,03-1,79).

### 3.6 Inflammatoire aandoeningen van de darm

Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn zijn chronische ontstekingsziekten van het maag-darmkanaal. Gezamenlijk staan deze ziekte bekend als inflammatoire darmziekten ('inflammatory bowel diseases', IBD). Klinisch manifesteert colitis ulcerosa zich vaak met buikkrampen en diarree geassocieerd met bloed, terwijl de ziekte van Crohn zich manifesteert met buikkrampen en obstipatie. Naast een genetische aanleg en de invloed van leefstijl, zoals het rookgedrag, spelen omgevingsfactoren, zoals het oplopen van infecties, waarschijnlijk ook een rol. In het IVG-onderzoek is een verhoogde prevalentie van IBD gevonden in gebieden met intensieve veehouderij, in vergelijking met omwonenden in een gebied met veel minder veehouderijen. Dit werd, als trend, bevestigd in het huidige onderzoek, zij het niet statistisch significant. Om deze relatie nader te onderzoeken, werd een deelstudie uitgevoerd met als hypothese dat blootstelling aan intensieve veehouderij, als omgevingsfactor, bijdraagt aan de ontwikkeling van IBD. Patiënten met IBD, zogenaamde 'cases', werden vergeleken met patiënten met lage rugpijn, 'controles'. De laatste groep werd gekozen omdat er geen bekende relatie is tussen het hebben van lage rugpijn en het krijgen van IBD, dan wel tussen lage rugpijn en blootstelling aan intensieve veehouderij (zie Figuur 3.2).

Voor elke patiënt werd in de medische dossiers drie jaar terug gekeken plus het rapportagejaar. In totaal werden 141 patiënten met IBD en 6.127 patiënten met lage rugpijn geselecteerd in het gebied met een hoge dichtheid van veehouderijen. In de gebieden met minder intensieve veehouderij werden 109 patiënten met IBD en 4.342 patiënten met lage rugpijn geselecteerd.

Binnen het gebied met een hoge dichtheid van veehouderijen werd geen associatie gevonden tussen de afstand tot de dichtstbijzijnde veehouderij, het aantal veehouderijbedrijven binnen 500 meter van de woning en de ontwikkeling van IBD. Daarentegen hadden omwonenden met infecties (van de luchtwegen en het maag-darmkanaal, voorafgaand aan de eerste diagnose IBD) die binnen 500 meter van één of meerdere veehouderijen met pluimvee woonden wel een ruim driemaal verhoogd risico op het krijgen van IBD in vergelijking met omwonenden die geen infecties hadden of die niet dichtbij veehouderijen met pluimvee woonden (OR 3,3; 95% BI 1,10-9,90). De associatie tussen nertsbedrijven in de nabijheid en het voorkomen van IBD was sterk: hoe kleiner de afstand, hoe hoger de prevalentie van IBD (OR 0,80; 95% BI 0,73-0,87\*).

\* Afstand tot een nertsbedrijf werd als een continue variabele gebruikt (van kleinste waarde naar hoogste), waardoor het risico/de OR negatief lijkt te zijn.

Er wordt geconcludeerd dat er associaties zijn tussen veehouderijen met pluimvee en nertsen en de ontwikkeling van colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn in omwonenden met infecties. Op dit moment is er geen plausible verklaring voor deze consistente bevindingen.

### 3.7 Conclusies

De bevindingen van de IVG-studie uit 2011 over de periode 2006-2009 worden grotendeels bevestigd in de VGO-studie die de periode 2007-2013 omvatte. De resultaten van de meerjarige studie zijn daarmee robuust en consistent, vooral op het niveau van de totale VGO-populatie, als wordt vergeleken met patiënten van huisartspraktijken elders in het land.

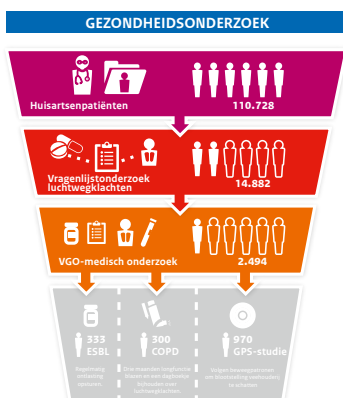
- Pneumonie en andere lage luchtweginfecties komen over alle onderzochte jaren vaker voor, weliswaar niet in alle jaren statistisch significant. De aandoeningen komen vaker voor bij patiënten met COPD, zowel als concurrente aandoening als onderdeel van een exacerbatie. Daarbij wordt op individueel niveau geen relatie gevonden met veehouderij-gerelateerde variabelen als fijnstof, afstand tot dichtstbijzijnde veehouderij of type dier. Echter, met behulp van de kernel-analyse wordt een associatie gevonden tussen pneumonie en een afstand met pluimveebedrijven tot circa 1.000 meter.
- Waar in de IVG-studie COPD vaker voorkwam in gebieden met minder tot geen intensieve veehouderij is er vanaf 2012 geen verschil meer met het VGO-gebied. De prevalentie van COPD is derhalve over de jaren toegenomen in het VGO-gebied. Een grotere kans op het krijgen van exacerbaties voor patiënten met COPD die in de nabijheid van veehouderij wonen wordt bevestigd. Ook voor COPD geldt dat er op individueel niveau geen significante associaties voor alle jaren worden gevonden (uitstoot van fijnstof binnen een afstand van 500 meter, één of meer stallen binnen 500 meter, aantal stallen binnen 500 meter, type dier binnen 500 meter, afstand tot het meest nabije veehouderijbedrijf (inclusief type dier) en om ecologische analyses met behulp van de postcode van de woning).
- Diverse aandoeningen en symptomen van de luchtwegen (infecties van de hogere luchtwegen, zoals acute hoge-luchtweginfectie, acute bronchitis, sinusitis, symptomen van de luchtwegen, zoals hoesten, benauwd, piepende ademhaling en astma) komen in het VGO-gebied minder vaak voor dan elders.
- Het vaker voorkomen in het VGO-gebied van constitutioneel eczeem bij jonge kinderen, Vertigo-syndroom en inflammatoire darmziekten (colitis ulcerosa en ziekte van Crohn), een resultaat van de IVG-studie, werd bevestigd voor de langere periode van deze VGO-studie. Voor de darmziekten lijken er, buiten een associatie met de nabijheid van nertsenbedrijven, geen duidelijke veehouderij-gerelateerde associaties te zijn.





# 4 Effecten van veehouderij op het ademhalingsorgaan

## 4.1 Inleiding



Er bestonden meerdere redenen om nader onderzoek uit te voeren gericht op respiratoire effecten van blootstelling aan agentia afkomstig uit de veehouderij binnen het VGO-onderzoek.

De IVG-studie liet zien dat er aanwijzingen bestonden voor een verhoogd risico op respiratoire effecten (Smit et al., 2012; Van Dijk et al., 2016; Heederik en IJzermans, 2011; Smit et al., 2014).

- **Meer pneumonie:** Er werd een duidelijk verhoogd risico gevonden op pneumonie rond geitenbedrijven en een licht verhoogd risico op pneumonie rond pluimveebedrijven.
- **Minder astma en COPD:** In veehouderijgebied werd minder astma en COPD gevonden dan in gebieden met minder veehouderij. Ook nam het risico op astma en allergie af op kortere afstand van veehouderijen. Wel werd er een verhoogd risico op astma rond nertsbedrijven gevonden.

- **Meer klachten bij mensen met astma en COPD:** Infecties van de bovenste luchtwegen en luchtwegklachten leken meer voor te komen bij mensen met COPD en astma die woonden in landelijke gebieden met veel intensieve veehouderij in vergelijking met landelijke gebieden zonder deze veehouderij.

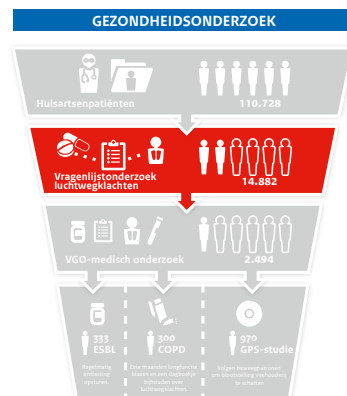
In de internationale literatuur worden verschillende dwarsdoorsnedestudies beschreven gericht op onderzoek naar de relatie tussen veehouderij en astma, allergie, luchtwegklachten en longfunctie (Schulze et al., 2011; Radon et al., 2007; Elliott et al., 2004; Mirabelli et al., 2006; Hoopmann et al., 2006; Pavilonis et al., 2013). Sinds de afronding van de IVG-studie is ook een aantal nieuwe studies gepubliceerd, die hier alleen kort worden aangestipt. De belangrijkste studie, gezien de vergelijkbaarheid met de Nederlandse situatie, is ongetwijfeld die van Radon et al. (2007) die is uitgevoerd in een sterk met Nederland vergelijkbaar gebied in Nedersaksen. Deze dwarsdoorsnedestudie laat een effect van intensieve veehouderij zien op de longfunctie. Personen met meer veehouderijen in een straal van 500 meter rond de woning hebben een verminderde longfunctie dan omwonenden zonder of met minder veehouderijen op deze afstand van de woning. Onduidelijk is wat het onderliggende mechanisme is van deze verlaging in longfunctie. Parallel aan deze studie is in hetzelfde gebied ook een groot epidemiologisch onderzoek uitgevoerd onder kinderen en bleken vooral atopische kinderen, dat wil zeggen kinderen met een immunologische reactie tegen een panel van algemeen voorkomende allergenen (huisstofmijt, grassen, kat, hond) meer klachten gerelateerd aan endotoxineblootstelling te hebben (Hoopmann et al., 2006). In een studie uitgevoerd in de Verenigde Staten bleken 565 kinderen met een hogere blootstelling aan varkenshouderijen, berekend op basis van afstand en grootte van de bedrijven,

meer astmatische klachten en een hoger geneesmiddelen-gebruik te hebben (Pavilonis et al., 2013). Naast de dwarsdoorsnedestudies zijn drie longitudinale panelstudies uitgevoerd, waarbij acute effecten op longfunctie en luchtwegklachten samenhangen met veehouderij-gerelateerde luchtverontreiniging. Een studie uit de Verenigde Staten wijst op acute respiratoire effecten van endotoxi-neblootstelling door de veehouderij onder volwassenen (Schinasi et al., 2011). Een andere studie uitgevoerd in de Verenigde Staten wijst op acute effecten op de luchtwegen bij astmatische kinderen die samenhangen met blootstelling aan PM<sub>2.5</sub> in een ruraal gebied met veehouderijen. (Loftus et al., 2015a) In dezelfde panelstudie werd een verminderde longfunctie gevonden in relatie tot ammoniak afkomstig van veehouderijen. (Loftus et al., 2015b).

De aanwijzingen voor respiratoire gezondheidseffecten in de IVG-studie en in buitenlandse dwarsdoorsnede- en panelstudies hebben geleid tot het respiratoire deel van de VGO-studie. Het IVG-onderzoek heeft aanwijzingen opgeleverd dat astma en allergie in mindere mate voorkomen rond veehouderijen. Op basis van de beschikbare huisartsengegevens was het niet mogelijk dit verder te onderzoeken. Daarom is in het VGO-onderzoek nadruk gelegd op serologisch onderzoek naar sensibilisatie tegen algemeen voorkomende allergenen. De VGO-studie is er daarnaast op gericht om te onderzoeken of de effecten op het ademhalingsorgaan, zoals die in buitenlandse studies zijn gerapporteerd, ook in Nederlandse populaties omwonenden van veehouderijen kan worden waargenomen. Daartoe zijn longfunctiemetingen uitgevoerd en is op gestandaardiseerde wijze informatie verzameld over het voorkomen van respiratoire symptomen. Met deze gegevens is het mogelijk associaties te onderzoeken tussen veehouderij-gerelateerde blootstelling en respiratoire symptomen, longfunctie en sensibilisatie, die samenhangen met (allergisch) astma en COPD. Daarnaast is opnieuw naar het pneumonierisico gekeken op basis van de huisartsengegevens en zelfgerapporteerde gezondheidsinformatie.

Voor de verschillende gezondheidseindpunten astma, allergie en COPD zijn analyses uitgevoerd op basis van gegevens uit elektronische patiëntendossiers van huisartsen in het VGO-gebied (n=110.728), gegevens afkomstig van vragenlijstonderzoek luchtwegklachten onder volwassen patiënten van huisartsen uit het VGO-gebied (n=14.882) en gezondheidsmetingen van een selectie van de deelnemers uit de tweede gegevensbron: het VGO-medisch onderzoek (n=2.494). De resultaten van de huisartsengegevens zijn in hoofdstuk 3 gerapporteerd. Hieronder volgen de resultaten uit de 'korte' vragenlijst en uit het VGO-medisch onderzoek ('lange' vragenlijst, longfunctiemetingen, serologie).

## 4.2 Resultaten vragenlijstonderzoek luchtwegklachten

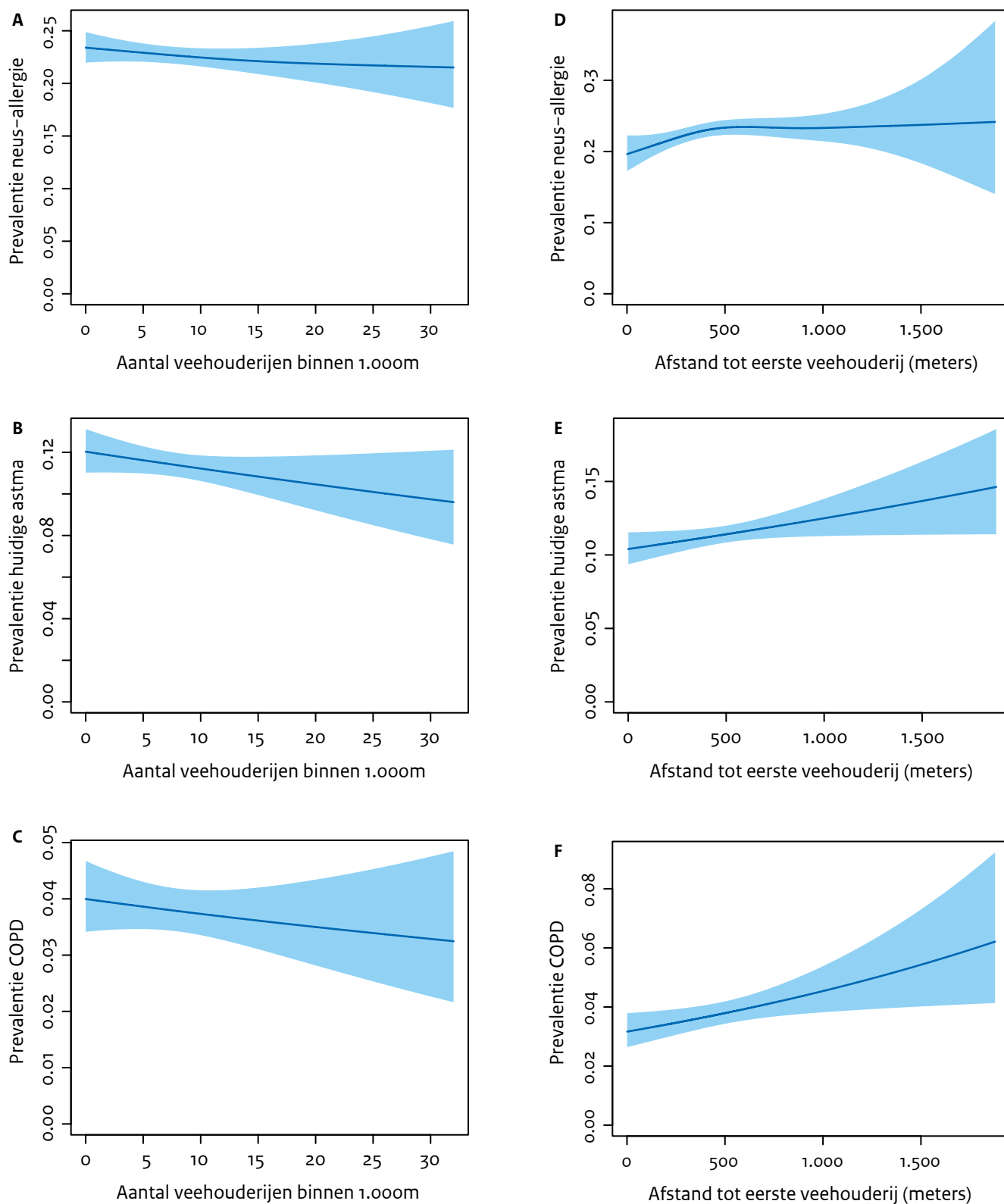


### 4.2.1 Prevalentie astma, COPD en neusallergieën

Verschillende indicatoren voor de aanwezigheid van veehouderijen lieten eerder een omgekeerd verband zien met astma, COPD en neusallergieën op basis van de huisartsendossiers (Smit et al., 2014). Deze aandoeningen komen dus minder vaak voor in de nabijheid van veehouderijen. Dezelfde gezondheidseffecten zijn onderzocht aan de hand van de korte ECRHS-vragenlijst die is ingevuld door 14.882 omwonenden (zie paragraaf 2.5.2). Met de vragenlijst is vastgesteld of bij een deelnemer ooit een neusallergie inclusief hooikoorts is geconstateerd, of dat een chronische obstructieve longaandoening (COPD) of emfyseem is geconstateerd. Huidig astma is gedefinieerd als een positief antwoord op minstens één van de volgende vragen: of een deelnemer in de afgelopen twaalf maanden een astma-aanval heeft gehad, of dat de deelnemer in de afgelopen twaalf maanden wakker is geworden door een aanval van kortademigheid, of dat een deelnemer astmamedicatie gebruikt. Analyses laten zien dat allergie, astma en COPD minder vaak voorkomen bij deelnemers die dicht bij veehouderijbedrijven wonen (Figuur 4.1, a t/m c). Ook neemt het voorkomen van allergie, astma en COPD af met een toenemende dichtheid aan veehouderijbedrijven (Figuur 4.1, d t/m f). In deze analyses is gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en rookgewoonten. De prevalentie van respiratoire symptomen op basis van de korte vragenlijst is hieronder weergegeven (Tabel 4.1).

Deelnemers die heel dicht bij een veehouderij wonen (< 290 meter; eerste kwartiel) hadden significant minder vaak astma, COPD of neusallergieën, zoals eerder al gepubliceerd (Borlee et al., 2015). Vergelijkbare negatieve verbanden werden gevonden voor de aanwezigheid van bedrijven met specifieke dieren binnen 500 en 1.000 meter vanaf het woonadres. De meeste sterk met astma en COPD geassocieerde respiratoire klachten (hoesten, slijm opgeven e.d.) en medicijngebruik lieten dezelfde associaties zien, soms statistisch significant.

**Figuur 4.1 a-f** Relaties tussen aantal veehouderijbedrijven en afstand van dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf en het voorkomen van allergie, astma en COPD volgens de korte vragenlijst (p-waarde van de splines is van links naar rechts respectievelijk 0,08 en 0,03 (bovenste rij), 0,02 en 0,28 (middelste rij), 0,09 en 0,40 (onderste rij)) gecorrigeerd voor leeftijd, rookgewoonte en geslacht. Met name de associaties met aantallen veehouderijen rond de woning laten statistisch significante associaties zien.

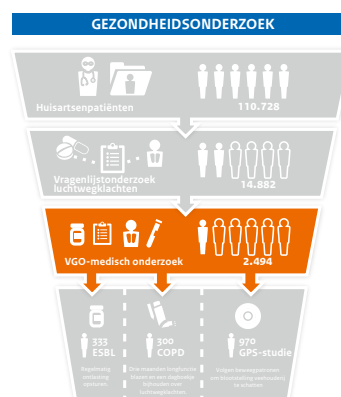


**Tabel 4.1** Prevalentie respiratoire symptomen in de korte vragenlijst. Alleen respondenten zijn meegenomen die niet woonden of werkten op een boerderij en die langer dan één jaar in de huidige woning wonen op het moment van afname van de vragenlijst (n=12.117).

Prevalentie respiratoire symptomen	n	%
Heeft u in de afgelopen 12 maanden wel eens last gehad van piepen op de borst?	1.650	13,6
Was u kortademig tijdens dit piepen op de borst?	1.143	9,4
Heeft u dit piepen op de borst wel een gehad wanneer u niet verkouden was?	1.001	8,3
Bent u in de afgelopen 12 maanden wel eens wakker geworden met een gevoel van beklemming op de borst?	1.183	9,8
Bent u in de afgelopen 12 maanden wel eens wakker geworden door een aanval van kortademigheid?	816	6,7
Bent u in de afgelopen 12 maanden wel eens wakker geworden door een hoestbui?	3.364	27,8
Heeft u in de afgelopen 12 maanden een astma-aanval gehad?	264	2,2
Gebruikt u momenteel geneesmiddelen (bijv. inhalatoren, aerosols, tabletten) tegen astma?	785	6,5
Heeft u enige vorm van neusallergie, inclusief 'hooikoorts'?	2.778	22,9
Heeft u de afgelopen 12 maanden wel eens overdag in rust een aanval van kortademigheid gehad?	907	7,5
Heeft u de afgelopen 12 maanden wel eens overdag na inspanning een aanval van kortademigheid gehad?	2.353	19,4
Heeft u ooit astma gehad?	866	7,1
Hoest u vrijwel dagelijks, wel drie maanden per jaar?	1.706	14,1
Geeft u vrijwel dagelijks slijm op, wel drie maanden per jaar?	1.449	12,0
Heeft een arts u ooit verteld dat u een chronische obstructieve longaandoening (COPD) of emfyseem heeft?	553	4,6
Heeft u in de afgelopen 12 maanden regelmatig (vrijwel dagelijks) budesonide, fluticason, beclomethason, ciclesonide of een andere corticosteroïd inhaler gebruikt?	706	5,8
Huidige astma*	1.365	11,3

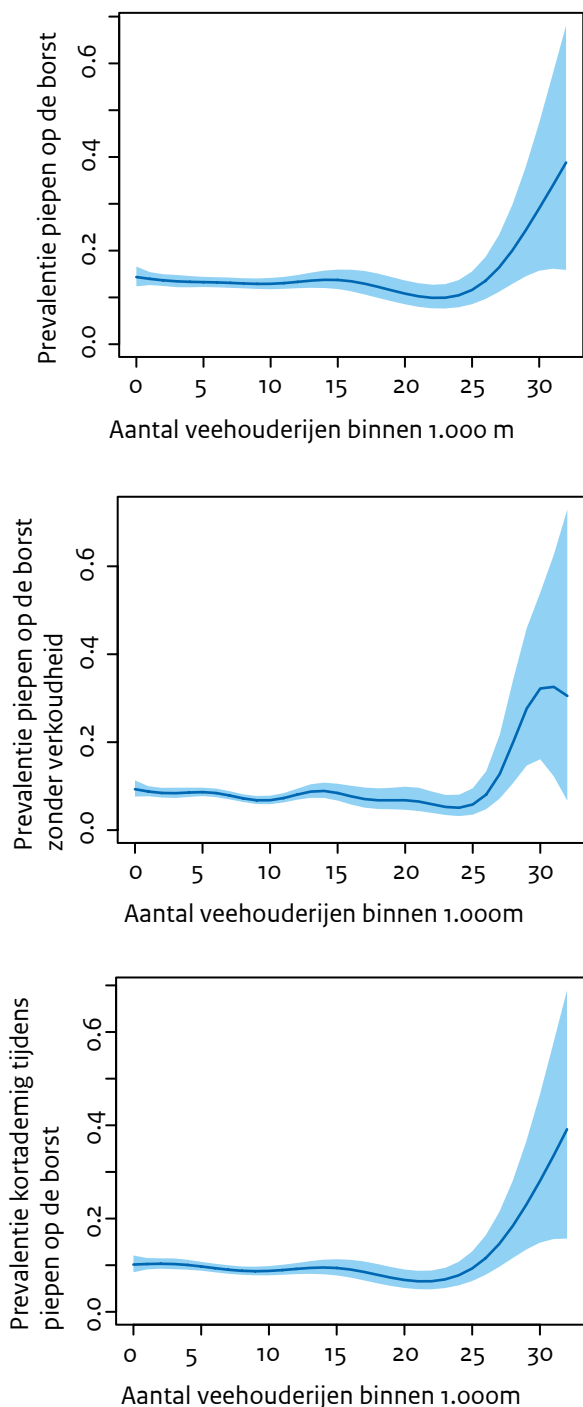
\* Huidig astma is gedefinieerd als een positief antwoord op minsten één van de volgende vragen:  
 - Heeft u in de afgelopen 12 maanden een astma-aanval gehad?  
 - Bent u in de afgelopen 12 maanden wel eens wakker geworden door een aanval van kortademigheid?  
 - Gebruikt u momenteel geneesmiddelen (bijv. inhalatoren, aerosolen, tabletten) tegen astma?

Opvallend is dat een aantal astmatische klachten (kortademig tijdens piepen op de borst, piepen op de borst zonder verkoudheid) significant meer voorkomen op locaties met zeer veel bedrijven rond de woning (Figuur 4.2b-c). De klacht 'piepen op de borst' laat dezelfde trend zien, maar is niet significant verhoogd (Figuur 4.2a). Dus, bepaalde astmagerelateerde klachten worden meer gezien in aanwezigheid van veel veehouderijbedrijven, terwijl de prevalentie van astma op die locaties duidelijk lager is. De toename in de prevalentie voor deze klachten is waarneembaar vanaf 2025 bedrijven in een straal van 1.000 meter. Het aantal mensen dat met twintig of meer bedrijven in een straal van 1.000 meter woont is echter relatief laag, namelijk 4,9% van de populatie (592/12.117 deelnemers vragenlijstonderzoek in deze analyse). Er worden geen duidelijke verbanden gevonden tussen deze klachten en specifieke veehouderijtypen. Dit wijst op effecten van grote aantallen veehouderijen samen (cumulatieve effecten), ongeacht het type veehouderij, mogelijk door blootstelling aan agentia zoals fijnstof en endotoxine die door alle typen veehouderij worden geëmitteerd. Er werden geen duidelijke associaties gevonden tussen deze (piepen op de borst) klachten en afstand tot de dichtstbijzijnde veehouderij van de woning.

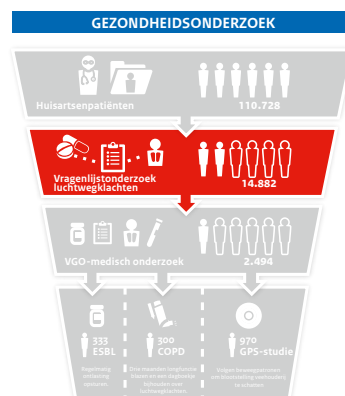


Opvallend is het in verhoogde mate voorkomen van deze klachten bij hoge veehouderij-dichtheden. Als deze associaties worden onderzocht in de groep deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek (circa 2.500 personen), worden vergelijkbare verbanden gevonden als hierboven getoond, maar deze relaties zijn niet statistisch significant door de beperktere omvang van de populatie en het geringe aantal hoog-blootgestelden (circa 5%) van de deelnemers aan het medisch onderzoek resulterend in een groep van ongeveer 125 personen.

**Figuur 4.2 a-c** Associaties tussen piepen op de borst (alleen piepen, piepen zonder verkoudheid, kortademig tijdens piepen op de borst) en aantal veehouderijen in een straal van 1.000 meter rond de woning (p-waarden van de splines zijn respectievelijk 0,10, 0,007 en 0,002), gecorrigeerd voor leeftijd, rookgewoonte en geslacht.

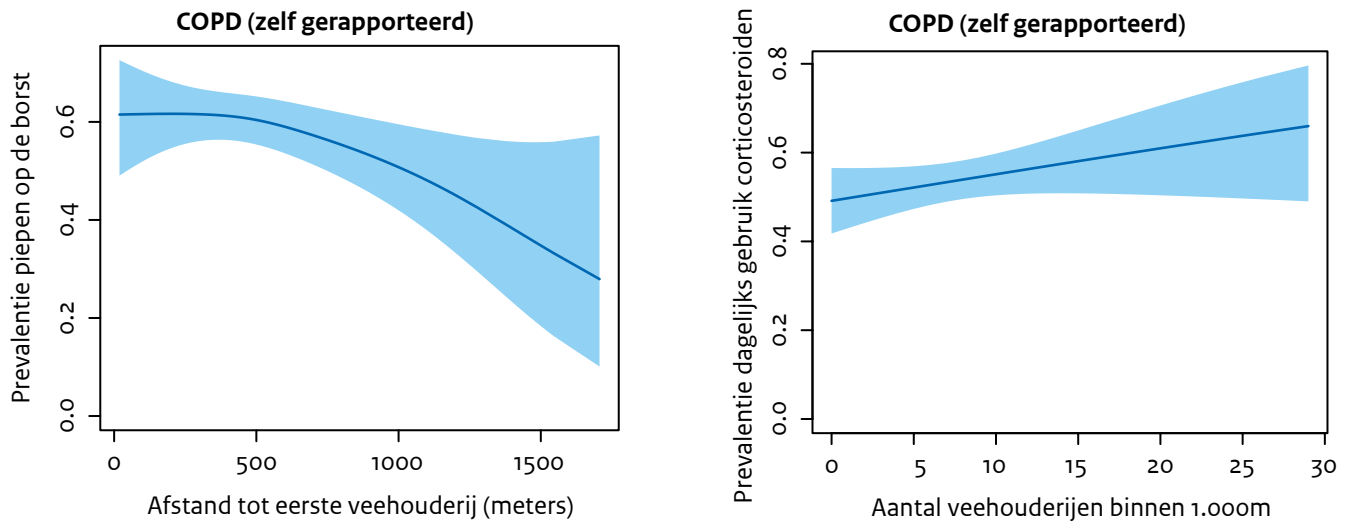


#### 4.2.2 Respiratoire klachten binnen gevoelige groepen

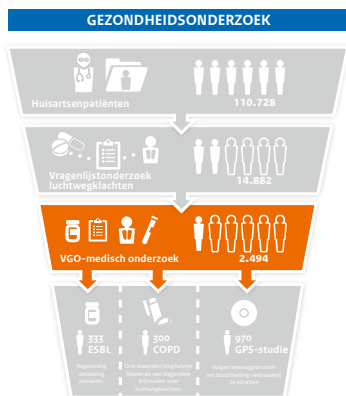


Omdat er aanwijzingen bestonden dat mensen met COPD en astma in gebieden met veel veehouderij meer luchtwegklachten leken te hebben, is er specifiek gekeken naar respiratoire klachten binnen gevoelige groepen. Analyses lieten zien dat COPD-patiënten bijna tweemaal zo vaak last van piepen op de borst hadden als ze in de nabijheid van een veehouderij woonden. Figuur 4.3a geeft de toename in 'piepen op de borst' weer op kortere afstand van een veehouderij voor de mensen met COPD (Borlee et al., 2015). De aanwezigheid van een groot aantal veehouderijen in een straal van 1.000 meter van het huisadres was ook geassocieerd met gebruik van inhaleerbare corticosteroiden (ICS) (Figuur 4.3b en Borlee et al., 2015). Dit impliceert dat COPD-patiënten die in de buurt van veel veehouderij wonen meer exacerbaties hebben in vergelijking met COPD-patiënten die verder weg wonen. Er werden geen consistente verbanden gevonden tussen het voorkomen van respiratoire klachten en de aanwezigheid van veehouderijbedrijven voor mensen met astma of neusallergieën.

**Figuur 4.3 a-b** De relatie tussen minimale afstand tot een veehouderijbedrijf en piepen op de borst bij COPD patiënten. Op korte afstand van veehouderijbedrijven worden meer luchtwegklachten gezien dan op grotere afstand van veehouderijbedrijven na correctie voor leeftijd, rookgewoonte en geslacht.



### 4.3 Resultaten VGO-medisch onderzoek



#### 4.3.1 Atopie en veehouderij

Aan het serologische onderzoek op allergenen hebben 2.445 (98%) deelnemers meegedaan. Van 49 deelnemers was geen serum beschikbaar. Er werden duidelijke verschillen gevonden in het vóórkomen van antilichamen bij deelnemers die op een boerderij waren opgegroeid (minder vaak atopisch: 21,0% versus 33,4%;  $p < 0,01$ ) (Tabel 4.2) en mensen die van buiten het VGO-gebied komen (vaker atopisch: 32,7% versus 28,1%;  $p = 0,03$ ) (dit resultaat is niet weergegeven in de tabel). Deelnemers met een jeugd op een boerderij zijn voornamelijk op gemengde boerderijen opgegroeid: melkrundvee (60%), varkens (58%), pluimvee (42%) en akkerbouw/tuinbouwbedrijven (40%).

Wonen in de buurt van veehouderij lijkt een beschermend effect te hebben op het ontwikkelen van atopie, vooral op heel korte afstand van een veehouderij (Figuur 4.4a). Er wordt geen duidelijke relatie gevonden tussen atopie en het aantal veehouderijbedrijven in een straal van 1.000 meter rond de woning (Figuur 4.4b). De resultaten wijzen op de ontwikkeling van een 'beschermende' immuunrespons bij omwonenden van veehouderijbedrijven mogelijk als gevolg van emissies afkomstig van veehouderijbedrijven of een hogere kans op diercontact bij direct omwonenden, maar vooral op korte afstand van die bedrijven. Een kleine groep omwonenden woonde op korte afstand van nertsbedrijven. Deze zijn getest op sensibilisatie tegen nertsseiwitten. Er zijn geen personen met een positieve respons, maar zoals eerder aangegeven kon de test niet worden gevalideerd doordat er geen serum beschikbaar was van positieve controles (personen gesensibiliseerd tegen nertsen of met nertsallergie).

#### 4.3.2 Respiratoire klachten atopici en niet-atopici

In de groep atopici zijn geen verbanden gevonden tussen de aanwezigheid van veehouderijbedrijven rond de woning of afstand tot het dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf en respiratoire symptomen (resultaten zijn niet weergegeven). Tegelijkertijd moet worden aangegeven dat het onderscheidend vermogen van deze analyse beperkt is gezien het aantal atopici ( $n = 727$ , 29,7%). In de groep niet-atopici werden meerdere positieve en negatieve associaties gevonden met de symptomen, deze waren echter niet duidelijk consistent en hieraan kunnen geen conclusies worden verbonden. Uit deze gegevens

**Tabel 4.2** Serologische respons van de deelnemers aan het VGO medisch onderzoek. Weergegeven zijn resultaten voor de totale groep deelnemers en personen die wel en niet opgegroeid zijn op een boerderij.

	Totale populatie met atopie uitslag		Jeugd op een boerderij		Geen jeugd op boerderij		X <sup>2</sup> p
	n	%	n	%	n	%	
Aantal deelnemers n	2.445		841		1.628		
Atopie*	727	29,7	177	21,0	543	33,4	<,0001
Minstens 1 positief bij specifieke IgE	495	20,2	92	10,9	400	24,6	<,0001
Totaal IgE >= 100 IU/ml	444	18,2	125	14,9	315	19,3	0,0082
<i>Specifieke IgE</i>							
Huisstofmijt	285	11,7	64	7,6	218	13,4	<,0001
Graspollen	287	11,7	38	4,5	249	15,3	<,0001
Kat	127	5,2	13	1,5	114	7,0	<,0001
Hond	95	3,9	8	1,0	87	5,3	<,0001

\* Minstens 1 positief bij specifieke IgE en/of totaal IgE >= 100 IU/ml, Chi-square test is gebruikt om te testen of de indicatoren voor atopische gevoeligheid verschillen tussen deelnemers wel en niet zijn opgegroeid op een boerderij.

kan niet worden geconcludeerd dat het in verhoogde mate voorkomen van respiratoire symptomen in relatie tot aantallen veehouderijbedrijven rond de woning vooral bij atopici of juist bij niet-atopici zou spelen.

#### 4.3.3 Relatie longfunctie en veehouderij

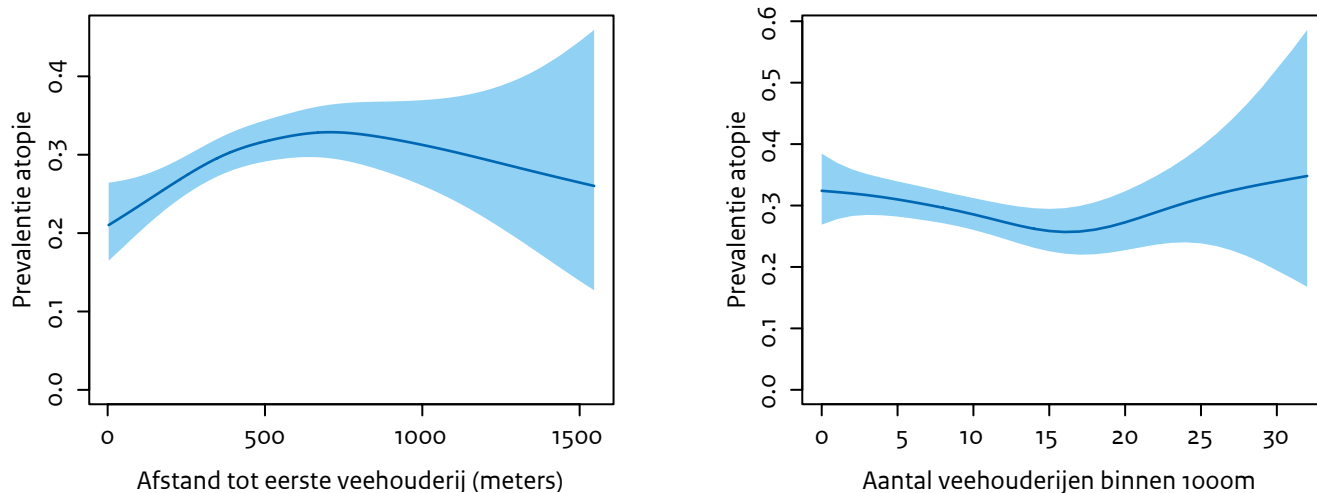
Van de 2.439 geblazen longfunctieopingen waren er 2.308 pre-bronchodilatatoire- en 2.169 post-bronchodilatatoire metingen bruikbaar na visuele beoordeling van de volumestroom-volume curves en na toepassing van de criteria voor een acceptabele longfunctieopging van de 'European Respiratory Society'. De geforceerde vitale capaciteit (FVC) ligt in de VGO-populatie gemiddeld genomen iets hoger dan op basis van de referentiewaarden verwacht mag worden. Het FEV<sub>1</sub> en de MMEF liggen lager dan op basis van de referentiewaarden mag worden verwacht. Op basis van de longfunctiegegevens zijn individuen met COPD onderscheiden en kan de ernstgraad van COPD voor ieder individu worden aangegeven (GOLD-status). Op basis van de longfunctiegegevens heeft volgens de COPD-LLN-definitie 5,3% van de populatie COPD en volgens de GOLD-definitie heeft 10,1% COPD. Dit komt in grote lijn overeen met wat werd verwacht (Tabel 4.3).

Vooraf de analyses met aantallen veehouderijen in een buffer rond de woning van 1.000 meter laten associaties zien met de longfunctie (Figuur 4.5a-d). De associaties zijn het duidelijkst voor de longfunctieparameters die de mate van obstructieve veranderingen in de longfunctie weergeven; terwijl met de FVC geen consistente associaties worden gevonden. Associaties met de pre-bronchodilatatoire longfunctiewaarden zijn zoals verwacht sterker dan die met de post-bronchodilatatoire longfunctiewaarden (post-bronchodilatatoire metingen worden niet weergegeven).

Door inhalatie van bronchodilatatoire middelen wordt de luchtwegobstructie gedeeltelijk teniet gedaan. Analyses tussen longfunctie en veehouderij zijn gecorrigeerd voor rookgewoonte (pakjaren en ooit gerookt) en een aantal andere potentieel versturende variabelen (geboren in VGO-gebied, opgegroeid in VGO-gebied).

De associaties waren minder duidelijk als werd uitgegaan van een kleinere buffer (aantal veehouderijbedrijven in een straal van 500 meter), maar aangetekend moet worden dat de variatie in aantallen bedrijven voor deze blootstellingsmaat geringer is en dat dit mogelijk het onderscheidend vermogen nadelig heeft beïnvloed. Er werden geen duidelijke consistente verbanden gevonden met bedrijven met bepaalde diersoorten (runderen, pluimvee, varkens). Ook de afstand tot het dichtstbijzijnde bedrijf, ongeacht het type bedrijf, was niet duidelijk geassocieerd met de longfunctie. Omdat de splines aangeven dat pas bij hogere bedrijfsdichtheden (> 15-17 bedrijven in een straal van 1.000 meter) associaties worden gevonden, leveren klassieke lineaire regressie analyse of een inter-kwartiel analyse geen significante verbanden op. In een vervolganalyse is het aantal bedrijven rond de woning gedichotomiseerd. Het gekozen afkappunt was zeventien bedrijven. De associaties tussen FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC en MMEF en ≥ 17 veehouderijbedrijven rond de woning zijn gemodelleerd met multivariate lineaire regressie waarbij is gecorrigeerd voor roken (ooit gerookt en aantal pak-jaren), jeugd op een boerderij en geboren zijn in het VGO-gebied (Tabel 4.4). Longfunctievariabelen zijn uitgedrukt als het percentage van de voorspelde waarden op basis van geslacht, leeftijd en lengte in vergelijking met externe referentiewaarden (GLI-2012). Voorbeeld interpretatie van de tabel: een coëfficiënt van -4,50 voor

**Figuur 4.4 a-b** Afstand tot eerste veehouderij en aantallen veehouderijbedrijven rond de woning in een straal van 1.000m en atopie (minstens positief tegen één allergeen en totaal IgE>100 IU/ml) voor alle deelnemers (respectievelijk p=0,006 en p=0,23), gecorrigeerd voor leeftijd, rookgewoonte, geslacht, SES, afkomstig uit VGO gebied en opgegroeid op een boerderij.



**Tabel 4.3** Uitkomsten longfunctieonderzoek bij deelnemers aan het VGO-onderzoek.

Long karakteristieken	Totale populatie	
	Mean	SD
Pre-bronchodilator meting*		
Deelnemers n	2.308	
FEV <sub>1</sub> **	99,0	15,4
FVC**	102,9	13,0
FEV <sub>1</sub> /FVC**	95,7	8,7
MMEF**	93,5	32,8
Post-bronchodilator meting*		
Deelnemers n	2.169	
FEV <sub>1</sub> **	102,0	14,5
FVC**	102,9	12,6
FEV <sub>1</sub> /FVC**	98,7	8,4
MMEF**	105,9	35,1
COPD op basis van post-bronchodilatoire metingen		
COPD LLN	115 (5.3%)	
COPD GOLD	220 (10.1%)	
GOLD-status 1	150 (6.9%)	
GOLD-status 2	63 (2.9%)	
GOLD-status 3	7 (0.3%)	

\*\* Longfunctie-variabelen zijn uitgedrukt in % referentie waarden op basis van geslacht, leeftijd en lengte in vergelijking met externe referentiewaarden (GLI-2012).  
\* Alleen metingen met een kwaliteit C of hoger zijn meegenomen.

Gegevens zijn gepresenteerd als gemiddelde ±SD tenzij anders vermeld. COPD-LLN: een post-bronchodilator meting van FEV<sub>1</sub>/FVC lager dan de 'lower limit of normal 5%'; COPD-GOLD: een post-bronchodilator meting van FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,70, GOLD-status 1: 50% ≤ FEV<sub>1</sub> < 80% van voorspelde waarde, GOLD-status 2: 30 ≤ FEV<sub>1</sub> < 50 van voorspelde waarde, GOLD-status 3: FEV<sub>1</sub> < 30 % van voorspelde waarde

MMEF betekent een 4,5% lagere MMEF ten opzichte van het referentieniveau (< 17 bedrijven).

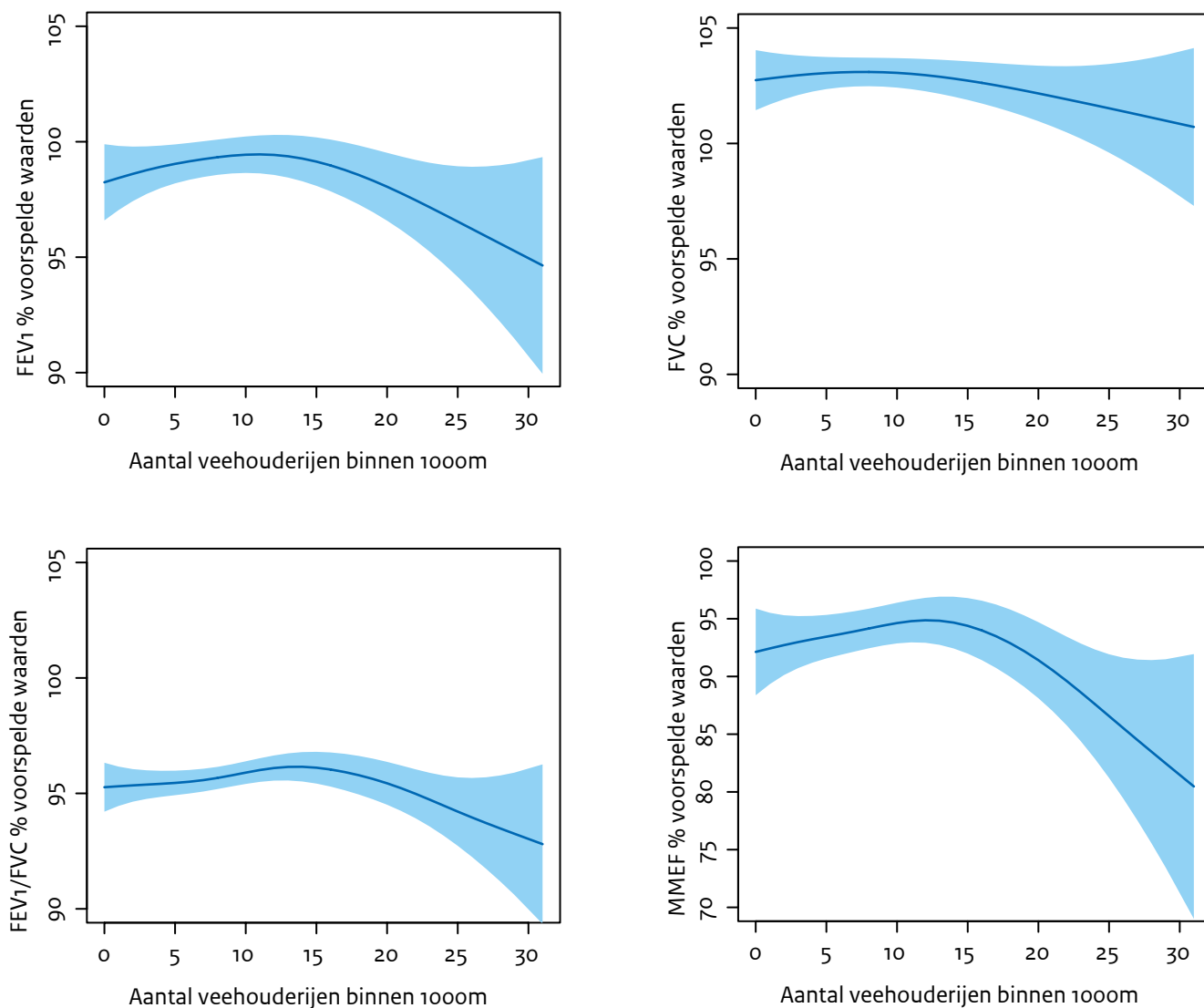
De omvang van de verlagingen in longfunctie zijn relatief bescheiden met een effect in de richting van bijna 2% verlaging in het FEV<sub>1</sub> en een effect in de richting van 5% verlaging voor de MMEF. Voor bijvoorbeeld een belangrijke determinant van de longfunctie als roken worden in de regel op populatieniveau grotere dalingen gevonden van 5-10% in het FEV<sub>1</sub>. Er zijn verdere analyses uitgevoerd waarbij bepaalde patiëntengroepen uit het bestand verwijderd zijn (astmatici, mensen met allergie, COPD). Alleen bij het verwijderen van de mensen met COPD (definitie GOLD en/of LLN ('lower limit of normal') uit de analyse werden geen verbanden meer gevonden tussen het aanwezig zijn van veel veehouderijbedrijven rond de woning en de longfunctie. Dit wijst erop dat de associaties tussen veehouderij en longfunctie samenhangen met het hebben van COPD. Aparte analyses met alleen mensen met COPD op basis van de longfunctieparameters zijn niet mogelijk vanwege het kleine aantal waardoor het onderscheidend vermogen beperkt wordt. Ruimtelijke analyse laat zien dat locaties met veel veehouderijen rond de woning van deelnemers aan het onderzoek in vrijwel alle onderzoekscentra voorkomen (Figuur 2.4).

#### 4.3.4 Aanvullende analyses met tijd-gerelateerde blootstelling aan PM<sub>10</sub> en ammoniak (NH<sub>3</sub>)

De invloed op de longfunctie van luchtverontreinigingspieken in de week voorafgaand aan de longfunctiemeting is ook onderzocht. Zowel de PM<sub>10</sub>concentratie als de NH<sub>3</sub>-concentratie waren geassocieerd met de gemeten longfunctie. Gekozen is voor een weekgemiddelde



**Figuur 4.5 a-d** Associaties tussen het aantal veehouderijen in een straal van 1.000 meter rond de woning en pre-bronchodilator longfunctie (FEV<sub>1</sub>, FVC, Tiffeneau index (FEV<sub>1</sub>/FVC), MMEF, gecorrigeerd voor leeftijd, rookgewoonte en geslacht (p-waarden respectievelijk 0,08, 0,35, 0,11 en 0,04).



PM<sub>10</sub>- en NH<sub>3</sub>concentratie, zoals eerder voorgesteld (Gehring et al., 2013). Analyses met daggemiddelde PM<sub>10</sub>- en NH<sub>3</sub>-concentraties, één of twee dagen voor de longfunctiemeting gaven vergelijkbare associaties te zien. Het verband tussen longfunctie en aantal veehouderijbedrijven in een straal rond de woning van 1.000 meter bleef hierdoor bestaan al nam de statistische significantie enigszins af. In tabel 4.5 is een vergelijking gegeven van de longfunctie van deelnemers met  $\geq 17$  veehouderijbedrijven in een straal van 1.000 meter rond de woning, met en zonder correctie voor PM<sub>10</sub>- en/of NH<sub>3</sub>-niveaus in de week voor de longfunctiemeting (Tabel 4.5).

De PM<sub>10</sub>-concentratie moet in deze analyses gezien worden als maat voor achtergrondbelasting aan luchtverontreiniging, die voor een belangrijk deel wordt bepaald door import van luchtverontreiniging en de heersende meteorologische omstandigheden, naast het effect van lokale bronnen, waaronder veehouderij. De NH<sub>3</sub>-concentratie wordt voor bijna 90% bepaald door de aanwezigheid van veehouderij, andere bronnen van NH<sub>3</sub> zijn maar in beperkte mate aanwezig. De associatie tussen NH<sub>3</sub> en longfunctie is daarmee op zich een aanwijzing voor effecten van veehouderij op de longfunctie van omwonenden. Het effect van NH<sub>3</sub> op de longfunctie is sterker dan het effect van PM<sub>10</sub> in termen van statistische significantie (Tabel 4.6 en 4.7).

**Tabel 4.4** Associatie tussen <17 en ≥17 veehouderijen in een straal van 1.000m van de woning en longfunctie gecorrigeerd voor leeftijd, rookgewoonte en geslacht.

	Associatie tussen ≥ 17 bedrijven in een straal van 1.000 m rond woning	
	Geschatte coëfficiënt (95% CI)	P
FEV <sub>1</sub>	-1,86 (-3,80-0,09)	0,06
FVC	-1,03 (-2,70-0,64)	0,23
FEV <sub>1</sub> /FVC	-0,94 (-2,05-0,16)	0,10
MMEF	-4,50 (-8,64--0,36)	0,03

**Tabel 4.5** Associatie tussen longfunctie en de aanwezigheid van veehouderijbedrijven in een straal van 1.000m rond de woning, en invloed van correctie voor de week-gemiddelde PM<sub>10</sub> en/of NH<sub>3</sub> concentratie voorafgaand aan de longfunctiemeting.

	Model		Model met correctie week-gem. PM <sub>10</sub>		Model met correctie week-gem. NH <sub>3</sub>		Model met correctie week-gem. PM <sub>10</sub> & NH <sub>3</sub>	
	Geschatte coëfficiënt (95% CI)	P	Geschatte coëfficiënt (95% CI)	P	Geschatte coëfficiënt (95% CI)	P	Geschatte coëfficiënt (95% CI)	P
FEV <sub>1</sub>	-1,86 (-3,80-0,09)	0,06	-1,77 (-3,72-0,17)	0,07	-1,44 (-3,40-0,52)	0,15	-1,56 (-3,52-0,40)	0,12
FVC	-1,03 (-2,70-0,64)	0,23	-1,00 (-2,67-0,67)	0,24	-0,80 (-2,48-0,89)	0,35	-0,87 (-2,55-0,82)	0,31
FEV <sub>1</sub> /FVC	-0,94 (-2,05-0,16)	0,10	-0,89 (-1,99-0,22)	0,12	-0,77 (-1,88-0,35)	0,18	0,82 (-1,93-0,30)	0,15
MMEF	-4,50 (-8,64--0,36)	0,03	-4,21 (-8,34--0,08)	0,05	-3,46 (-7,61-0,70)	0,10	-3,83 (-7,99-0,33)	0,07

**Tabel 4.6** Associatie tussen weekgemiddelde blootstelling aan PM<sub>10</sub> en NH<sub>3</sub>, voorafgaand aan de longfunctiemeting en de longfunctie van deelnemers aan het VGO onderzoek, gecorrigeerd voor lengte, leeftijd, geslacht en rookgewoonte.

	Week-gemiddelde PM <sub>10</sub>		Week-gemiddelde NH <sub>3</sub>	
	Geschatte coëfficiënt (95% CI)	P	Geschatte coëfficiënt (95% CI)	P
FEV <sub>1</sub>	-0,67 (-1,30--0,05)	0,04	-1,58 (-2,62--0,53)	0,00
FVC	-0,24 (-0,78-0,29)	0,37	-0,76 (-1,66-0,14)	0,10
FEV <sub>1</sub> /FVC	-0,42 (-0,77--0,06)	0,02	-0,80 (-1,39--0,20)	0,01
MMEF	-2,09 (-3,42--0,77)	0,00	-4,04 (-6,26--1,81)	0,00

**Tabel 4.7** Associaties tussen de longfunctie en weekgemiddelde PM<sub>10</sub> en NH<sub>3</sub> concentraties samen in een model (wederzijds gecorrigeerd).

	Week-gemiddelde PM <sub>10</sub>		Week-gemiddelde NH <sub>3</sub>	
	Geschatte coëfficiënt (95% CI)	P	Geschatte coëfficiënt (95% CI)	P
FEV <sub>1</sub>	0,19 (-0,83-1,21)	0,72	-1,83 (-3,54--0,11)	0,04
FVC	0,30 (-0,57-1,18)	0,50	-1,16 (-2,63-0,31)	0,12
FEV <sub>1</sub> /FVC	-0,12 (-0,70-0,46)	0,69	-0,64 (-1,61-0,33)	0,20
MMEF	-0,51 (-2,68-1,66)	0,65	-3,36 (-7,00-0,27)	0,07

De associaties tussen FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC en MMEF en weekgemiddelde PM<sub>10</sub>, NH<sub>3</sub> en PM<sub>10</sub> & NH<sub>3</sub> zijn gemodelleerd met multivariate lineaire regressie waarbij is gecorrigeerd voor roken (ooit gerookt en aantal pak-jaren), jeugd op een boerderij en geboren in het VGO-gebied. De resultaten zijn uitgedrukt per toename interkwartiel range PM<sub>10</sub> en NH<sub>3</sub> (IQR PM<sub>10</sub> = 9,53, IQR NH<sub>3</sub> = 17,85). Longfunctie-variabelen zijn uitgedrukt in % voorspelde waarden op basis van geslacht, leeftijd en lengte in vergelijking met externe referentiewaarden (GLI-2012). In deze analyses zijn alleen deelnemers geïnccludeerd waarvan longfunctie een kwaliteit C of hoger had.

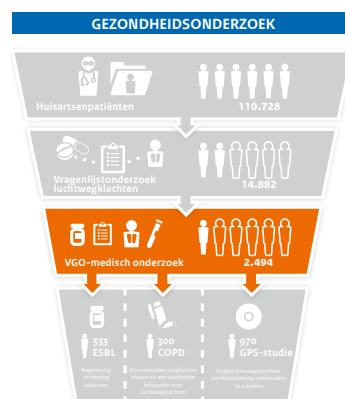
Als PM<sub>10</sub> en NH<sub>3</sub> samen in een regressiemodel worden opgenomen, dan blijft het effect van NH<sub>3</sub> het meest geprononceerd aanwezig. Er zijn verdere analyses uitgevoerd waarbij de patiënten met COPD (GOLD- of LLN-definitie) verwijderd zijn, waarna het verband tussen longfunctie en PM<sub>10</sub> en NH<sub>3</sub> bleef bestaan. Het effect van NH<sub>3</sub> of PM<sub>10</sub> op het FEV<sub>1</sub> is omgerekend ongeveer 20 mL per 10 µg/m<sup>3</sup> NH<sub>3</sub> of PM<sub>10</sub> en dit is een wat groter effect dan wordt beschreven in een recente meta-analyse van panelstudies onder COPD-patiënten waarin een meta-effect van 4 mL per 10 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>10</sub> wordt gevonden (Bloemsma et al., 2016). Opvallend is dat de associatie tussen de gemeten longfunctie en PM<sub>10</sub>- of NH<sub>3</sub>blootstelling in de week voorafgaand aan de longfunctie (temporele variatie in PM<sub>10</sub> en NH<sub>3</sub>) sterker is dan de ruimtelijk associaties (aantal veehouderijbedrijven rond de woning). Dit wordt mogelijk mede verklaard door de grote contrasten in concentraties PM<sub>10</sub> en NH<sub>3</sub> over de tijd. De laagst gemeten weekgemiddelde niveaus waren 12,7 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>10</sub> en 7,4 µg/m<sup>3</sup> NH<sub>3</sub> en de hoogste weekgemiddelde niveaus waren 54,0 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>10</sub> en 66,0 µg/m<sup>3</sup> NH<sub>3</sub>. De ruimtelijke variaties in concentraties zijn vermoedelijk veel geringer en het onderscheidend vermogen van de studie om ruimtelijke verschillen in blootstelling te relateren is vermoedelijk beperkter dan om temporele variatie in blootstelling te detecteren, hoewel de studie niet primair is ontworpen om temporele variatie in blootstelling aan de respiratoire gezondheid te relateren. De nu nog lopende COPD-panelstudie zal hier aanvullende informatie over verschaffen.

Samenvattend blijkt dus dat er ruimtelijke en temporele relaties bestaan tussen de longfunctie en veehouderij-gerelateerde blootstelling.

#### 4.3.5 Sensitiviteitsanalyse

Sensitiviteitsanalyses, waarbij het regressiemodel werd gecorrigeerd voor degene die de longfunctie heeft afgenomen (longfunctieanalist), het tijdstip op de meetdag (i.v.m. circadiaan patroon), seizoen van afname (i.v.m. mogelijke verstoring door temperatuur of griepseizoen) en meteorologische omstandigheden (temperatuur en relatieve luchtvochtigheid voorafgaand aan het medisch onderzoek) bleken de voorgenoemde associaties met aantallen veehouderijbedrijven rond de woning of PM<sub>10</sub>- en NH<sub>3</sub>-concentraties voor het medisch onderzoek niet te beïnvloeden. Dit geeft aan dat sprake is van robuuste ruimtelijke en temporele relaties.

#### 4.4 Risicofactoren voor pneumonie bij deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek



De mogelijke associatie tussen veehouderij en pneumonie is binnen het VGO-onderzoek bij verschillende onderzoekspopulaties onderzocht. In het huidige hoofdstuk gaat het om de subgroep van 2.494 mensen die aan het VGO-medisch onderzoek hebben meegedaan.

Allereerst is nagegaan hoeveel van de 2.494 deelnemers de afgelopen drie jaar pneumonie hebben doorgemaakt. Daartoe is een algoritme gebruikt uitgaande van door de deelnemer zelf gerapporteerde pneumonie. Daarbij is ook gekeken in de vragenlijst of de pneumonie door de huisarts of specialist bevestigd was. Vervolgens is in de elektronisch medisch dossiers nagegaan of door de huisarts de ICPC-code R81 (pneumonie) gebruikt is. Hierbij zijn 68 deelnemers buiten beschouwing gelaten omdat zij geen toestemming hadden gegeven voor gebruik van het elektronisch medisch dossier of omdat er om andere reden geen informatie beschikbaar was over pneumonie.

Op basis van dit algoritme hebben 186 (7,7%) van de 2.426 deelnemers in de drie jaar voor het gezondheids-onderzoek een pneumonie doorgemaakt terwijl de overige 2.240 deelnemers geen pneumonie hebben doorgemaakt.

Met logistische regressie is geanalyseerd of er relaties waren tussen het vóórkomen van longontsteking en kenmerken van de deelnemers en veehouderij-gerelateerde variabelen. Een aantal risicofactoren die al bekend zijn uit de literatuur worden in dit onderzoek bevestigd, zoals toenemende leeftijd, laag opleidings-niveau, niet optimale voedingstoestand en de aanwezigheid van één of meer onderliggende aandoeningen, vooral chronische longziekten (Tabel 4.8). Om te bepalen of patiënten COPD hebben is gebruik gemaakt van de eerder in dit hoofdstuk beschreven methode aan de hand van de longfunctiemetingen. Deze informatie ontbrak voor 13% van de deelnemers (315/2.426).

**Tabel 4.8** Kenmerken van de studiepopulatie (n = 2.426) en risicofactoren voor pneumonie (186 pneumonie patiënten en 2.240 controles) op basis van univariate en multivariate logistische regressie analyses

Kenmerken	Pneumonie patiënten n (%)	Controles n (%)	Odds ratio (95% BI)	Gecorrigeerde* OR (95% BI)
<b>Leeftijd</b>				
≤ 49 jaar	34 (18,3)	573 (25,6)	1	1
>49 & ≤59 jaar	36 (19,4)	588 (26,3)	1,03 (0,64-1,67)	1,08 (0,66-1,75)
>59 & ≤66 jaar	61 (32,8)	571 (25,5)	1,80 (1,17-2,78)	1,90 (1,22 -2,94)
>66 jaar	55 (29,6)	508 (22,7)	1,83 (1,17-2,84)	1,94 (1,24-3,03)
<b>Geslacht</b>				
- Man	74 (39,8)	1.038 (46,3)	1	1
- Vrouw	112 (60,2)	1.202 (53,7)	1,31 (0,96-1,77)	1,39 (1,02-1,90)
<b>Rook gedrag</b>				
- Nooit gerookt	65 (35,0)	959 (42,8)	1	1
- Ex-roker	101 (54,3)	1.076 (48,0)	1,39 (1,00-1,91)	1,25 (0,89-1,75)
- Roker	20 (10,6)	205 (9,2)	1,44 (0,85-2,43)	1,50 (0,88-2,55)
<b>Opleidingsniveau</b>				
- Hoog	41 (22,0)	681 (30,4)	1	1
- Gemiddeld	76 (40,9)	999 (44,6)	1,26 (0,85-1,87)	1,19 (0,80-1,77)
- Laag	69 (37,1)	560 (25,0)	2,05 (1,37-3,06)	1,73 (1,13-2,63)
<b>Werkzaam? (20 missing)</b>				
- Ja	80 (43,7)	1293 (58,2)	1	1
- Nee	40 (21,9)	342 (15,4)	1,89 (1,27-2,81)	1,55 (1,00-2,40)
- Gepensioneerd	63 (34,4)	588 (26,5)	1,73 (1,23-2,44)	1,42 (0,85-2,36)
<b>BMI</b>				
- Normaal	51 (27,4)	725 (32,4)	1	1
- Obesitas	51 (27,4)	446 (19,9)	1,63 (1,08- 2,44)	1,53 (1,02-2,31)
- Overgewicht	73 (39,3)	1.001 (44,7)	1,04 (0,72- 1,50)	1,00 (0,69-1,45)
- Ondergewicht	11 (5,9)	68 (3,0)	2,30 (1,15- 4,62)	2,09 (1,04-4,22)
<b>Tijdens kindertijd op boerderij gewoond? (24 missing)</b>				
Nee	112 (61,5)	1.472 (66,3)	1	1
Ja	70 (38,5)	748 (33,7)	1,23 (0,90-1,68)	1,15 (0,84-1,57)
<b>Astma op basis van vragenlijst (30 missing)</b>				
Nee	152 (84,0)	2.074 (93,6)	1	1
Ja	29 (16,0)	141 (6,4)	2,81 (1,82-4,32)	2,96 (1,91-4,59)
<b>COPD op basis van longfunctie (gebaseerd op GOLD COPD criteria) (315 missing)</b>				
Nee	122 (82,4)	1.762 (89,8)	1	1
Ja	26 (17,6)	201 (10,2)	1,87 (1,19-2,92)	1,79 (1,12-2,85)
<b>Chronische longziekten (gebaseerd op EPD: combinatie van chronische bronchitis, COPD en astma)</b>				
Nee	138 (74,2)	2.051 (91,6)	1	1
Ja	48 (25,8)	189 (8,4)	3,78 (2,63-5,41)	3,54 (2,46-5,09)
<b>Cormorbiditeit** (exclusief chronische longziekten)</b>				
Nee	136 (73,1)	1.854 (82,8)	1	1
Ja	50 (26,9)	386 (17,2)	1,77 (1,25-2,49)	1,58 (1,10-2,25)
<b>IgG II antistof test tegen <i>Coxiella burnetii</i></b>				
- Negatief	173 (93,0)	2.107 (94,1)	1	1
- Positief	13 (7,0)	133 (5,9)	1,19 (0,66- 2,15)	1,21 (0,67-2,19)

**Tabel 4.8** -vervolg- Kenmerken van de studiepopulatie (n = 2.426) en risicofactoren voor pneumonie (186 pneumonie patiënten en 2.240 controles) op basis van univariate en multivariate logistische regressie analyses

Kenmerken	Pneumonie patiënten n (%)	Controles n (%)	Odds ratio (95% BI)	Gecorrigeerde* OR (95% BI)
Jaarlijks gevaccineerd tegen influenza? (17 missing)				
Nee	98 (53,9)	1.537 (69,1)	1	1
Ja	84 (46,2)	688 (30,9)	1,92 (1,41-2,60)	1,72 (1,22-2,44)
Landbouwhuisdier gehouden als hobby in afgelopen 5 jaar? (35 missing)				
Nee	144 (79,6)	1.808 (81,8)	1	1
Ja	37 (20,4)	402 (18,2)	1,16 (0,79 -1,69)	1,22 (0,83-1,78)
Woonachtig in veehouderij 'hotspot' (=>17 bedrijven < 1.000m)				
Nee	161 (86,6)	1.990 (88,8)	1	1
Ja	25 (13,4)	250 (11,2)	1,24 (0,80- 1,92)	1,28 (0,82-1,99)

\* Gecorrigeerd voor geslacht en leeftijd

\*\* Comorbiditeit omvat chronische aandoeningen die gedurende drie jaar voorafgaand aan het gezondheidsonderzoek in het elektronisch patiënten dossier geregistreerd werden (chronische hartaandoeningen, chronische leverziekte, chronische aandoeningen van de nieren en urinewegen, kanker, auto-immuun ziekten, neurologische aandoeningen)

Maar ook op basis van informatie uit de EPD's is COPD een duidelijke risicofactor voor pneumonie. Er is geen directe verklaring voor het hogere risico op pneumonie bij vrouwelijke deelnemers omdat dat in andere studies meestal andersom is. Vaccinatie tegen influenza was ook een risicofactor, gecorrigeerd voor leeftijd, maar dat is te verklaren omdat de incidentie van pneumonie veel hoger is onder personen met een indicatie voor vaccinatie vanwege een chronische medische aandoening. Opvallend is nog dat 60 van de 186 pneumonie-episodes werden gemeld door deelnemers bij het onderzoekscentrum Heeswijk-Dinther, wat betekent dat 16% van de deelnemers in dit centrum in de afgelopen drie jaar een pneumonie heeft doorgemaakt. Bij dit centrum werd de hoogste prevalentie van antistoffen tegen *Coxiella burnetii* vastgesteld, maar op individueel niveau was er geen associatie tussen aanwezigheid van antistoffen tegen *Coxiella burnetii* en pneumonie.

Er werd geen significante relatie gevonden tussen longontstekingen en de aanwezigheid van pluimveebedrijven of andere veehouderijtypen, behalve geiten (Tabel 4.9). Deelnemers die op < 500 meter van een geitenbedrijf woonden met ten minste 50 dieren hadden een sterk verhoogde kans op pneumonie met een odds ratio gecorrigeerd voor verschillende versturende variabelen van 4,4 (95% betrouwbaarheidsinterval 2,0-9,8). Er was sprake van een significant dosis-respons effect tussen pneumonie en aanwezigheid van een geitenbedrijf waarbij de odds ratio geleidelijk afneemt tot 1,9 (95% BI: 1,4-2,6) voor deelnemers die op 1.500-2.000 meter van een geitenbedrijf wonen.

De analyses suggereren dus dat er direct rond geitenbedrijven nog steeds een verhoogd risico is op pneumonie. Echter, slechts elf pneumoniepatiënten woonden op een afstand van < 500 meter van een geitenbedrijf waardoor het aantal pneumoniegevallen in deze populatie dat aan nabijheid tot geitenbedrijven kan worden toegeschreven beperkt is. Het 'populatie attributief risico' is slechts 4%, wat betekent dat 4% van de pneumoniegevallen in deze populatie voorkomen zouden kunnen worden als niemand meer binnen 500 meter van een geitenbedrijf zou wonen. De relatie tussen het voorkomen van pneumonie met de aanwezigheid van pluimveebedrijven werd in deze analyse niet bevestigd. Het onderscheidend vermogen is mogelijk te beperkt geweest om de eerder geconstateerde verhoging in risico van 10-20% te kunnen detecteren.

Het verband tussen nabijheid tot geitenbedrijven en pneumonie, enkele jaren na afloop van de Q-koorts-epidemie, is onverwacht. Er is in een non-response analyse gekeken of de resultaten misschien verklaard kunnen worden door selectiebias omdat mensen die dicht bij een geitenbedrijf wonen en longontsteking hebben doorgemaakt misschien meer geneigd waren om deel te nemen aan het VGO-medisch onderzoek. Inderdaad hebben mensen die dichtbij een geitenbedrijf wonen vaker de vragenlijst ingevuld en meegedaan aan het medisch onderzoek. Echter, gedetailleerde analyse van de associaties tussen pneumonie zoals vastgelegd in het EPD en blootstelling aan veehouderij in verschillende subpopulaties (totale populatie, respondenten op de korte vragenlijst, totaal uitgenodigde populatie voor

**Tabel 4.9** Associaties tussen variabelen met betrekking tot veehouderij en het voorkomen van pneumonie

	Pneumonie patiënten (n=186)	Controles (n=2.240)	Odds ratio (95%BI)	Gecorrigeerde OR (95%BI)*
Aantal deelnemers die op <500 meter wonen van een veehouderij met een minimaal aantal dieren				
50 geiten	11	31	4,48 (2,21-9,06)	4,38 (1,96-9,80)
250 pluimvee	32	322	1,24 (0,83-1,84)	0,95 (0,59-1,51)
25 varkens	60	626	1,23 (0,89-1,69)	1,21 (0,83-1,78)
5 rundvee	100	1.176	1,05 (0,78-1,42)	0,91 (0,65-1,28)
5 paarden	50	521	1,21 (0,87-1,70)	1,03 (0,69-1,53)
50 schapen	12	169	0,85 (0,46-1,55)	0,91 (0,49-1,68)
Aantal deelnemers die op minder dan 1.000 meter wonen van een veehouderij met een minimaal aantal dieren				
50 geiten	35	229	2,04 (1,38-3,01)	2,01 (1,32-3,05)
250 pluimvee	112	1.226	1,25 (0,92-1,70)	1,10 (0,78-1,57)
25 varkens	152	1.773	1,18 (0,80-1,73)	1,02 (0,65-1,60)
5 rundvee	174	2.110	0,89 (0,49-1,65)	0,64 (0,32-1,31)
5 paarden	143	1.599	1,33 (0,94-1,90)	1,28 (0,84-1,97)
50 schapen	58	701	1,00 (0,72-1,37)	0,93 (0,67-1,31)
Aantal deelnemers die op minder dan 1.500 meter wonen van een veehouderij met een minimaal aantal dieren				
50 geiten	62	485	1,81 (1,31-2,49)	1,91 (1,38-2,67)
250 pluimvee	156	1.890	0,96 (0,64-1,45)	0,74 (0,46-1,18)
25 varkens	183	2.172	1,91 (0,60-6,13)	1,65 (0,49-5,62)
5 rundvee	186	2.233	/	/
5 paarden	172	2.032	1,26 (0,72-2,21)	1,34 (0,70-2,59)
50 schapen	102	1.357	0,79 (0,59-1,07)	0,78 (0,57-1,06)
Aantal deelnemers die op minder dan 2000 meter wonen van een veehouderij met een minimaal aantal dieren				
50 geiten	90	742	1,89 (1,40-2,56)	1,91 (1,41-2,59)
250 pluimvee	175	2.040	1,56 (0,83-2,92)	1,35 (0,68-2,66)
25 varkens	186	2.228	/	/
5 rundvee	186	2.240	/	/
5 paarden	180	2.138	1,43 (0,62-3,30)	1,15 (0,47-2,85)
50 schapen	145	1.776	0,92 (0,64-1,33)	0,88 (0,61-1,27)

\* Gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht

1 Gecorrigeerde OR is ook gecorrigeerd voor aanwezigheid van andere bedrijven binnen 500m met minstens XXX dieren

2 Gecorrigeerde OR is ook gecorrigeerd voor aanwezigheid van andere bedrijven binnen 1.000m met minstens XXX dieren

3 Gecorrigeerde OR is ook gecorrigeerd voor aanwezigheid van andere bedrijven binnen 1.500m met minstens XXX dieren

4 Gecorrigeerde OR is ook gecorrigeerd voor aanwezigheid van andere bedrijven binnen 2.000m met minstens XXX dieren

medisch onderzoek, deelnemers medisch onderzoek), gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, geven consistent sterke positieve associaties tussen pneumonie en aanwezigheid van een geitenbedrijf binnen 1.000 m.

Een verdere beperking van het onderzoek is dat het gebaseerd is op vragenlijsten en grotendeels klinische diagnoses door huisartsen. Maar er is dus geen informatie beschikbaar over de oorzakelijke pathogenen.

## 4.5 Conclusies

De verschillende deelstudies gericht op het vaststellen van respiratoire effecten leiden tot een aantal conclusies.

### 4.5.1 Pneumonie

In de voorloper van de VGO-studie, de IVG-studie, is eerder vastgesteld dat er een verhoogd risico bestaat voor pneumonie rond pluimveebedrijven. De onderzoekers hebben deze bevinding toen met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd omdat de pneumonie-

gegevens betrekking hadden op de periode van de Q-koortsuitbraken. Er was twijfel of eventuele effecten van pluimveebedrijven op het voorkomen van pneumonie wel onderscheiden konden worden van het effect van geitenbedrijven op het voorkomen van pneumonie veroorzaakt door *Coxiella burnetii*. De VGO-studie heeft de volgende observaties opgeleverd:

- Het in verhoogde mate voorkomen van pneumonie tussen gebieden met en zonder veel veehouderijbedrijven is over een langere periode waarneembaar, al is het verschil tussen de gebieden kleiner in de recentere jaren, na de Q-koortsuitbraken tussen 2007 en 2009 (zie hoofdstuk 3).
- Resultaten met geavanceerde statistische methoden (kernel-analyse) laten zien dat over langere periode een associatie wordt gevonden tussen de aanwezigheid van pluimvee op afstanden tot rond de één kilometer en een verhoogd risico op pneumonie. Deze associaties worden ook gevonden in recentere jaren in de pneumoniegegevens van de huisartsenregistratie (hoofdstuk 3).
- Een analyse op basis van medisch vastgestelde pneumonie-episodes over de afgelopen drie jaren, laat zien dat het in verhoogde mate voorkomen van pneumonie samenhangt met de aanwezigheid van geitenbedrijven. Deze associatie is consistent in alle (deel-)analyses. Ondanks deze relatief sterke en consistente associaties is het aantal pneumoniegevalen dat kan worden vermeden gering omdat maar een klein deel van de populatie was blootgesteld aan geiten. In deze analyse werd een licht verhoogd risico gevonden met de aanwezigheid van pluimveebedrijven, maar de associatie was statistisch niet significant. Echter, deze bevinding is niet in tegenspraak met de eerder gevonden associatie met de aanwezigheid van pluimveebedrijven. Het risico is beperkt verhoogd. Deze patiënt-controle analyse had niet voldoende onderscheidend vermogen voor deze kleine verhoging om het verband tussen de aanwezigheid van pluimveebedrijven en in verhoogde mate voorkomen van pneumonie te detecteren.

De resultaten van de VGO-studie en heranalyses van de IVG-studie laten zien dat het waarschijnlijk is dat de nabijheid van pluimveehouderijen het risico op pneumonie bij omwonenden verhoogt. Ander onderzoek onder patiënten die de longontsteking buiten een gezondheidszorginstelling hebben opgelopen laat zien dat pneumoniepatiënten op korte afstand van pluimveehouderijen een andere samenstelling van bacteriën (de bacteriële flora, het microbiom) in de keel hebben dan pneumoniepatiënten die op grotere afstand van

pluimvee wonen. Hierbij werd een profiel dat gedomineerd wordt door *Streptococcus pneumoniae* (pneumokok, een humaan micro-organisme) vaker gevonden in de nabijheid van pluimveehouderijen (Smit et al., 2016). In een eerder gepubliceerd onderzoek bij dezelfde patiënten en een controlepopulatie werd geen verband gevonden tussen opname voor pneumonie en afstand van de woning tot veehouderijbedrijven, behalve een te verwachten associatie tussen pneumonie veroorzaakt door *Coxiella burnetii* en nabijheid van geitenbedrijven, aangezien het onderzoek tijdens de Q-koortsuitbraak was uitgevoerd (2008-2009). Andere zoönotische pathogenen, zoals *Chlamydia psittaci*, werden vrijwel niet aangetroffen (Huijskens et al., 2016). Dit wijst erop dat een eventueel verhoogd risico mogelijk niet direct samenhangt met blootstelling aan pathogenen afkomstig van pluimveebedrijven, maar wijst er eerder op dat omwonenden gevoeliger zijn voor humane pathogene bacteriën zoals pneumokokken door bijvoorbeeld verhoogde stof- en endotoxineblootstelling afkomstig van pluimveebedrijven. De associatie tussen fijnstof en pneumonie is in meerdere epidemiologische studies vastgesteld. Bovengenoemde interpretatie (veranderde gevoeligheid) wordt ondersteund door proefdieronderzoek. Proefdieren die worden blootgesteld aan fijnstof en endotoxine hebben een verminderde afweer tegen infectieziekten die mogelijk aangrijpt op macrofagen (Soukup en Becker, 2001; Becker en Soukup, 1998; Rivas-Santiago et al., 2015; Gaschler et al., 2009; Sandstrom et al., 1994; Sandstrom et al., 1992). Blootstelling aan endotoxine kan bovendien een ongunstige verschuiving van het microbiom van de luchtwegen teweegbrengen. (Poroyko et al., 2015).

Pluimveebedrijven hebben de hoogste uitstoot aan fijnstof. De endotoxineniveaus rond pluimveebedrijven zijn ook het duidelijkst verhoogd en kunnen op korte afstand niveaus bereiken boven de 30 EU/m<sup>3</sup>, de door de Gezondheidsraad genoemde tentatieve grenswaarde voor endotoxine, en in de buurt komen van 90 EU/m<sup>3</sup>, de door de Gezondheidsraad voorgestelde grenswaarde voor endotoxine in de werkomgeving.

Er bestaan de nodige onzekerheden rond de interpretatie van de gevonden associaties:

- Voor andere typen veehouderijen dan pluimvee zijn geen associaties met afstanden gevonden. Echter, hoewel bijvoorbeeld varkenshouderijen wel minder fijnstof en endotoxine emitteren, is het aantal varkenshouderijen veel groter en deze vormen een fijnmazig web van bedrijven. Juist de gevonden verbanden tussen longfunctie en het aantal veehouderijen rond de woning suggereert ook een rol voor andere typen veehouderijen dan pluimveebedrijven

alleen. Het is zeer wel mogelijk dat ook emissies van andere bedrijven dan pluimveebedrijven samenhangen met een verhoogd risico op pneumonie. Het contrast in de VGO-studie is mogelijk te gering om dit effect op te pakken. De verschillen in voorkomen van pneumonie tussen VGO-gebied en landelijk gebied met weinig intensieve veehouderijbedrijven wijzen hier mogelijk op.

- Er bestaat op dit moment veel interesse in dragerschap van *Chlamydia* spp. bij pluimvee. *Chlamydia psittaci*, de veroorzaker van papegaaizenziekte, kan ook leiden tot pneumonie bij mensen. In België, Frankrijk en China is recent een nieuwe soort *Chlamydia* beschreven, *Chlamydia galinaceae*, die bij kippen voorkomt terwijl *Chlamydia psittaci* meer bij eenden zou voorkomen. Het zoönotische potentieel van *C. galinaceae* is nog onduidelijk. Er loopt momenteel een door ZonMw gefinancierd onderzoek waarbij onder naar psittacose in pluimvee wordt gekeken (<http://www.wageningen-ur.nl/nl/show/Plat4m2Btpsittacose.htm>).

In verband met bovenstaande is de gegeven interpretatie voor pneumonie nog met de nodige onzekerheden omgeven. Replicatie van de gevonden verbanden in een grotere populatie pneumoniepatiënten wordt aanbevolen.

Op dit moment loopt nog onderzoek onder COPD-patiënten naar het voorkomen van acute longfunctie- veranderingen in relatie tot pieken luchtverontreiniging, algemeen en afkomstig van de veehouderij. COPDpatiënten ontwikkelen als complicatie van hun ziekte ook regelmatig luchtweginfecties en pneumonie. Op basis van dit vervolgonderzoek kan de bevinding worden ondersteund dat COPD-patiënten een belangrijke gevoelige groep omwonenden vormen. In het COPD-vervolgonderzoek zijn bij COPD-patiënten en controles keelwatten afgenomen. Het is voor de hand liggend om deze ook nader te onderzoeken op verschuivingen in het microbiom ter ondersteuning van de observaties onder pneumoniepatiënten in relatie tot pluimveebedrijven.

#### 4.5.2 Astma, (neus)allergie, respiratoire klachten

Op grond van vragenlijstonderzoek zijn associaties gevonden tussen respiratoire symptomen (piepen op de borst, kortademigheid) en het aantal veehouderijbedrijven in een radius van één kilometer. De prevalentie is alleen verhoogd in situaties met zeer veel veehouderijen in een straal van een kilometer rond de woning. In minder belaste situaties wordt geen verhoogd voorkomen van astmatische klachten gezien. De onderliggende mechanismen die het voorkomen van deze klachten zouden kunnen verklaren zijn niet duidelijk. Er was geen duidelijk patroon waarneembaar van meer klachten bij omwonenden met allergie of atopie. Mogelijk dat het

om acute effecten gaat als gevolg van de hogere belasting aan irriterende gassen en/of endotoxine.

Het voorkomen van sensibilisatie tegen een serie van algemene voorkomende allergenen in het milieu (huisstofmijt, grassen, hond, kat) of een totaal IgE  $\geq$  100 IU/ml, is gering in vergelijking met andere Nederlands populatiestudies en neemt af met de afstand van veehouderijen. Dit wijst op een immunologische respons tegen microbiële blootstelling zoals die ook wordt gerapporteerd voor kinderen van agrariërs en werknemers in de agrarische industrie en waarnaar wordt verwezen met de term 'hygiëne hypothese'. Hoewel de term 'hygiëne hypothese' nog regelmatig wordt gehanteerd is feitelijk geen sprake meer van een hypothese. Het is duidelijk dat (agrarische) kinderen met regelmatige blootstelling aan microbiële factoren, afkomstig van planten en dieren, minder vaak allergieën hebben. Ook is uitgebreid onderzoek gedaan naar onderliggende mechanismen, bijvoorbeeld door te kijken naar gen-omgeving interacties. Wel is opvallend dat dit effect nu ook wordt waargenomen bij omwonenden die veel minder zijn blootgesteld dan agrariërs en hun gezinsleden. Daarnaast zien we minder atopie bij mensen die zijn opgegroeid in VGO-gebied, vergeleken met mensen die pas op latere leeftijd in dit gebied zijn komen wonen. Buitenlandse studies hebben ook gewezen op andere milieufactoren met een beschermend effect op atopie, zoals de hoeveelheid groen of de biodiversiteit in de omgeving, wat mogelijk samenhangt met de diversiteit en mate van microbiële blootstelling (Ruokolainen et al., 2015; Hanski et al., 2012).

#### 4.5.3 COPD en longfunctie

Er zijn associaties gevonden tussen longfunctie en het aantal veehouderijbedrijven om de woning. Deze relaties worden zwakker als COPD-patiënten worden verwijderd uit het gegevensbestand en dit wijst erop dat de longfunctievermindering voor een belangrijk deel wordt bepaald door mensen met COPD die op korte afstand van veehouderijbedrijven wonen. In sensitiviteitsanalyses is onderzocht of longfunctieanalist, tijdstip van de afname op de dag en seizoen samenhangen met de longfunctie. Dat was niet het geval en daarom is niet verder voor deze variabelen gecorrigeerd. Luchtverontreiniging voorafgaand aan de afname van de longfunctie (PM<sub>10</sub>-niveaus, NH<sub>3</sub>-niveaus) bleek wel geassocieerd met de gemeten longfunctie. De ruimtelijke associatie tussen longfunctie en de aanwezigheid van veehouderijbedrijven bleef na correctie voor temporele variatie in luchtverontreiniging in de meeste gevallen bestaan, al nam de statistische significantie af. PM<sub>10</sub>- en NH<sub>3</sub>-niveaus in de lucht in het VGO-gebied in de dagen voordat de longfunctie is afgenomen bij de deelnemers, bleken sterk en onafhankelijk statistisch



significant geassocieerd met de longfunctie. Op dagen met hogere PM<sub>10</sub>- of NH<sub>3</sub>-niveaus hadden deelnemers een verminderde longfunctie. PM<sub>10</sub>-niveaus in VGO-gebied zijn een resultante van lokaal geproduceerd fijnstof door verkeer en agrarische activiteit en import van luchtverontreiniging uit België en Duitsland. Vooral het NH<sub>3</sub>-niveau wordt in zeer hoge mate bepaald door de aanwezigheid van veehouderijbedrijven.

Daarmee lijkt het waarschijnlijk dat ruimtelijke en temporele associaties bestaan tussen de longfunctie, respiratoire symptomen en de aanwezigheid van veehouderijen. De gevonden associaties zijn een directe replicatie van het onderzoek van Radon (Radon et al., 2007; Schulze et al., 2011). Ook in dit onderzoek zijn associaties gevonden tussen het aantal veehouderijbedrijven in een radius rond de woning en een verminderde longfunctie, en was sprake van een vooral obstructief patroon (lagere FEV<sub>1</sub>). De in dit onderzoek gevonden effecten op de longfunctie lijken kleiner dan die zijn waargenomen in de studie van Radon. In het onderzoek van Radon et al. (2007) is niet, zoals in deze studie, gekeken of de verbanden tussen veehouderij en longfunctie worden gedreven door een zekere groep patiënten. In dit onderzoek bleken de effecten op de longfunctie vooral samen te hangen met het voorkomen van COPD in de onderzoekspopulatie. Ook bleken omwonenden met COPD vaker luchtwegklachten (piepen op de borst) en een hoger geneesmiddelengebruik te hebben (Borlee et al., 2015).

Van belang is dat de associatie tussen longfunctie en veehouderij vooral samenhangt met het aantal veehouderijbedrijven rond de woning en niet duidelijk met specifieke vormen van veehouderij. Dit wijst op een gemeenschappelijke factor die bij alle veehouderijen aanwezig is en geen diersoortspecifieke factoren. Een groot aantal veehouderijen in een gebied draagt bij aan de verhoging van de blootstelling aan die factor. Gedacht moet worden aan fijnstof- en endotoxine-uitstoot in combinatie met emissie van irriterende gassen. Alle veehouderijbedrijven emitteren in meerdere of mindere mate stof en endotoxine en gassen waaronder NH<sub>3</sub>. De metingen rond de bedrijven en de metingen van stof en endotoxine op woonniveau op meer dan 60 locaties in VGO-gebied ondersteunen deze conclusies (hoofdstuk 7). Endotoxine is van belang omdat niveaus rond veehouderijbedrijven, zeker als meerdere bedrijven aanwezig zijn, verhoogd kunnen zijn, zelfs boven de door de Gezondheidsraad gesuggereerde grenswaarde voor endotoxine van 30 EU/m<sup>3</sup>. Endotoxine is afkomstig van bacteriën die aanwezig zijn in mest en voerdeeltjes en zijn als zodanig een component van het primaire fijnstof dat door veehouderijen wordt geëmitteerd. De associaties tussen longfunctie en NH<sub>3</sub> wijzen ook op

andere factoren en onderliggende mechanismen. Het is, gezien de niveaus van NH<sub>3</sub> in de lucht, niet direct te verwachten dat NH<sub>3</sub> zelf tot acute effecten leidt op de luchtwegen. Bekend is dat NH<sub>3</sub>-blootstelling gepaard gaat met blootstelling aan andere gassen, afkomstig van veehouderijbedrijven, en vooral afkomstig uit mest. Mogelijk dat de effecten verklaard worden door blootstelling aan een complex mengsel van gassen waarvan NH<sub>3</sub> een markergas is. Voor de hand liggender is dat NH<sub>3</sub> samenhangt met de blootstelling aan secundaire fijnstof. NH<sub>3</sub> wordt in de atmosfeer, in aanwezigheid van andere gassen waaronder NO<sub>x</sub>, omgezet in secundaire fijnstof dat een belangrijk deel van de PM<sub>2,5</sub>-fractie uitmaakt. Dit is een proces dat enige tijd nodig heeft en niet direct op korte afstand tot hogere blootstelling aan secundair stof zal leiden. Gezien de reactiesnelheid (uren) zijn dit processen die op regionaal niveau optreden en op regionaal niveau tot effecten zullen leiden op de luchtwegen. Effecten van NH<sub>3</sub> op de longfunctie wijzen op betrokkenheid van andere veehouderijtypen dan die vooral primair fijnstof en endotoxine emitteren (pluimvee- en varkensbedrijven). NH<sub>3</sub> wordt ook voor een belangrijk deel door melkveehouderijbedrijven en andere rundveebedrijven geëmitteerd en hangt voor een belangrijk deel samen met de mestproductie en mogelijk de bedrijfsvoering.

Effecten van NH<sub>3</sub> (gerelateerde) blootstelling zijn eerder beschreven in studies in agrarische populaties. Longfunctie gemeten in de studie van Radon bleek ook samen te hangen met ruimtelijke NH<sub>3</sub>-profielen in de blootstelling (Schulze et al., 2011). NH<sub>3</sub> moet in deze studie gezien worden als marker van alle mogelijke emissies van veehouderijbedrijven, waaronder ook fijnstof en endotoxine. Daarnaast zijn ook acute (temporele) effecten van NH<sub>3</sub> op de longfunctie eerder vastgesteld in een Amerikaanse studie onder kinderen (Loftus et al., 2015b). Kinderen met astma werden gedurende enkele maanden gevolgd en astma-aanvallen en medicijngebruik werden geregistreerd en dagelijks werd de longfunctie gemeten. Longfunctieveranderingen hingen sterk samen met de (hoogte van de) NH<sub>3</sub>-blootstelling die in hoge mate werd bepaald door de aanwezigheid van intensieve veehouderijbedrijven. In dezelfde populatie werden ook associaties gevonden tussen PM<sub>2,5</sub>-niveaus, astmamorbiditeit en acute longfunctieveranderingen (Loftus et al., 2015a). Daarnaast zijn er meerdere recente epidemiologische studies die wijzen op effecten op de gezondheid waaronder acute opnames van kinderen voor astma en cardiovasculaire effecten onder volwassenen die specifiek geassocieerd zijn met markers voor de secundair fijnstof fractie (NH<sub>3</sub>, nitraat) (Rich et al., 2013; Chen et al., 2014; Strickland et al., 2014). In een Nederlandse epidemiologische studie is eerder het

verband beschreven tussen nitraat in  $PM_{10}$  en dagelijkse sterfte aan hart- en vaatziekten (Hoek et al., 2000).

De aandacht voor veehouderij-gerelateerde secundaire fijnstof blootstelling is van relatief recente datum en feitelijk een nauwelijks bestudeerd fenomeen. Kort geleden is hier in een aantal tijdschriften nog op gewezen (Lelieveld et al., 2015; Brunekreef et al., 2015). In de studie van Lelieveld en anderen wordt op wereldschaal de bijdrage van de  $PM_{2.5}$  aan voortijdige sterfte gemiddeld en de bijdrage vanuit agrarische bronnen aan deze sterfte. Zoals aangegeven zijn er meerdere studies die wijzen op effecten van  $NH_3$  of nitraat in deeltjesvormige luchtverontreiniging. De in de VGO-studie gevonden effecten van  $NH_3$  op de longfunctie zijn te plaatsen in de bredere context van literatuur over effecten van secundair fijnstof. Het deel van de VGO-studie waarover nu wordt gerapporteerd is niet primair ontworpen om effecten van dag-tot-dag variatie in luchtverontreiniging op de longfunctie te kunnen onderzoeken. Op grond van deze resultaten blijkt het wel relevant te zijn om nader te onderzoeken of pieken in luchtverontreiniging, die samenhangen met emissies door de veehouderij, effecten hebben op de gezondheid in gebieden met veel veehouderij. De panelstudie onder mensen met COPD waarover later dit jaar wordt gerapporteerd zal hier verder inzicht in moeten geven, maar beperkt zich tot acute respiratoire effecten.

Bekend is dat de huidige wetenschappelijke inzichten aangeven dat ernstige gezondheidseffecten te verwachten zijn onder de EU-grenswaarde voor  $PM_{2.5}$ . De veehouderij, als bron van  $NH_3$ , draagt significant bij aan de vorming van secundair  $PM_{2.5}$  (ammoniumsulfaten en -nitraten). De verschillende componenten van deeltjesvormige luchtverontreiniging zijn geassocieerd met verschillende gezondheidseffecten maar er is nog niet voldoende wetenschappelijke informatie om tot differentiatie van componenten of bronnen in relatie tot specifieke gezondheidseffecten te komen (WHO, 2013). Echter, met de gevonden associatie tussen  $NH_3$ -blootstelling en longfunctie in de VGO-populatie wordt dit wel een relevante onderzoeksvraag: 'Wat is de bijdrage van de veehouderij aan de als gevolg van fijnstof waargenomen gezondheidseffecten'. Deze vraag is in de wetenschappelijke literatuur nog niet uitgebreid verkend en de nadruk heeft in het fijnstofonderzoek gelegen op verkeer- en (niet-agrarische) industrie-gerelateerde luchtverontreiniging.

# 5 Zoönosen bij omwonenden van veehouderijen

## 5.1 Achtergrond en selectiecriteria zoönoseverwekkers



In dit onderdeel van het VGO-project is in het bloed<sup>1</sup> van de 2.494 deelnemers aan het medisch onderzoek gekeken naar aanwezigheid van antistoffen tegen enkele specifieke zoönotische ziekteverwekkers.<sup>2</sup> Indien antistoffen worden aangetoond, geeft dit aan dat de persoon kortere of langere tijd geleden is blootgesteld aan het betreffende micro-organisme en dat er op enig moment een infectie<sup>3</sup> heeft plaatsgevonden. Bij de meeste infectieziekten zal slechts een minderheid van de geïnfecteerde personen ook daadwerkelijk ziekteverschijnselen ontwikkelen. Het onderzoek naar antistoffen is daarmee complementair aan de metingen van micro-organismen in de lucht en de studie naar gezondheidsproblemen in de huisartsenpraktijk. Door deze drie

<sup>1</sup> In feite gaat het om onderzoek van serum (serologisch onderzoek), een onderdeel van het bloed.

<sup>2</sup> De termen ziekteverwekkers, pathogenen en micro-organismen worden in de tekst door elkaar gebruikt.

<sup>3</sup> De termen besmetting en infectie worden in de tekst door elkaar gebruikt.

componenten van het VGO-onderzoek wordt het spectrum onderzocht van blootstelling (luchtmetingen), infectie (bepaling van antistoffen) tot ziekte (pneumonie<sup>4</sup> en andere gezondheidsproblemen in de huisartsenpraktijk). De aanwezigheid van antistoffen is in analyses gerelateerd aan afstand tot veehouderij en andere veehouderij-gerelateerde kenmerken (paragraaf 2.3) door middel van ruimtelijke analyses.

Bij de selectie van de zoönosen hebben verschillende overwegingen een rol gespeeld:

1. Allereerst is beoordeeld welke zoönotische pathogenen mogelijk via de lucht overdraagbaar zijn van landbouwhuisdieren naar omwonenden. Hierbij is het tevens van belang dat het pathogeen aangetoond kan worden in de lucht, zodat in een later stadium gedetailleerde analyses kunnen worden uitgevoerd naar de relatie tussen blootstelling (aantonen van het pathogeen in de lucht) en infectie (aanwezigheid van antistoffen tegen het pathogeen in bloed).
2. Er is tevens gekeken naar de prioritering zoals die is ontwikkeld in het Emerging Zoönosen-programma (EmZoo) (Van der Giessen et al., 2010). De zogenaamde EmZoo-lijst geeft aan welke opkomende zoönosen de grootste bedreiging vormen voor de Nederlandse dier- en volksgezondheid.
3. Vervolgens is beoordeeld of het pathogeen mogelijk pneumonie kan veroorzaken. Dit vanwege een belangrijk doel voor het VGO-project om onderzoek te doen naar oorzaken van het in verhoogde mate voorkomen van pneumonie rondom pluimveebedrijven en geitenbedrijven.

<sup>4</sup> Pneumonie = longontsteking.

4. Ten slotte is het uiteraard noodzakelijk dat voor het geselecteerde micro-organisme een betrouwbare serologische test beschikbaar is.

Door dit laatste criterium vallen enkele mogelijk belangrijke zoönotische pathogenen af. Bijvoorbeeld psittacose (papegaaizenziekte) is een sterk ondergediagnosticeerd en onder-gerapporteerde zoönotische aandoening die zich vaak presenteert als pneumonie. De laatste jaren komt er steeds meer bewijs, vooral vanuit België en Frankrijk, dat niet alleen papegaaiaachtigen en duiven, maar vooral pluimvee (kippen, eenden, kalkoenen) een belangrijk reservoir voor deze zoönose vormt (Van der Hoek et al., 2014). De bacterie die psittacose veroorzaakt, *Chlamydia psittaci*, is dus relevant in het kader van de vraagstelling van het VGO-onderzoek. Helaas bestaat er nog geen serologische test die op basis van een éénmalig serummonster betrouwbare resultaten kan geven. Er loopt een project van RIVM en het CVI om een dergelijke test te ontwikkelen. Het is te verwachten dat in een later stadium de sera die nu zijn opgeslagen in een biobank, alsnog getest kunnen worden op de aanwezigheid van antistoffen tegen de verwekker van psittacose. Het ontbreken van een betrouwbare test voor serologisch bevolkingsonderzoek geldt ook voor infectie met *Campylobacter*-bacteriën. Infecties met *Campylobacter* zijn vooral voedsel-gerelateerd maar overdracht van dier naar mens via de lucht is niet uitgesloten. Een aanwijzing hiervoor komt uit de sterke daling van humane gevallen in het gebied waar veel pluimveebedrijven zijn geruimd tijdens de uitbraak van hoog-pathogene vogelgriepvirus H7N7 in 2003 (Friesema et al., 2012). Hoewel infecties meestal geen pneumonie veroorzaken, staat *Campylobacter* wel op de vierde plaats op de EmZoo-lijst.

**Tabel 5.1** Belangrijkste pathogenen die werden aangetoond bij 339 patiënten met pneumonie in het Jeroen Bosch ziekenhuis, 2007-2010.

Pathogeen	Aantal (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	74 (22%)
<i>Coxiella burnetii</i>	48 (14%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	20 (6%)
Humaan influenza virus	16 (5%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	15 (4%)
<i>Legionella pneumophila</i>	7 (2%)
<i>Chlamydia psittaci</i>	3 (1%)

Het totaal aantal patiënten is 339

## 5.2 Zoönosen als oorzaak van pneumonie

Een opvallende bevinding uit de IVG-studie was dat huisartsen vaker de diagnose pneumonie stelden bij mensen die dichtbij pluimveebedrijven woonden (Heederik en Yzermans, 2011; Smit et al., 2012). Een dergelijk verhoogd voorkomen van pneumonie werd ook gevonden rond geitenbedrijven maar dat was niet verwonderlijk omdat de IVG-studie plaatsvond in 2009, tijdens de piek van de Q-koortsepidemie. Er was echter geen directe verklaring voor een mogelijke relatie tussen pluimveebedrijven en pneumonie. Medische dossiers konden daarbij ook geen uitsluitel geven, want bij het overgrote deel van patiënten die wegens pneumonie door de huisarts worden behandeld of die opgenomen worden in het ziekenhuis, wordt de bacterie of het virus dat de infectie veroorzaakt niet vastgesteld. In een studie in het Jeroen Bosch ziekenhuis in Den Bosch is over de periode november 2007-januari 2010 geprobeerd het oorzakelijke micro-organisme vast te stellen bij patiënten die wegens een pneumonie op de eerste hulp werden onderzocht (Van Gageldonk-Lafeber et al., 2013). Tabel 5.1 toont de belangrijkste pathogenen die werden gevonden. Alleen van *Coxiella burnetii* (Q-koorts) en *Chlamydia psittaci* (psittacose, papegaaizenziekte) is bekend dat ze van dier naar mens worden overgedragen. Bij een virale pneumonie als complicatie van seizoens-influenza, wordt aangenomen dat het om humane influenzavirussen gaat.

## 5.3 Uiteindelijke selectie zoönosen

Bij een aantal zoönotische pathogenen, zoals het hepatitis E-virus, is nog onbekend of overdracht via de lucht een rol speelt. Op basis van onderzoek bij bloed-donoren is aangetoond dat veel Nederlanders antistoffen hebben tegen hepatitis E virus (Slot et al., 2013). Omdat bekend is dat varkens in Nederland in hoge mate zijn geïnfecteerd met het hepatitis E-virus, is in de VGOstudie ook serologisch (antistof) onderzoek gedaan naar hepatitis E.

Uiteindelijk is een keuze gemaakt voor onderzoek naar antistoffen tegen *Coxiella burnetii* (Q-koorts), vogelgriepvirus en hepatitis E-virus. Voor Q-koorts en hepatitis E bestaan internationaal geaccepteerde en gevalideerde serologische testen waarmee het RIVM ruime ervaring heeft. Infectie met het vogelgriepvirus (aviaire influenza) staat bovenaan de EmZoo-lijst. Op het RIVM is een methode ontwikkeld om op basis van één enkel bloedmonster antistoffen te kunnen bepalen tegen verschillende humane en aviaire influenzavirussen.

**Tabel 5.2** Percentage deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek met antistoffen tegen het Hepatitis E virus per onderzoekscentrum en de varkensdichtheid in de betreffende gemeente.

Onderzoekscentrum	Deelnemers	Positief	% Positief	Varkens per km <sup>2</sup>
Horn	84	30	35,7	1.268
Asten	288	98	34,0	3.535
Budel	184	60	32,6	1.080
Heeswijk-Dinther	372	112	30,1	3.812
Someren	170	50	29,4	3.447
Bakel	308	90	29,2	3.756
Boxtel	169	46	27,2	988
St. Anthonis	375	101	26,9	4.460
Stramproy	229	61	26,6	878
Afferden	47	12	25,5	717
Deurne	124	23	18,5	3.882
Heusden	72	12	16,7	3.535
	<b>Totaal 2.422</b>	<b>Totaal 695</b>	<b>Gemiddeld 28,7</b>	<b>Gemiddeld 2.506</b>

## 5.4 Methode

Bepaling van antistoffen in het bloed is uitgevoerd onder de 2.494 personen die hebben deelgenomen aan het medisch onderzoek in één van de twaalf tijdelijke onderzoekscentra. De aanwezigheid van antistoffen tegen de verschillende pathogenen is vervolgens in epidemiologische analyses gerelateerd aan afstand van woonadres tot veehouderij en aantallen dieren en aantallen bedrijven van verschillende soorten rond het woonadres. Hoe deze veehouderij-gerelateerde kenmerken zijn berekend staat beschreven in paragraaf 2.3. Demografische gegevens en informatie over mogelijke andere risicofactoren voor zoönosen zijn verkregen uit de vragenlijsten van de deelnemers aan het medisch onderzoek.

Zoals vastgelegd in het door de medisch-ethische toetsingscommissie goedgekeurde studieprotocol en het informatiemateriaal voor de deelnemers, zijn de deelnemers niet geïnformeerd over de resultaten van dit serologisch onderzoek. Dit omdat de aanwezigheid van antistoffen een blootstelling in het verleden laat zien en geen reden is voor verder medisch onderzoek.

Aan alle deelnemers is toestemming gevraagd om sera op te slaan zodat later nog aanvullend serologisch onderzoek kan worden gedaan naar nieuwe 'emerging' zoönosen, andere pathogenen die pneumonie kunnen veroorzaken en pathogenen waarvoor op dit moment geen betrouwbare serologische testen beschikbaar zijn.

## 5.5 Hepatitis E

Hoewel er nog weinig bekend is, wordt aangenomen dat het type hepatitis E-virus dat in Nederland en andere Europese landen circuleert (genotype 3) weinig ziekte veroorzaakt. Toch blijkt dat een groot deel van de algemene Nederlandse bevolking antistoffen heeft tegen dit virus. Zo bleek bij een onderzoek in 2011-2012 dat 27% van de Nederlandse bloeddonoren antistoffen tegen hepatitis E had (Slot et al., 2013). Andere soorten hepatitis E-virussen (vooral genotype 1) die in ontwikkelingslanden voorkomen hebben daar een veel grotere ziektelast en veroorzaken regelmatig epidemieën van geelzucht. In Nederland zijn wel patiënten ernstig ziek geworden door hepatitis E-virusinfectie (genotype 3), maar dat betreft personen met een sterk verminderde weerstand, vooral transplantatiepatiënten.

Hepatitis E-virus genotype 3 wordt in Nederland gevonden in vlees en ontlasting van varkens, maar het is nog onbekend hoe mensen besmet raken met dit virus. De belangrijkste manier van overdracht naar de algemene bevolking vindt waarschijnlijk plaats door het consumeren van varkensproducten. Echter, omdat geïnfecteerde varkens grote hoeveelheden virus kunnen uitscheiden via de ontlasting, kan overdracht via het milieu (oppervlakte water, bodem, lucht) niet worden uitgesloten.

**Tabel 5.3** Resultaten van multivariate logistische regressie analyse naar risicofactoren voor aanwezigheid antistoffen tegen het hepatitis E virus.

Mogelijke risicofactoren	N	Seroprevalentie (%) <sup>1</sup>	Gecorrigeerde Odds Ratio <sup>2</sup>	[95%BI] <sup>3</sup>
<b>Leeftijd (jaren)</b>				
20-29	50	10,0	Referentie	
30-39	179	15,1	1,49	[0,54-4,13]
40-49	432	19,2	2,01	[0,77-5,26]
50-59	661	25,1	2,58	[1,00-6,70]
60-69	938	37,5	4,22	[1,63-10,91]
>=70	162	38,3	4,15	[1,53-11,24]
<b>Geslacht</b>				
Vrouw	1.318	25,6	Referentie	
Man	1.104	32,3	1,21	[1,00-1,47]
<b>Opleidingsniveau</b>				
Hoog	733	24,8	Referentie	
Gemiddeld	1.080	26,9	1,10	[0,87-1,38]
Laag	609	36,5	1,36	[1,04-1,76]
<b>Dieet zonder varkensvlees<sup>4</sup></b>				
Nee	2.360	28,8	Referentie	
Ja	47	19,2	0,72	[0,33-1,59]
<b>Ooit gerookt?</b>				
Nee	1.034	26,5	Referentie	
Ja	1.388	30,3	0,96	[0,79-1,17]
<b>Woonde als kind in VGO studie gebied?<sup>4</sup></b>				
Nee	580	32,2	Referentie	
Ja	1.816	27,4	0,85	[0,68-1,07]
<b>Woonde als kind op varkensboerderij?<sup>4</sup></b>				
Nee	1.928	27,6	Referentie	
Ja	468	32,5	1,21	[0,94-1,55]
<b>Als kind werkzaamheden verricht op boerderij?<sup>4</sup></b>				
Nee	1.090	26,9	Referentie	
Ja	1.220	29,7	1,02	[0,83-1,27]
<b>Aantal varkens binnen 1.000 meter van huisadres (tertielen)</b>				
<= 1.003	807	32,1	Referentie	
> 1.003 en <= 5.771	808	26,9	0,79	[0,63-0,99]
> 5.771	807	27,1	0,83	[0,66-1,04]

1 Hierbij zijn de positieve en 'borderline' serologische resultaten samengevoegd (anti-HEV IgG ratio >= 0,90)

2 Odds Ratio. De odds ratio voor elke variabele is gecorrigeerd voor verschillen tussen de deelnemers in de overige variabelen. Odds ratio's en 95% betrouwbaarheidsinterval- len zijn berekend voor deelnemers voor wie informatie over alle variabelen beschikbaar was (N= 2.301).

3 95% betrouwbaarheids interval

4 Door het ontbreken van data tellen het totaal niet op tot 2.422 deelnemers

Vanuit de situatie van een toenemend aantal infecties (Zaaijer, 2015) met onduidelijke manier van overdracht naar de mens, is besloten om in de VGO-studie na te gaan of mensen die dicht bij varkensbedrijven wonen een verhoogde kans hebben op hepatitis E-infectie.

Daartoe zijn de serummonsters van deelnemers in het laboratorium van het RIVM onderzocht met een test die ook in de studie onder bloeddonoren is gebruikt (Wantai hepatitis E IgG ELISA, Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co. Ltd., Beijing, China).

Er waren 2.422 serologische uitslagen beschikbaar voor verdere analyse. Bij 28,7% van deze sera waren antistoffen aantoonbaar (Tabel 5.2). De seroprevalentie varieerde van 16,7% in Heusden tot 35,7% in Horn. Echter, het onderzoekscentrum Heusden ligt (net als het onderzoekscentrum Asten) in de gemeente Asten en die heeft met 3.535 varkens per km<sup>2</sup> een relatieve hoge varkensdichtheid. De varkensdichtheid in de gemeente Leudal, met het onderzoekscentrum Horn, is met 1.268 varkens per km<sup>2</sup> veel lager.

De deelnemers met een positieve antistofuitslag woonden niet dicht bij varkensbedrijven dan deelnemers met een negatieve uitslag. De mediane afstand van huisadres tot dichtstbijzijnd varkensbedrijf was zelfs hoger voor de deelnemers met positieve antistofuitslag dan voor de deelnemers met een negatieve antistofuitslag (respectievelijk 723 meter en 663 meter).

Ook was er geen associatie tussen het aantal varkens binnen 1.000 meter rond het woonadres en het hebben van antistoffen tegen hepatitis E (Tabel 5.3). Wel was er een sterke toename van het percentage positieven met toenemende leeftijd, van 10,0% onder de deelnemers van 20-29 jaar oud tot 38,3% onder de deelnemers van 70 jaar of ouder. Deelnemers die in de vragenlijst hadden aangegeven recent geen varkensvlees te hebben geconsumeerd hadden een relatief lage seroprevalentie (19,2%) maar het betrof slechts 47 deelnemers en het verschil met de deelnemers die wel varkensvlees hadden gegeten was niet statistisch significant. Een verhoogd risico op het hebben van antistoffen tegen het hepatitis E-virus werd verder gevonden voor mannen ten opzichte van vrouwen en laagopgeleiden ten opzichte van hoogopgeleiden.

De analyses zijn ook uitgevoerd met het aantal varkensbedrijven in plaats van het aantal dieren binnen 1.000 meter van het woonadres. Ook dit bleek geen significante risicofactor.

De conclusie uit deze studie is dat de seroprevalentie van hepatitis E in het VGO-gebied niet verschilt van die in de algemene Nederlandse bevolking en dat er geen associatie is tussen aanwezigheid van antistoffen tegen hepatitis E en nabijheid tot varkensbedrijven. Het leeftijds patroon suggereert een cumulatieve blootstelling over de jaren. Voedselgerelateerde risicofactoren konden op basis van het VGO-medisch onderzoek niet goed onderzocht worden. Van 2015 tot 2017 wordt door het RIVM een studie uitgevoerd onder patiënten met acute hepatitis E-infectie en controle personen die er vooral op gericht is overdracht via voedsel nader te onderzoeken.

## 5.6 Q-koorts

Er is sinds de eerste uitbraak van Q-koorts in Nederland in 2007 veel onderzoek gedaan waardoor de kennis over Q-koorts in Nederland maar ook internationaal enorm is toegenomen. Onder andere zijn inmiddels al veertien academische proefschriften verschenen over humane en veterinaire aspecten van Q-koorts.

De belangrijkste klinische presentatie van acute Q-koorts is pneumonie (Dijkstra et al., 2012) en in het IVG-project kwam pneumonie vaker voor in de nabijheid van geiten en pluimveehouderij. Nu de Q-koortsepidemie voorbij is, lijkt het onwaarschijnlijk dat Q-koorts nog een belangrijke oorzaak is van pneumonie. Echter, gezien de recente geschiedenis van Q-koorts in Nederland met de grote impact die de epidemie heeft gehad op patiënten en de samenleving als geheel, is toch besloten om na te gaan in welke mate antistoffen tegen de bacterie *Coxiella burnetii* nog voorkomen en in hoeverre er nog een relatie is met veehouderij.

De sera werden getest op aanwezigheid van IgG-antistoffen tegen *Coxiella burnetii* fase II-antigeen met een commerciële 'enzyme-linked immunosorbent assay' (Serion ELISA classic, Virion/Serion, Würzburg, Duitsland). De serologische resultaten werden uitgedrukt in internationale eenheden per ml (IU/ml). Monsters met een waarde < 20 IU/ml werden als negatief gescoord, 20-30 IU/ml als 'borderline' en > 30 IU/ml als positief. In de epidemiologische analyses zijn de borderline en positieve resultaten samen gevoegd.

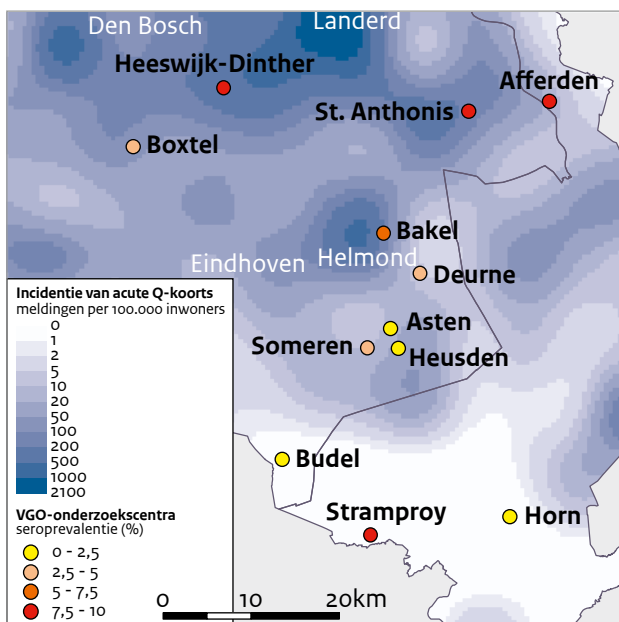
Van 2.422 deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek was een serologisch test resultaat beschikbaar. De seroprevalentie was gemiddeld 6,0%, variërend per onderzoekscentrum van 1,4% in Heusden tot 10,0% in Heeswijk-Dinther (Tabel 5.4).

**Tabel 5.4** Percentage deelnemers aan het VGO-gezondheidsonderzoek met antistoffen tegen *Coxiella burnetii* (Q-koorts) per onderzoekscentrum.

Onderzoekscentrum	Deelnemers	Positief (%)
Heeswijk-Dinther	372	37 (10,0%)
Stramproy	229	21 (9,2%)
St. Anthonis	375	34 (9,1%)
Afferden	47	4 (8,5%)
Bakel	308	19 (6,2%)
Deurne	124	6 (4,8%)
Boxtel	169	6 (3,6%)
Someren	170	6 (3,5%)
Asten	288	7 (2,4%)
Horn	84	2 (2,4%)
Budel	184	3 (1,6%)
Heusden	72	1 (1,4%)
<b>Totaal</b>	<b>2.422</b>	<b>Totaal 146 (6,0%)</b>

Totaal aantal positieven 146, gemiddeld percentage positieven 6%

**Figuur 5.1** Incidentie van acute Q-koorts meldingen tijdens de Q-koorts epidemie van 2007-2010 in het VGO onderzoeksgebied.



De acute Q-koorts meldingen zijn gebaseerd op aantallen meldingen per 100.000 inwoners op 6-positie postcodeniveau. De locaties van de 12 VGO onderzoekscentra zijn aangegeven met daarbij het percentage deelnemers dat antistoffen had tegen *Coxiella burnetii* (seroprevalentie).

Er was een duidelijke relatie tussen seroprevalentie in het VGO onderzoek en de incidentie van acute Q-koortsmeldingen ten tijde van de Q-koortsepidemie (Figuur 5.1). Een uitzondering is de relatief hoge seroprevalentie onder de deelnemers bij het onderzoekscentrum Stramproy, terwijl daar over de gehele periode 2007-2010 geen enkele patiënt is gemeld met acute Q-koorts.

Nabijheid tot een geitenbedrijf is een zeer belangrijke risicofactor voor het hebben van antistoffen tegen *Coxiella burnetii* (Tabel 5.5). Dat geldt vooral voor geitenbedrijven waar abortusstormen door Q-koorts hebben plaatsgevonden en voor bedrijven die positief zijn bevonden in de tankmelkmonitoring. Het risico op Q-koorts bij deelnemers die dichtbij een schapen- of rundveebedrijf wonen is niet verhoogd.

Er was al overtuigend epidemiologisch bewijs dat de bacterie *Coxiella burnetii* zich tijdens de grote epidemie in Nederland vooral via de lucht heeft verspreid vanuit grote melkgeitenbedrijven waar abortusstormen door Q-koorts hebben plaatsgevonden (Van Steenberg et al., 2007; Van der Hoek et al., 2010; Ladbury et al., 2015). De huidige studie bevestigt het sterke verband tussen besmette geitenbedrijven en infectie met de Q-koortsbacterie. In welke mate verspreiding plaatsvindt vanuit melkgeitenbedrijven naar omwonenden hangt af van wind en andere weersfactoren, vegetatiepatronen, bodemvochtomstandigheden en fijnstofconcentraties in de lucht (Reedijk et al., 2013; Van der Hoek et al., 2013; Van Leuken et al., 2015).

De resultaten van het Q-koorts serologisch onderzoek passen bij een situatie enkele jaren na een grote epidemie. In gebieden waar tijdens de epidemie veel Q-koorts voorkwam is de seroprevalentie hoger dan in gebieden met weinig Q-koortsmeldingen tijdens de epidemie (Figuur 5.1).

De melkgeiten in Nederland worden nog steeds gevaccineerd tegen Q-koorts. Sinds 2009 zijn er geen abortusstormen meer geweest op melkgeitenbedrijven en begin 2016 stond nog slechts één melkgeitenbedrijf als positief te boek bij de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit op basis van de verplichte tankmelk monitoring (Figuur 5.2). In Figuur 5.2 zijn de bedrijven binnen het VGO-gebied apart weergegeven met als definitie < 5 km afstand van één van de 2.494 VGO-deelnemers.



**Tabel 5.5** Multivariate analyse van risicofactoren voor aanwezigheid van antistoffen tegen *Coxiella burnetii* bij 2.422 deelnemers aan het VGO-gezondheidsonderzoek met relatief risico's (RR) en 95% betrouwbaarheidsintervallen (95%BI).

	Deelnemers (%) (n=2.422)	RR (95%BI) <sup>1</sup>	p-waarde
<b>Leeftijd</b>			
<40 jaar	229 (9,5)	Referentie	
40-60 jaar	1.093 (45,1)	0,9 (0,5-1,5)	0,583
>60 jaar	1.100 (45,4)	1,0 (0,6-1,8)	0,900
Ooit gerookt	1.318 (54,6)	0,7 (0,5-1,0)	0,064
Geslacht vrouw	1.318 (54,4)	0,8 (0,6-1,0)	0,093
<b>Veehouderijen<sup>2</sup></b>			
Aanwezigheid besmet geitenbedrijf (ja/nee) binnen 500m			
binnen 1.000m	4 (0,2)	8,0 (3,0-21,1)	<0,001
binnen 1.500m <sup>3</sup>	29 (1,2)	4,6 (2,5-8,3)	<0,001
binnen 2.000m <sup>3</sup>	127 (5,2)	3,0 (1,9-4,6)	<0,001
	270 (11,2)	2,1 (1,4-3,1)	<0,001
Aanwezigheid geitenbedrijf (ja/nee)			
binnen 500m	40 (1,7)	2,1 (0,9-4,7)	0,093
binnen 1.000m	172 (7,1)	2,8 (1,9-4,2)	<0,001
Aanwezigheid schapenbedrijf (ja/nee)			
binnen 500m	127 (5,2)	1,2 (0,6-2,2)	0,675
binnen 1.000m	409 (16,9)	1,4 (1,0-2,1)	0,071
Aanwezigheid rundvee bedrijf (ja/nee)			
binnen 500m	1.185 (48,9)	1,1 (0,8-1,6)	0,458
binnen 1.000m	2.271 (93,8)	1,3 (0,6-2,9)	0,535
<b>Aantal dieren<sup>4</sup></b>			
>50 geiten binnen 1.000m	266 (11,0)	1,8 (1,2-2,7)	0,006
>50 schapen binnen 1.000m	649 (26,8)	1,3 (0,9-1,8)	0,109
Aantal koeien binnen 1.000m (kwartielen)			
≤314	799 (33,0)	Referentie	
315-834	799 (33,0)	1,0 (0,7-1,5)	0,892
≥835	824 (34,0)	1,1 (0,7-1,6)	0,800

1 Gecorrigeerd voor verschillen in geslacht, leeftijd en rookgedrag

2 Gecorrigeerd voor aanwezigheid andere typen veehouderij (geit, schaap, koe)

3 Gecorrigeerd voor aanwezigheid andere typen veehouderij binnen 1.000m (geit, schaap, koe)

4 Gecorrigeerd voor aanwezigheid andere diersoorten (geit, schaap, koe)

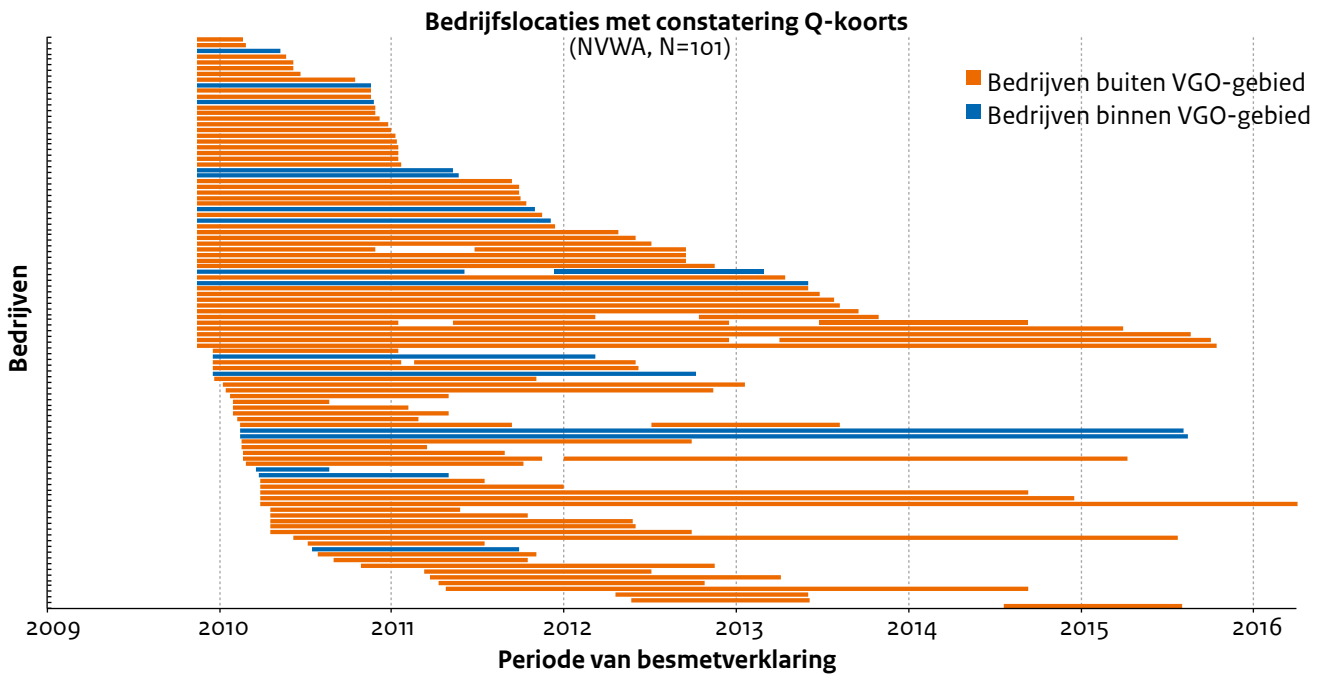
Het aantal meldingen van acute Q-koorts is teruggelopen van een piekaantal in 2009 van 2.354 tot 23 in 2015 ([http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Q/Q\\_koorts](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Q/Q_koorts)). Toch is de bacterie wijdverspreid in de omgeving en komt het ook voor bij ratten en andere wilde dieren zodat incidentele besmettingen en ziektegevallen ook de komende jaren zullen voorkomen, net als voor de epidemie. Het is belangrijk om de surveillance aan zowel de veterinaire als humane kant te continueren en de data te delen. Eventuele signalen kunnen dan besproken

worden door veterinaire en public health deskundigen tijdens het maandelijks signaleringsoverleg zoönoten.

## 5.7 Influenza

Aviaire influenza (vogelgriep)-virussen veroorzaken normaliter geen ziekte bij de mens. Toch zijn de afgelopen jaren in verschillende landen in de wereld mensen ernstig ziek geworden en overleden door pneumonie veroorzaakt door verschillende aviaire influenzavirussen. In Nederland

**Figuur 5.2** Overzicht van de periodes waarover melkgeiten en melkschapenbedrijven in de tankmelk monitoring door de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit als positief werden beschouwd voor *Coxiella burnetii*.



Positief geteste bedrijven worden voor minstens 1 jaar als positief beschouwd door de NVWA.

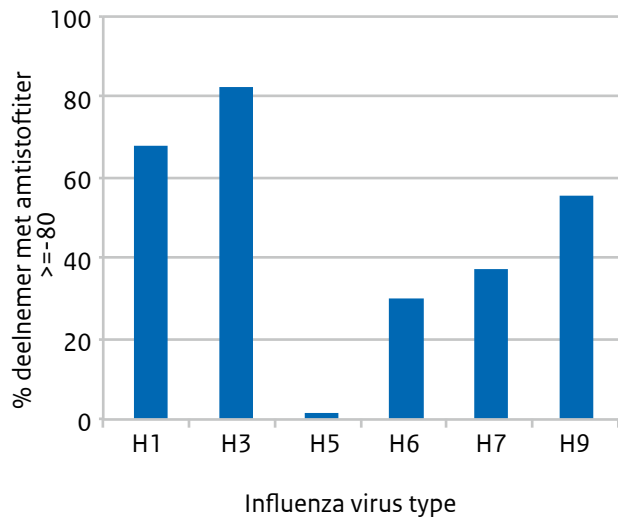
was in 2003 sprake van ernstige uitbraken veroorzaakt door het hoog pathogene aviaire influenzavirus type H7N7 waarbij 450 mensen ziek zijn geworden en een dierenarts is overleden (Koopmans et al., 2004). Er zijn toen meer dan 30 miljoen kippen geruimd. In november 2014 was wederom sprake van uitbraken van hoog pathogene influenzavirusinfecties<sup>5</sup> bij pluimveebedrijven, dit keer veroorzaakt door het influenzavirus type H5N8. Voor zover bekend zijn tijdens deze uitbraken geen mensen ziek geworden door dit aviaire influenzavirus. Of mensen die zijn blootgesteld aan besmette kippen geïnfecteerd zijn geraakt en daardoor antistoffen hebben ontwikkeld tegen het H5N8-virus is onbekend. In 2015 en 2016 is sprake geweest van meer dan 70 uitbraken van aviaire influenza op pluimveebedrijven in Frankrijk veroorzaakt door verschillende typen virus. In Nederland worden ieder jaar een aantal bedrijven geruimd met een besmetting met een laag-pathogene variant van H5 of H7. Het gevaar bestaat dat de circulerende aviaire influenzavirussen op een gegeven moment muteren en dan overdraagbaar worden van mens naar mens. Dat kan ernstige gevolgen hebben omdat er weinig immuniteit is tegen deze virussen onder de bevolking.

<sup>5</sup> Onderscheid hoog pathogeen/laag pathogeen bij aviaire influenzavirussen is op basis van laboratoriumonderzoek waarbij gekeken wordt naar het percentage kippen dat doodgaat na inspuiten van het virus. Er is dus geen directe relatie met pathogeniteit (ernst van de infectie) voor de mens.

Het RIVM heeft een zogenaamde ‘protein micro-array’ ontwikkeld waarmee in één serummonster de antistoffen kunnen worden bepaald tegen verschillende humane en aviaire influenzavirussen. Met deze testmethode is in het bloed van de deelnemers aan het VGO-bevolkingsonderzoek gekeken naar de aanwezigheid van antistoffen tegen deze virussen. Interpretatie van serologische resultaten uit een bevolkingsonderzoek is echter lastig omdat bij influenza sprake is van kruisreacties. Dat betekent dat een positieve uitslag op antistoffen tegen een aviair influenzavirus veroorzaakt kan zijn door eerdere infectie met een humaan influenzavirus. Ook kunnen antistoffen tegen influenza het gevolg zijn van jaarlijkse vaccinatie tegen humane influenza. Voor het huidige onderzoek zijn vooral de sera relevant die een sterk positieve reactie geven op aanwezigheid van antistoffen tegen een H5, H6, H7 of H9 aviaire influenza-virus terwijl antistoffen tegen humane influenzavirussen H1 en H3 in hetzelfde monster minder positief zijn. In dat geval is het namelijk minder waarschijnlijk dat er sprake is van kruisreactie tegen een humaan influenzavirus en zou er sprake kunnen zijn geweest van infectie met een aviair influenzavirus in het verleden.

Van 2.413 deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek was een serologisch testresultaat beschikbaar. Resultaten van de serologische testen tonen algemeen hoge respons op de humane H1 en H3 influenzavirussen (Figuur 5.3).

**Figuur 5.3** Seroprevalentie van antistoffen tegen influenza virussen bij 2.413 deelnemers aan het VGO gezondheids-onderzoek.



Slechts enkele deelnemers hadden een hoge respons op het H5-virus, maar veel meer deelnemers hadden een respons op H6, H7 of H9. Uitgaande van een titer van  $\geq 80$ , was de seroprevalentie van antistoffen tegen humaan influenzavirus H1 68% (1.640/2.413) en tegen H3 82% (1.985/2.413). Seroprevalentie voor de aviaire influenzavirussen was 1% (32/2.413) voor H5, 30% (729/2.413) voor H6, 37% (892/2.413) voor H7 en 55% (1.335/2.413) voor H9.

Het is bekend dat met toenemende leeftijd de respons tegen influenzavirussen gemeten in serologische testen steeds breder wordt. Dit komt door het meerdere malen doormaken van infectie met verschillende typen humaan influenzavirus dan wel door jaarlijkse vaccinatie met vaak wisselende virussen die opgenomen zijn in het vaccin. Dit fenomeen is zichtbaar in Figuur 5.4.

Bij geen enkele deelnemer was sprake van een titer  $\geq 80$  tegen H5 in combinatie met een titer  $< 80$  voor H1 en H3. Een titer  $\geq 80$  tegen een aviaire influenzavirus in combinatie met een titer  $< 80$  voor de twee humane influenzavirussen werd wel gevonden voor H6 (3 deelnemers), H7 (11 deelnemers) en H9 (43 deelnemers). Er was wel overlap tussen de verschillende typen aviaire influenzavirus voor wat betreft hoge titers (Tabel 5.6), vooral waren hoog-positieven voor H6 en H7 ook hoog-positief voor H9.

Bij 46 deelnemers was sprake van een hoge titer tegen H6, H7 of H9 in combinatie met een lage titer tegen H1 en H3. Er was geen verschil in leeftijd tussen deze 46 deelnemers en de overige 2.362 deelnemers voor wie

**Tabel 5.6** Kruisreactiviteit tussen de aviaire influenza virussen H6, H7 en H9

		H9 <80 (laag)	H9 $\geq 80$ (hoog)	missing	totaal
H7	<80 (laag)	198	35	0	233
	$\geq 80$ (hoog)	3	8	0	11
	missing	0	0	9	9
	totaal	201	43	9	

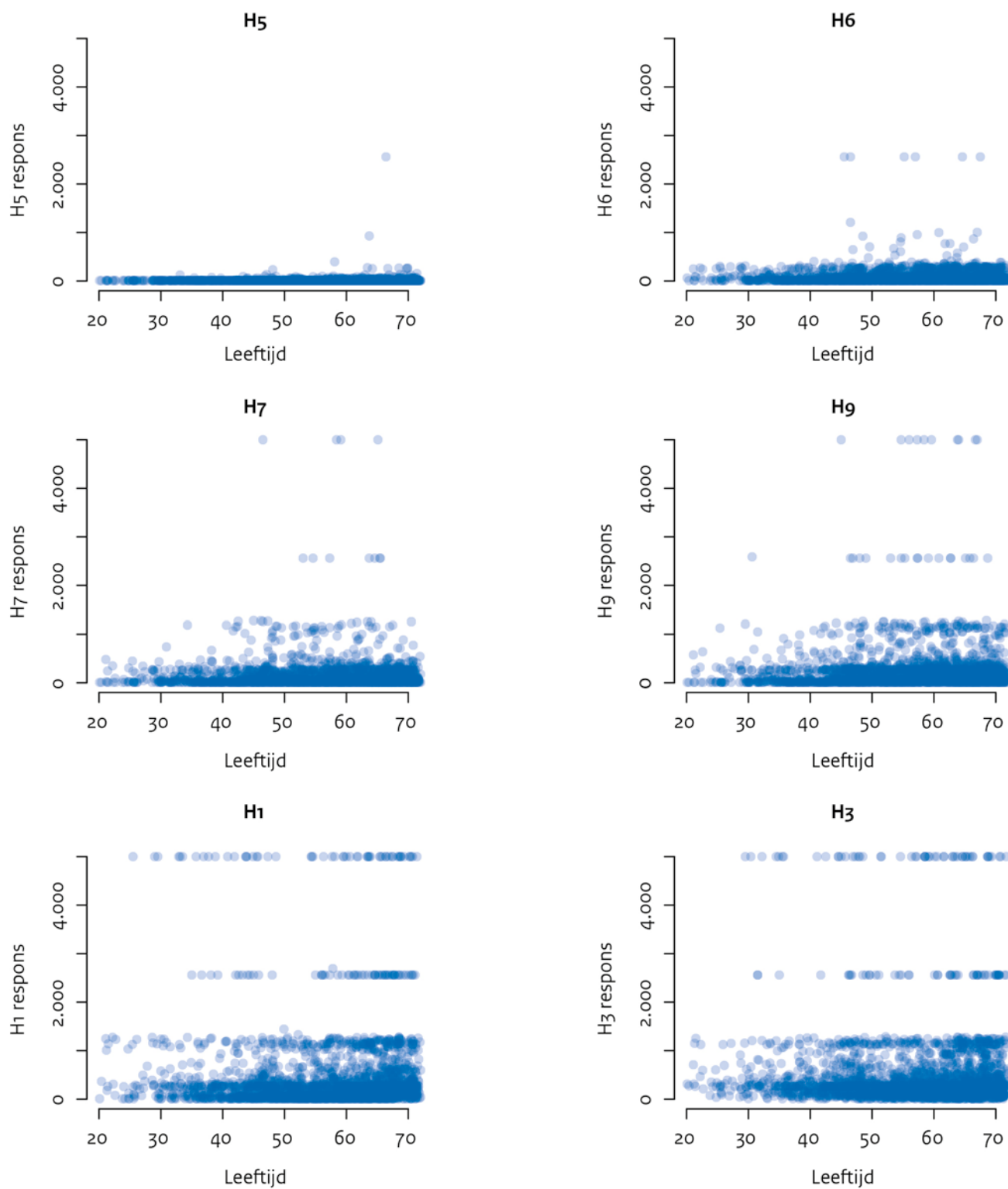
		H6 <80 (laag)	H6 $\geq 80$ (hoog)	missing	totaal
H7	<80 (laag)	231	2	0	233
	$\geq 80$ (hoog)	10	1	0	11
	missing	0	0	9	9
	totaal	241	3	9	

		H9 <80 (laag)	H9 $\geq 80$ (hoog)	missing	totaal
H6	<80 (laag)	201	40	0	241
	$\geq 80$ (hoog)	0	3	0	3
	missing	0	0	9	9
	totaal	201	43	9	

alle informatie beschikbaar was (mediane leeftijd in jaren respectievelijk 58,7 jaar en 58,6 jaar). De 46 deelnemers woonden dichtbij een pluimveebedrijf met meer dan 250 kippen dan de overige deelnemers (respectievelijk 841 meter en 930 meter) maar dit verschil was niet statistisch significant. Ook voor andere variabelen zoals aantallen kippen binnen 1.000 meter van woonadres konden geen significante verschillen worden gevonden.

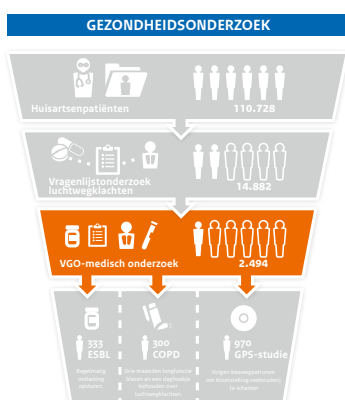
Concluderend lijkt een klein deel van de bevolking in het VGO-gebied antistoffen te hebben tegen een aviaire influenzavirus zonder dat dit kan worden verklaard door kruisreactiviteit tegen de geteste humane influenzavirussen. Een duidelijke relatie met nabijheid tot pluimvee is niet gevonden maar dat kan te maken hebben met het kleine aantal deelnemers dat een hoge titer had tegen aviaire influenzavirus en een lage titer tegen humane influenzavirus. Om de mogelijke relatie tussen blootstelling aan uitstoot van veehouderijen en infectie met aviaire influenza van omwonenden beter te beschrijven zou serologisch onderzoek moeten worden verricht op het moment dat er een uitbraak is van aviaire influenza op een bedrijf. Ook vergelijkend onderzoek tussen groepen die waarschijnlijk niet zijn blootgesteld aan aviaire influenzavirussen (mensen in pluimvee-arm gebied), groepen die waarschijnlijk wel hoog zijn blootgesteld (ruimers, pluimveehouders, mensen opgegroeid op een pluimveebedrijf) en omwonenden van pluimveebedrijven zal inzicht verschaffen in mogelijke blootstelling aan aviaire influenzavirussen.

**Figuur 5.4** Antistof titeren tegen verschillende typen influenza virus naar leeftijd van 2.413 deelnemers aan het VGO-gezondheidsonderzoek.



# 6 Dragerschap van antibiotica- resistente micro-organismen

## 6.1 Achtergrond en vraagstelling



Onder de ziekteverwekkers die kunnen overgaan van dier naar mens zijn ook micro-organismen die resistent zijn tegen één of meerdere antibiotica. Door het veelvuldige gebruik van antibiotica in de veehouderij komen antibioticaresistente micro-organismen veel bij landbouwhuisdieren voor. Hoewel het antibioticagebruik de afgelopen jaren drastisch is gedaald, blijft de problematiek bestaan.

Mensen die dergelijke resistente micro-organismen bij zich dragen worden doorgaans niet ziek, maar als er wel een infectie ontstaat, is deze vaak moeilijk te behandelen. In dit deel van het onderzoek worden dragerschap van een drietal in de veehouderij voorkomende antibioticaresistente micro-organismen onderzocht, te weten MRSA, ESBL-producerende bacteriën en *Clostridium difficile*. Het doel was om te onderzoeken of mensen die in de omgeving van veehouderijen wonen vaker drager zijn van antibioticaresistente micro-organismen ten opzichte van de algemene bevolking in Nederland, wat een indicatie zou kunnen zijn voor overdracht via het milieu.

## 6.2 Aanpak

De aanpak voor het onderzoek naar dragerschap van antibiotica resistente micro-organismen is vergelijkbaar voor de drie onderzochte micro-organismen. Voor dit dwarsdoorsnede-onderzoek kregen deelnemers een vragenlijst toegestuurd en werd voor bepaling van de aanwezigheid van MRSA een neuswat afgenomen tijdens het bezoek aan het onderzoekscentrum. Voor analyse op de aanwezigheid van extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producerende Enterobacteriaceae en *Clostridium difficile* werd mensen gevraagd een ontlastingsmonster op te sturen. Voor ESBL-producerende bacteriën zijn alleen bacteriesoorten die tot de familie Enterobacteriaceae behoren geanalyseerd, zoals *E. coli*, *Salmonella* en *Klebsiella*. Ook het gen AmpC leidt tot resistentie tegen beta-lactam antibiotica. De plasmid-gebonden vorm, die overdraagbaar is tussen bacteriën, is daarom ook meegenomen in de analyses (pAmpC).

Voor analyses naar risicofactoren zijn naast vragenlijstgegevens ook gegevens over veehouderij-gerelateerde kenmerken (paragraaf 2.3) zoals de afstand tot de dichtstbijzijnde veehouderij, en het aantal veehouderijen en dieren in een straal van 500 meter en 1.000 meter vanaf het woonadres van de deelnemers beschikbaar. Daarnaast is gebruik gemaakt van de NIVEL-zorgregistraties van huisartsen, waaruit data is gehaald over antibioticagebruik en onderliggend lijden.

De gegevens uit de vragenlijst werden geanalyseerd met logistische regressie (univariaat en eventueel multivariaat). De resultaten van deze analyses zijn weergegeven door middel van odds ratio's (OR) met bijbehorend 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI). Voor de veehouderij-gerelateerde kenmerken werd de mediaan (de middelste waarneming; geeft aan dat 50% van alle waarnemingen

een waarde heeft van kleiner dan of gelijk aan de mediaan-waarde) berekend. De Mann-Whitney U-test werd gebruikt om statistisch significante verschillen ( $p$ -waarde  $< 0,05$ ) tussen de mediane waarden aan te tonen tussen personen die wel en of geen drager zijn.

## 6.3 MRSA-dragerschap bij omwonenden van veehouderijen

### 6.3.1 Inleiding

De Meticilline Resistente *Staphylococcus aureus*, kortweg MRSA, is een stafylokok. Stafylokokken zijn bacteriën die veel voorkomen bij gezonde mensen, zonder dat zij daar last van hebben. MRSA is een *Staphylococcus aureus* die resistent is tegen meticilline. Door het 'search-and-destroy'-beleid in Nederlandse ziekenhuizen in combinatie met een restrictief antibioticagebruik is de prevalentie van MRSA relatief laag in vergelijking met veel andere landen. Ongeveer 0,2% van de algemene bevolking is drager van MRSA (Den Heijer et al., 2013). Dit betreft alle MRSA-typen. Sinds 2004 wordt ook veegerelateerde MRSA (v-MRSA) gevonden. Deze nieuwe variant werd oorspronkelijk vooral bij varkens gevonden, maar blijkt in alle landbouwhuisdieren voor te kunnen komen (Voss et al., 2005; Van Dijke et al., 2006; De Neeling et al., 2007). In de MARAN-rapportage over 2012 is 99% van de varkens koppels positief en 79% van de geteste vleeskalveren koppels (MARAN, 2013). De prevalentie bij pluimvee is veel lager (Geenen et al., 2011; Mulders et al., 2010). Ook bij paarden komt v-MRSA voor (Van Duijkeren et al., 2010). Inmiddels is v-MRSA ook aangetoond op Nederlandse eenden- en kalkoenbedrijven (Van Duijkeren et al., 2016).

Mensen die beroepsmatig contact hebben met landbouwhuisdieren hebben een sterk verhoogd risico om v-MRSA-positief (drager) te zijn. Het dragerschap onder veehouders ligt globaal tussen de 20% en 70% (Bisdorff et al., 2012; Van den Broek et al., 2009; Van Cleef et al., 2014; Graveland et al., 2010). Daarnaast behoren ook dierenartsen (Verkade et al., 2013; Cuny et al., 2009) en slachthuispersoneel in contact met levende dieren (Mulders et al., 2010; van Cleef et al., 2010a; Gilbert et al., 2012) tot de risicogroepen. Mensen die op een varkens-, pluimvee- of vleeskalverenbedrijf wonen, maar geen dagelijks contact met levende dieren hebben, hebben een veel lagere kans op v-MRSA-dragerschap dan mensen die in de stallen komen en met levende dieren werken. Een studie onder bewoners van varkensrijke gemeentes liet geen hoger risico zien op dragerschap van v-MRSA dan de gemiddelde Nederlander (Van Cleef et al., 2010b). Een Duitse studie vond een relatief hoge prevalentie van v-MRSA van 1% bij omwonenden van veehouderijbedrijven. Echter, de kans om v-MRSA-positief te zijn was groter bij mensen die veehouderij-

bedrijven bezochten om bijvoorbeeld melk en eieren te kopen en bij mensen van wie familieleden contact met landbouwhuisdieren hadden (Bisdorff et al., 2012). Direct contact met dieren is de belangrijkste risicofactor voor MRSA-besmetting, maar ongeveer 15% van de dragers van v-MRSA in Nederland geeft aan geen direct contact met varkens of kalveren te hebben (Lekkerkerk et al., 2015). Het is onduidelijk hoe mensen deze besmetting oplopen; transmissie via het milieu zou hierbij een rol kunnen spelen evenals overdracht van mens op mens.

### 6.3.2 Resultaten

Van 2.492 van de 2.494 deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek is een neuswat afgenomen en geanalyseerd. Met veertien positieven was de prevalentie van MRSA-dragerschap 0,6% (95% BI 0,3-0,9%). De prevalentie tussen de twaalf onderzoekscentra varieerde van 0,0-1,1%. Tien van de 14 MRSA (71,4%)-positieven waren drager van een MRSA behorend tot MLVA-complex 398 welke bekend staat als v-MRSA. De prevalentie van v-MRSA was 0,4% (95% BI 0,2-0,7%).

Risicofactoren zijn in kaart gebracht voor alle MRSA en voor v-MRSA. De mediane afstand tot de dichtstbijzijnde veehouderij was 184 meter voor v-MRSA-dragers en 402 meter voor niet-dragers ( $p=0,002$ ) (Tabel 6.1). Het mediane aantal veehouderijen in een straal van 1.000 meter rond het woonadres was veertien voor v-MRSA-dragers en negen voor niet-dragers ( $p=0,003$ ). De associatie met afstand blijft significant als we in bivariate analyses corrigeren voor andere factoren, zoals contact met landbouwhuisdieren, contact met varkens, contact met paarden, comorbiditeit, maagzuurremmers, reizen of werken op een boerderij tijdens de jeugd. Daarnaast waren er in een straal van 1.000 meter rond het woonadres significant meer pluimvee, runderen en paarden bij v-MRSA-dragers vergeleken met niet-dragers. Verdere analyses lieten geen aanvullende risicofactoren zien voor v-MRSA-dragerschap bij omwonenden van veehouderijen. Als alle 14 MRSA-dragers worden meegenomen, zijn reizen naar Azië, Afrika of Latijns-Amerika, contact met paarden en het werken op een boerderij tijdens de jeugd significante risicofactoren. (Tabel 6.2). Comorbiditeit en contact met landbouwhuisdieren waren borderline geassocieerd met MRSA ( $p$ -waarden respectievelijk 0,052 en 0,051). Werken op de boerderij in de jeugd is een verrassende risicofactor, aangezien dit gaat over dragerschap van een bacterie die doorgaans tijdelijk aanwezig is.

**Tabel 6.1** Analyse van de afstand naar veehouderijen voor v-MRSA bij omwonenden van veehouderijen

Afstand in meters van patiënt naar dichtbijzijnde...	v-MRSA positief mediaan (range min-max) (n=10)	v-MRSA negatief mediaan (range min-max) (n=2484)	P-waarde
Veehouderij	184 (38-605)	402 (3-1.709)	0,002
Varkenshouderij	393 (38-1.022)	689 (11-2.500)	0,014
Pluimveehouderij	487 (185-1.256)	934 (39-4.145)	0,003
Rundveehouderij	396 (80-675)	483 (3-1.709)	0,272
Paardenhouderij	479 (272-930)	761 (11-3.432)	0,010
Geitenhouderij	2.209 (406-5.351)	2.490 (99-11.477)	0,416
Schapenhouderij	1.234 (522-1.944)	1.296 (13-5.047)	0,662

**Tabel 6.2** Risicofactoren voor MRSA bij omwonenden van veehouderijen

	v-MRSA positief (n=10) % (n)	v-MRSA negatief (n=2484) % (n)	OR (95% BI)
Reizen naar...			
Zuid/Oost Europa	30 (3)	29,5 (724)	1,43 (0,32-6,41)
Afrika, Latijns-Amerika, Azië	30 (3)	14,2 (349)	2,97 (0,66-13,31)
Niet reizen of reizen naar West/Noord-Europa, Australië, Nieuw-Zeeland, Noord-Amerika	40 (4)	56,3 (1380)	Referentie
Co-morbiditeit*	42,9 (3)	20,2 (418)	2,97 (0,66-13,30)
Tijdens de jeugd werken op een boerderij	77,8 (7)	52,7 (1248)	3,15 (0,65-15,18)
Contact thuis of tijdens boerderijbezoek met landbouwhuisdieren**	66,7 (6)	41,5 (1008)	2,82 (0,70-11,31)
Contact thuis of tijdens boerderijbezoek met paarden	44,4 (4)	20,8 (503)	3,04 (0,81-11,37)

	MRSA positief (n=14) % (n)	MRSA negatief (n=2478) % (n)	OR (95% BI)
Reizen naar...			
Zuid/Oost Europa	28,6 (4)	29,5 (723)	1,53 (0,41-5,70)
Afrika, Latijns-Amerika, Azië	35,7 (5)	14,2 (347)	<b>3,97</b> (1,14-13,80)
Niet reizen of reizen naar West/Noord-Europa, Australië, Nieuw-Zeeland, Noord-Amerika	35,7 (5)	56,3 (1379)	Referentie
Co-morbiditeit*	45,5 (5)	20,1 (416)	3,31 (1,00-10,89)
Tijdens de jeugd werken op een boerderij	84,6 (11)	52,6 (1244)	<b>4,96</b> (1,10-22,43)
Contact thuis of tijdens boerderijbezoek met landbouwhuisdieren**	69,2 (9)	41,3 (1005)	<b>3,18</b> (0,98-10,36)
Contact thuis of tijdens boerderijbezoek met paarden	53,8 (7)	20,7 (500)	<b>4,46</b> (1,49-13,33)

\* Omvat cerebrovasculaire ziekten, chronische cardiovasculaire ziekten, leverziekten, chronische longziekten, chronische nierziekten, auto-immuunziekten, neurologische ziekten, diabetes en kanker

\*\* Omvat paarden, rundvee, varkens, pluimvee, schapen, geiten

### 6.3.3 Conclusie

Over het algemeen was de prevalentie van MRSA bij mensen in het VGO-gebied laag (0,6%). De prevalentie van MRSA onder omwonenden van veehouderijen lijkt echter wel licht verhoogd ten opzichte van de prevalentie in de algemene bevolking, namelijk 0,6% versus de verwachte 0,1-0,2%. Hierbij moet worden opgemerkt dat in deze studie de belangrijkste risicogroep, namelijk mensen die wonen en/of werken op veehouderijen, waren uitgesloten van deelname. De meeste MRSA-

isolaten (10/14; 71%) behoorden tot het veegerelateerde type. De prevalentie van v-MRSA was 0,4%. Er zijn geen recente, goed vergelijkbare studies die de prevalentie van MRSA in de algemene bevolking in heel Nederland onderzoeken. In de studie van Den Heijer et al. (2013) werd een prevalentie van 0,2% gevonden en 56% van de isolaten waren v-MRSA, maar in deze studie lag de nadruk op *Staphylococcus aureus*-dragerschap en werd niet selectief gekweekt voor MRSA. Hierdoor is deze gevonden prevalentie van 0,2% mogelijk een onderschatting van

de werkelijke prevalentie. In het VGO-gebied was het aantal dragers van v-MRSA wel hoger dan in de studie van Den Heijer et al. (2013). In een kleinschalige met VGO vergelijkbare studie in hetzelfde veedichte gebied (St. Antonis, Venray, Meijel) in 2008/2009 vond van Cleef et al. (2010b) een prevalentie van 0,2% bij mensen zonder contact met vee (1/534 personen positief). In een studie van Paget et al. (2015) naar MRSA-dragerschap bij patiënten van huisartsen die recent waren behandeld met antibiotica in een vee-dicht gebied in Gelderland, Brabant en Limburg was de prevalentie van MRSA 0,8%, maar drie van de vier positieve personen waren veehouder. Als deze worden uitgesloten ligt de prevalentie in deze studie op 0,2%.

De bekende risicofactor 'contact met landbouwhuisdieren' is niet gevonden als significante risicofactor voor v-MRSA maar was wel borderline significant geassocieerd met MRSA. Mogelijk dat de power van de studie te klein was om een eventueel verband aan te tonen. Dit geldt mogelijk ook voor contact met paarden, dat verder uitgezocht gaat worden. Wel laten de resultaten van dit onderzoek zien dat personen die dichterbij een veehouderij wonen, een grotere kans lijken te hebben op v-MRSA-dragerschap. De reden hiervoor is onbekend. In Nederland hebben 15-20% van de mensen die v-MRSA-drager zijn of zelfs infecties hiermee hebben geen bekende risicofactoren zoals contact met varkens/vleeskalveren en vleeskuikens (Lekkerkerk et al., 2015; 2012; Van Rijen et al., 2014). In een Duitse studie had zelfs 38% van de patiënten die drager waren van of infecties hadden met v-MRSA geen contact met landbouwhuisdieren (Deiters et al., 2015). Hieruit blijkt dat er andere risicofactoren moeten zijn voor v-MRSA, zoals transmissie van mens-op-mens en/of blootstelling via het milieu. Een recent onderzoek liet zien dat transmissie van v-MRSA optreedt naar gezinsleden zonder contact met landbouwhuisdieren binnen vrijwel alle onderzochte gezinnen van dierenartsen (Bosch et al., 2015). De sterke relatie met afstand tot veehouderijen impliceert een mogelijke blootstelling via het milieu. Het absolute aantal v-MRSA-dragers in de algemene bevolking is klein en daarom was er in de VGO-studie niet genoeg power om alle risicofactoren goed in kaart te brengen. Meer onderzoek is nodig om nog onbekende risicofactoren, zoals contact met paarden, mens-op-mens transmissie en blootstelling via het milieu voor v-MRSA vanuit de veehouderijen naar de algemene bevolking te onderzoeken om zo te bepalen of er preventieve maatregelen genomen dienen te worden.

## 6.4 Dragerschap ESBL-producerende bacteriën bij omwonenden van veehouderijen

### 6.4.1 Inleiding

ESBL-producerende bacteriën komen in toenemende mate voor bij mensen. De afkorting ESBL staat voor 'Extended Spectrum Beta-Lactamases'. Dit zijn eiwitten/enzymen die bepaalde antibiotica afbreken, waardoor de bacteriën die ESBL's produceren ongevoelig zijn voor een belangrijke groep antibiotica, de beta-lactam antibiotica. Bacteriën die ESBL's produceren zijn een belangrijke reden voor falende behandeling met beta-lactam antibiotica wat ernstige gevolgen heeft voor het onder controle krijgen van de infectie (Pitout en Laupland, 2008). ESBL-producerende bacteriën werden aanvankelijk alleen waargenomen in ziekenhuizen en de institutionele gezondheidszorg (Leverstein-van Hall et al., 2011; Overdevest et al., 2011), maar deze micro-organismen worden steeds vaker gevonden in de algemene bevolking (Dierikx et al., 2013; Huijbers et al., 2013; Huijbers et al., 2014; Reuland et al., 2015; Reuland et al., 2016), alsook bij gezelschapsdieren (Ewers et al., 2012; Dierikx et al., 2012), vee (Hartmann et al., 2012; Dahms et al., 2015), en vlees (EFSA, 2011). Mogelijke besmettingsroutes voor de mens zijn via voedsel (Leverstein-van Hall et al., 2011; Overdevest et al., 2011), door direct contact met besmette dieren (Dierikx et al., 2013; Dahms et al., 2015) of indirect via het milieu (Hartmann et al., 2012; Huijbers et al., 2015). In enkele van bovengenoemde studies is ook aangetoond dat mensen die op een veehouderij werken over het algemeen vaker drager zijn dan personen uit de algemene bevolking. Verschillende studies tonen aan dat blootstelling aan ESBL-producerende micro-organismen verhoogd is in de nabijheid van veehouderijen (Blaak et al., 2015; Von Salviati et al., 2015), echter de exacte bijdrage van het milieu en andere mogelijke bronnen aan het risico voor dragerschap bij mensen is nog niet duidelijk. Bij eerdere studies over dragerschap van ESBL-producerende bacteriën in de Nederlandse algemene populatie werden prevalenties van 5,1% en 8,6% gevonden (Huijbers et al., 2013; Reuland et al., 2016). De schatting van 8,6% werd gevonden in de stedelijke omgeving van Amsterdam (Reuland et al., 2016). De 5,1% prevalentie werd waargenomen in een studie naar het voorkomen van ESBL-producerende bacteriën in de algemene bevolking in gebieden met een hoge of lage pluimveedichtheid: er werd geen verhoogd risico gevonden voor de bevolking in het gebied met veel pluimvee (Huijbers et al., 2013). Echter, in deze studie was de gemiddelde afstand tot het dichtstbijzijnde vleeskuikenbedrijf relatief groot (in gebieden met hoge en lage dichtheden vleeskuikens: respectievelijk 2,2 en 6,2 km).



**Tabel 6.3** Prevalentie van ESBL/pAmpC resistentie genen in Enterobacteriaceae (*E. coli*/*K. pneumoniae*) per onderzoekscentrum bij omwonenden van veehouderijen

Onderzoekscentrum	Aantal deelnemers	Aantal deelnemers met ESBL/pAmpC resistentie genen gedetecteerd	Prevalentie van ESBL/pAmpC	95% BI
Afferden	49	1	2,0	0,1–9,7
Asten	282	14	5,0	2,9–8,0
Bakel	308	23	7,5	5,0–10,8
Boxtel*	167	3	1,8	0,5–4,8
Budel	197	13	6,6	3,7–10,7
Deurne**	128	14	10,9	6,4–17,3
Heeswijk-Dinther*	357	5	1,4	0,5–3,1
Heusden	72	1	1,4	0,1–6,7
Horn	84	2	2,4	0,4–7,6
Someren	166	10	6,0	3,1–10,5
St. Anthonis	389	17	4,4	2,7–6,8
Stramproy*	233	6	2,6	1,1–5,3
<b>Totaal*</b>	<b>2.432</b>	<b>109</b>	<b>4,5</b>	<b>3,7–5,4</b>

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval

\* Significant lagere prevalentie van ESBL/pAmpC producerende Enterobacteriaceae dan geobserveerd in Deurne

\*\* Onderzoekscentrum in Deurne ten opzichte van de andere centra: OR (95% BI): 2,86 (1,58–5,16)

Het doel was om de prevalentie van dragerschap van ESBL/pAmpC-producerende Enterobacteriaceae in de algemene bevolking woonachtig in een gebied met een hoge veehouderij-dichtheid te bepalen en te bestuderen of er mogelijke verbanden zijn tussen determinanten (inclusief milieu- en veehouderij-gerelateerde blootstelling) en dragerschap van ESBL/pAmpC-producerende bacteriën.

#### 6.4.2 Resultaten

Van 2.432 personen (97,5%) van de 2.494 deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek was een ESBL/pAmpC-test resultaat beschikbaar (mediane leeftijd 59 jaar (range 20–72), 45,2% man). Bij 109 personen werden ESBL/pAmpC-producerende Enterobacteriaceae gedetecteerd wat resulteert in een prevalentie van 4,5% (95% BI 3,7–5,4%). Er werden wel aanzienlijke verschillen gevonden tussen verschillende onderzoekscentra, variërend van 1,4% in Heusden (95% BI 0,1–6,7%) en Heeswijk-Dinther (95% BI 0,5–3,1%) tot 10,9% in Deurne (95% BI 6,4–17,3%; statistisch significant hoger dan het gemiddelde) (Tabel 6.3). In de meeste gevallen werd er een ESBL/pAmpC-producerende *E. coli* gevonden, maar zeven keer betrof het een *Klebsiella pneumoniae*. Het meest voorkomende ESBL-gen was bla<sub>CTX-M-15</sub> (n=46 personen), bla<sub>CTX-M-14</sub> (n=19 personen) en bla<sub>CTX-M-1</sub> (n=13 personen). Voornamelijk bla<sub>CTX-M-15</sub> wordt vaak gevonden in klinische isolaten en bij personen in contact met patiënten.

Dragerschap van ESBL/pAmpC-producerende Enterobacteriaceae hield geen verband met de afstand van het woonadres tot de dichtstbijzijnde veehouderij (onafhankelijk van het type veehouderij): voor dragers was de mediane afstand 363 meter en voor niet-dragers 402 meter (p-waarde=0,81). Echter, deelnemers die drager waren van ESBL/pAmpC-producerende Enterobacteriaceae hadden een statistisch significante grotere afstand tussen woonadres en de dichtstbijzijnde geitenbedrijven met minimaal 50 geiten (3.258 versus 2.465 meter, p-waarde < 0,001) en woonden statistisch significant dicht bij nertsenhouderijen met minimaal 400 nertsen (2.696 versus 3.958 meter, p-waarde < 0,001). Het mediane aantal veehouderijen (alle types gecombineerd) binnen 500 meter van het woonadres was één voor beide groepen (p-waarde=0,492) en binnen 1.000 meter negen voor beide groepen (p-waarde=0,520). Het totaal aantal varkens en nertsen binnen 1.000 meter van het woonadres was statistisch significant hoger voor ESBL/pAmpC positieven vergeleken met negatieven (Tabel 6.4). De mediane afstand tot een nertsenbedrijf was 2.696m voor ESBL/pAmpC positieven personen versus 3.958m voor negatieve personen. Er werd geen verband gevonden met pluimvee en het aantal pluimveebedrijven.

In de multivariate logistische regressieanalyse werden de volgende risicofactoren gevonden voor ESBL/pAmpC-dragerschap: reizen naar Azië, Latijns-Amerika of Afrika (OR 2,91; 95% BI 1,73–4,76), het houden van

**Tabel 6.4** Analyse van de afstand naar veehouderijen voor dragerschap van ESBL/pAmpC-producerende Enterobacteriaceae

Determinant	ESBL/pAmpC positief (N=109)	ESBL/pAmpC negatief (N=2.323)	P-waarde (Mann-Whitney U test)
Aantal dieren binnen 1.000 meter	Mediaan <sup>1</sup> [IQR] <sup>2</sup>	Mediaan <sup>1</sup> [IQR] <sup>2</sup>	
Varkens	3.943 [896–14.371]	2.633 [293–8.767]	0,030
Pluimvee	560 [0–42.825]	1.052 [0–56.000]	0,331
Rundvee	582 [207–1.120]	556 [219–1.037]	0,371
Paarden	27 [8–81]	28 [4–74]	0,720
Geiten	0 [0–0]	0 [0–0]	0,904
Schape	25 [0–50]	10 [0–60]	0,718
Nertsen	0 [0–0]	0 [0–0]	0,004

<sup>1</sup> Mediaan: de middelste waarneming; geeft aan dat 50% van alle waarnemingen een waarde heeft van kleiner dan of gelijk aan de mediaan-waarde

<sup>2</sup> Interkwartielafstand (IQR): verschil tussen het 1<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> kwartiel, de laagste waarde geeft aan dat 25% van alle waarnemingen een waarde heeft van kleiner dan of gelijk aan de waarde van het 25<sup>e</sup> percentiel, de hoogste waarde geeft aan dat 25% van alle waarnemingen een waarde heeft van gelijk aan of groter dan de waarde van het 75<sup>e</sup> percentiel. Van alle waarnemingen bevindt zich dus 50% binnen deze range

**Tabel 6.5** Risicofactoren voor ESBL/pAmpc-producerende Enterobacteriaceae voor omwonenden van veehouderijen

Determinant	ESBL/pAmpC positief (N=109) n (%)	ESBL/pAmpC negatief (N=2.323) n (%)	Odds ratio <sup>1</sup> OR (95% BI)
Geslacht man	52 (47,7)	1.048 (45,1)	1,11 (0,76–1,63)
Leeftijd (per 10 jaar ouder)	-	-	1,12 (0,93–1,35)
Gebruik maagzuurremmers	23 (21,3)	265 (11,5)	<b>1,84</b> (1,05–3,23)
Reizen (afgelopen 12 maanden)			Referentie
Niet reizen of reizen naar West/Noord-Europa, Australië, Nieuw-Zeeland, Noord-Amerika	49 (45,0)	1.299 (56,6)	
Zuid/Oost Europa	29 (26,6)	683 (29,8)	1,12 (0,67–1,89)
Afrika, Latijns-Amerika, Azië	31 (28,4)	313 (13,6)	<b>2,91</b> (1,73–4,76)
Tijdens werk/studie contact met dieren	10 (10,0)	133 (6,0)	1,90 (0,92–3,93)
Tijdens de jeugd woonachtig op een boerderij	30 (27,5)	791 (34,4)	0,72 (0,40–1,28)
Tijdens de jeugd werken op een boerderij	48 (46,6)	1.178 (53,1)	0,91 (0,54–1,52)
Hond als huisdier (afgelopen 5 jaar)	43 (39,4)	742 (32,3)	1,41 (0,90–2,20)
Houden van koeien als hobby (afgelopen 5 jaar)	4 (3,8)	28 (1,2)	<b>3,56</b> (1,12–11,34)
Houden van paarden als hobby (afgelopen 5 jaar)	10 (9,5)	139 (6,1)	1,13 (0,50–2,55)
Bezoek aan een veehouderij (afgelopen 12 maanden)	59 (54,1)	1.453 (62,9)	0,72 (0,46–1,14)
Woonachtig binnen 1.000 m van 1 of meer bedrijven			
Varkensbedrijven	84 (77,1)	1.649 (71,0)	1,37 (0,83–2,26)
Nertsenbedrijf	19 (17,4)	206 (8,9)	<b>2,26</b> (1,28–3,98)

95% BI: 95% betrouwbaarheidsinterval; OR: odds ratio

<sup>1</sup> Odds ratio uit de multivariate logistische regressie analyse (N=2.176 van wie 94 ESBL/pAmpC positief), gecorrigeerd voor alle determinanten die bij de univariate logistische regressie analyse een p-waarde hadden <0,2 plus leeftijd en geslacht

koeien als hobby tijdens de afgelopen vijf jaar (OR 3,56; 95% BI 1,12–11,34), en gebruik van maagzuurremmers (OR 1,84; 95% BI 1,05–3,23) (Tabel 6.5). De aanwezigheid van één of meer nertsenhoudertijen binnen 1.000 meter van het woonadres bleek ook geassocieerd te zijn (OR 2,26; 95% BI 1,28–3,98). Het gebruik van antibiotica in de 3 of 6 maanden voorafgaand aan het onderzoek was niet gerelateerd met ESBL/pAmpC-dragerschap.

### 6.4.3 Conclusies

Uit bovenstaande resultaten kan geconcludeerd worden dat de prevalentie van dragerschap van ESBL/pAmpC-producerende Enterobacteriaceae in een gebied met een hoge veehouderijdichtheid niet verhoogd is ten opzichte van eerdere studies die in Nederland in de algemene bevolking uitgevoerd werden (Huijbers et al., 2013; Reuland et al., 2016). Reizen naar Azië, Latijns-Amerika of Afrika, het hobbymatig houden van koeien en het gebruik van maagzuurremmers werden geïdentificeerd als risicofactoren voor ESBL/pAmpC-dragerschap. Er werd geen consistent verband gevonden voor de relatie tussen ESBL/pAmpC-dragerschap en de aanwezigheid van vee en veehouderijen. Hoewel er geen statistisch significante relatie werd gezien tussen de afstand tot een varkensbedrijf en dragerschap, leek er wel een mogelijk verband te zijn met het wonen dichtbij grote of meerdere varkensbedrijven. Een onverwachte bevinding is de mogelijke associatie tussen nertsen en nertsenhoudertijen in de omgeving en ESBL/pAmpC-dragerschap. Dit is nog niet eerder beschreven, mogelijk veroorzaakt door de beperkte kennis met betrekking tot antibioticagebruik en het voorkomen van resistente bacteriën bij nertsen in Nederland. Er is echter wel een verschil tussen nertsen en de andere diersoorten die meegenomen zijn in dit onderzoek: nertsen zijn vleeseters (voornamelijk restproducten uit de vis- en pluimvee-industrie). Aangezien ESBL/pAmpC-producerende Enterobacteriaceae veelvuldig voorkomen bij pluimvee maakt dit het zeer aannemelijk dat nertsen ook ESBL/pAmpC drager kunnen zijn. Het is nog onduidelijk op welke manier nertsen voor een verhoogd risico op dragerschap zorgen.

## 6.5 *Clostridium difficile*-dragschap bij omwonenden van veehouderijen

### 6.5.1 Inleiding

*Clostridium difficile* is een darmbacterie die wijdverspreid voorkomt in het milieu. Daarnaast komt de bacterie voor bij zowel gezonde mensen en dieren als bij mensen en dieren met diarree. *Clostridium difficile* is een belangrijke oorzaak van diarree bij de mens die vaak geassocieerd is met antibioticagebruik. In ziekenhuizen en zorginstellingen kunnen bepaalde ribotypes van *C. difficile*, zoals ribotype 027 uitbraken veroorzaken. Echter, *C. difficile*-infecties worden in toenemende mate ook

buiten ziekenhuizen en zorginstellingen opgelopen. Een recente Nederlandse studie liet zien dat 6,4% van de mensen die met maag-darmklachten bij de huisarts komen *C. difficile* bij zich dragen. In de gezonde controlegroep was dat percentage 1,8% (Bruijnesteijn van Coppens et al., 2015). Het ribotype 078 is een type dat veel bij varkens wordt gevonden en bij biggen diarree veroorzaakt. Dit ribotype wordt steeds vaker bij mensen gevonden en is in Nederland het op twee na meest voorkomende type (Hensgens et al., 2009). *Clostridium difficile* 078 is in een Nederlandse studie bij 24% van de varkenshouders gevonden en in deze populatie is de prevalentie dus sterk verhoogd ten opzichte van de algemene populatie (Keessen et al., 2013). Direct contact met varkens is de belangrijkste risicofactor. *Clostridium difficile* kan ook rondom varkenstallen worden aangetoond. Over eventuele overdracht naar omwonenden is geen informatie.

Het doel van deze studie was om de prevalentie van en risicofactoren voor *C. difficile*-dragschap bij omwonenden van veehouderijen in kaart te brengen.

### 6.5.2 Resultaten

In totaal hebben 2.432 van de 2.494 deelnemers een ontlastingsmonster opgestuurd waarin de aanwezigheid van *C. difficile* is bepaald. De prevalentie van *C. difficile*-dragschap was 1,2% (30/2.432; 95% BI 0,9%-1,7%). De prevalentie van *C. difficile* ribotype 078 was 0,2% (4/2.432; 95% BI 0,1%-0,4%). Andere gevonden *C. difficile* ribotypes waren 014 (n=7), 039 (n=4), 002 (n=2), 265 (n=2). De volgende ribotypes kwamen slechts één keer voor voor 001, 005, 010, 012, 013, 017, 024, 071 en 085. Bij twee *C. difficile*-dragers werd een onbekend ribotype gevonden. De negen *C. difficile*-stammen met de ribotypes 039, 010, 085, 071 en één onbekend ribotype waren niet-toxine producerend. Van de *C. difficile*-dragers gaf 45% aan maag-darmklachten te hebben in de maand voorafgaand aan het medisch onderzoek. Dit was significant hoger dan het percentage maag-darmklachten (20%) bij de niet-dragers (p=0,001). Ook werd misselijkheid, diarree en koorts vaker gerapporteerd door *C. difficile*-dragers in vergelijking tot niet-dragers, hoewel dit niet resulteerde in significante verschillen (respectievelijk 14 versus 9%, 24 versus 17% en 10 versus 4%).

De resultaten laten geen associatie zien tussen het wonen in de buurt van veehouderijen en *C. difficile*-dragschap. De mediane afstand naar de dichtstbijzijnde veehouderij was 486 meter voor *C. difficile*-dragers en 400 meter voor niet-dragers. Het mediane aantal veehouderijen in 1.000 meter omtrek vanaf het woonadres was zeven voor *C. difficile*-dragers en negen voor niet-dragers. Er waren geen significante verschillen in het aantal varkens, pluimvee, rundvee, paarden, schapen en geiten in 1.000 meter vanaf het woonadres.

Verdere risicofactoranalyse liet zien dat het gebruik van antibiotica zes en drie maanden voorafgaand aan het medisch onderzoek geassocieerd was met *C. difficile*-dragerschap. Van de *C. difficile*-dragers heeft 23,1% antibiotica gebruikt in de zes maanden voorafgaand aan het medisch onderzoek versus 10,2% van de niet-dragers (OR 2,64; 95% BI 1,05-6,64). Drie maanden voor het medisch onderzoek had 15,4% van de dragers antibiotica gebruikt vergeleken met 4,7% van de niet-dragers (OR 3,70; 95% BI 1,25-10,95). Het ging dan met name om penicillines waarbij drie maanden voor het medisch onderzoek 11,5% van de dragers deze hadden gekregen versus 1,9% van de niet-dragers (OR 6,76; 95% BI 1,95-23,47). Geen van de *C. difficile*-dragers was opgenomen in het ziekenhuis twaalf maanden voorafgaand aan het medisch onderzoek. Van de *C. difficile*-dragers had 15,4% onderliggend lijden versus 22,1% van de niet-dragers (OR 0,64; 95% BI 0,22-1,87).

### 6.5.3 Conclusie

Dit is één van de eerste studies waarin inzicht wordt gegeven in de prevalentie van *C. difficile*-dragerschap onder de algemene bevolking. De prevalentie van 1,2% is vergelijkbaar met het gevonden percentage van 1,8% bij de controles van een recente case-controle studie (Bruijnestein van Coppenraet et al., 2015).

De meest voorkomende toxinogene ribotypes waren 014 (n=7) en 078 (n=4). *Clostridium difficile* ribotype 078 komt veel voor bij varkens en contact met varkens is een risicofactor voor dragerschap van *C. difficile* 078 (Keessen et al., 2013). Ribotype 078, ribotype 014 en ribotype 001 zijn de ribotypen die het meest worden gevonden bij mensen met een klinische *C. difficile*-infectie. *Clostridium difficile* 014 en 001 zijn ook bij varkens aangetoond, echter niet bij varkenshouders (Keessen et al., 2013).

De resultaten van de VGO-studie laten zien dat wonen in de nabijheid van veehouderijen geen verhoogde kans geeft op dragerschap van *C. difficile*. Ook het aantal veehouderijen en dieren is hierop niet van invloed.

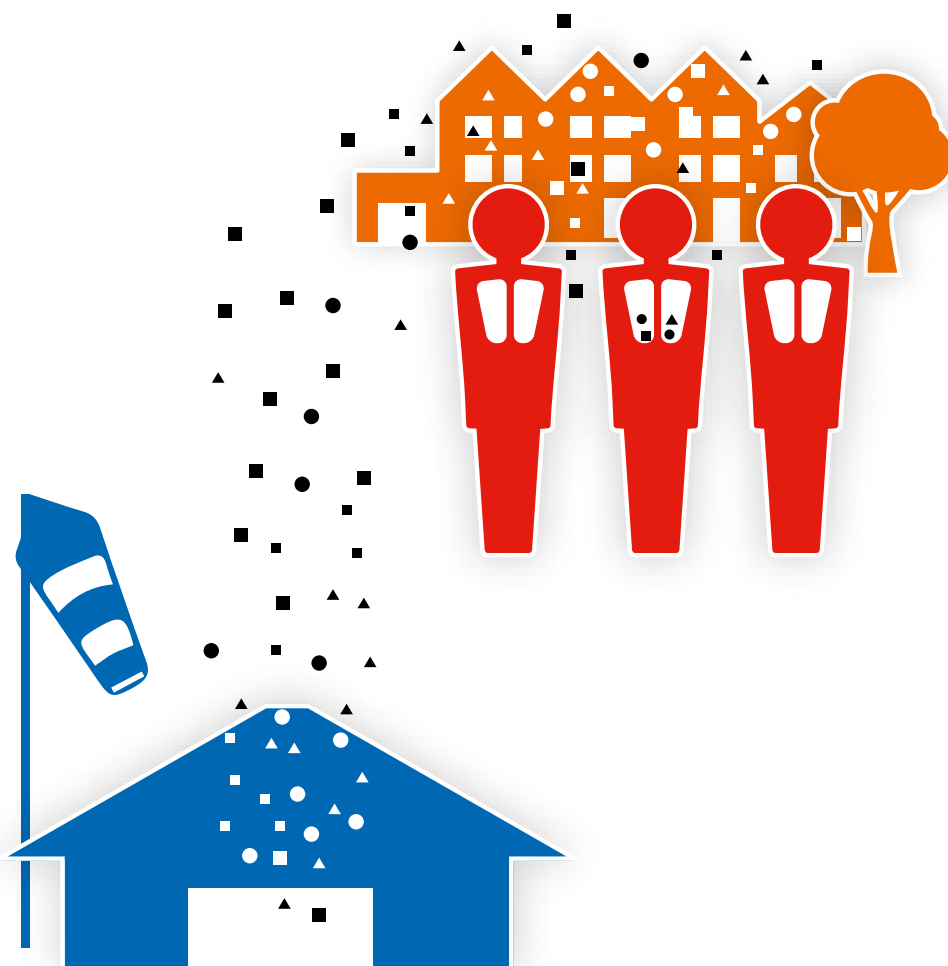
Antibioticagebruik is wel geassocieerd met *C. difficile* en dan vooral penicillines. Antibioticagebruik is een welbekende risicofactor voor *C. difficile* en eerder beschreven in de literatuur (Brown et al., 2013; Deshpande et al., 2013). Andere bekende risicofactoren als co-morbiditeit, maagzuurremmers en ziekenhuisopname waren in deze studie niet geassocieerd met dragerschap van *C. difficile*.

# RESULTATEN MILIEUONDERZOEK

In dit deel van het onderzoek is onderzocht of omwonenden worden blootgesteld aan componenten die door veehouderijen worden uitgestoten. Dit is enerzijds benaderd door luchtmetingen te verrichten rondom de bewoners om te onderzoeken wat de blootstelling op

leefniveau is (hoofdstuk 7). Anderzijds is onderzocht wat de uitstoot is vanuit een aantal varkens- en pluimveebedrijven om vervolgens te kunnen modelleren waaraan omwonenden blootgesteld kunnen worden (hoofdstuk 8).

## VEEHOUDERIJ EN BLOOTSTELLING





# 7 Blootstellingsmetingen op populativeniveau

## 7.1 Inleiding

### VEEHOUDERIJ EN BLOOTSTELLING



Tijdens het IVG-onderzoek (Heederik en IJzermans, 2011) zijn eerste verkennende blootstellingsmetingen naar het voorkomen van micro-organismen afkomstig van veehouderijen in de leefomgeving van omwonenden uitgevoerd. Hierin is gevonden dat de concentraties aan markers voor micro-organismen in fijnstof ( $PM_{10}$ ) verhoogd zijn in een gebied met veel intensieve veehouderij ten opzichte van een stedelijke locatie. In het onderzoek werd inzicht verkregen in de invloed van de (intensieve) veehouderij op weeggemiddelde concentraties  $PM_{10}$ , en endotoxine en v-MRSA DNA (MecA en ST398) als markers voor micro-organismen in  $PM_{10}$ . Het is echter niet bekend hoe groot de blootstellingsvariatie tussen verschillende locaties gelegen in een veehouderijricht gebied is, met andere woorden de ruimtelijke variatie. Onderzoek in de Verenigde Staten suggereert dat ook variatie over de tijd in lokale luchtverontreiniging van belang zou kunnen zijn voor gezondheidseffecten bij omwonenden (Schinasi et al., 2011). Ook zijn in het IVG-onderzoek aanwijzingen gevonden dat de concentraties van markers voor micro-organismen

in het fijnstof gerelateerd zijn met de hoeveelheid en typen veehouderijen in een straal rondom de meetlocaties (Heederik en IJzermans, 2011). Dit maakt het aannemelijk dat het waarschijnlijk mogelijk is om middels een gerichte meetcampagne de ruimtelijke variatie in veehouderij-gerelateerde jaargemiddelde blootstellingen te modelleren met behulp van regressieanalyse. Deze analyses zijn een opmaat voor zogenaamde 'Land Use Regressie'-modellen, waarmee op basis van informatie over landgebruik (zoals de aanwezigheid van veehouderij of aantallen dieren), de concentratie van luchtverontreinigende stoffen in een gebied voorspeld worden, waarna deze voorspelde concentraties gebruikt kunnen worden in epidemiologische analyses waarin relaties tussen blootstelling en het voorkomen van ziektes worden onderzocht.

In dit onderdeel van het VGO-project is een dergelijke gerichte meetcampagne uitgevoerd. Er zijn herhaalde blootstellingsmetingen uitgevoerd gericht op luchtverontreinigende stoffen in de buitenlucht bij woningen in het VGO-onderzoeksgebied. Het doel van deze blootstellingsstudie is inzicht te geven in ruimtelijke- en tijdsvariatie in gemeten concentraties luchtverontreinigende stoffen die afkomstig zijn van veehouderijbedrijven. Daarnaast is een doel te onderzoeken of de gemeten jaargemiddelde concentraties op woonadresniveau door middel van lineaire regressie gerelateerd kunnen worden met veehouderij-gerelateerde kenmerken rond het adres, zoals aanwezigheid en afstand van veehouderijbedrijven en dieraantallen en diersoorten in de woonomgeving, ten behoeve van het ontwikkelen van eerder genoemde LUR-modellen.

Er zijn metingen verricht naar verschillende luchtverontreinigende componenten, op basis van onderstaande overwegingen:

- Fijnstof (PM<sub>10</sub>)-concentraties zijn bepaald om de invloed van primaire stofemissie van veehouderijbedrijven op fijnstofconcentraties in de woonomgeving te bepalen.
- Endotoxine vormt een onderdeel van de celwand van bepaalde, zogenaamde Gram-negatieve bacteriën, en worden beschouwd als een algemene marker voor bacteriële blootstelling (Douwes et al., 2003). Het is bekend dat endotoxineconcentraties in stallen van veehouderijen in hoge concentraties voorkomen. Van studies bij mensen die beroepsmatig aan endotoxine blootgesteld zijn is bekend dat verhoogde endotoxineconcentraties tot meer luchtwegklachten leiden en afname in longfunctie, als gevolg van ontstekingsreacties van de luchtwegen. De Gezondheidsraad heeft voor de publieke gezondheid een advieswaarde van maximaal 30 Endotoxine Units (EU)/m<sup>3</sup> geadviseerd (Gezondheidsraad, 2012).
- Moleculaire (DNA) markers voor *E.coli* en *Staphylococcus* genus zijn bepaald. Deze fungeren als indicator voor verspreiding van Gram-negatieve (*E.coli*) en Gram-positieve (stafylokokken) bacteriën. Beide micro-organismen zijn aanwezig in stallen van alle landbouwhuisdieren. Deze organismen zijn naast endotoxine een andere indicator voor veehouderij-gerelateerde blootstellingen. Daarnaast is ook een specifieke moleculaire marker voor *S. aureus* bepaald, waar v-MRSA-bacterie een subtype van is. Genen die verantwoordelijk zijn voor antibioticaresistentie van bacteriën zijn bepaald, welke dienen als marker voor verspreiding van antibioticaresistentie uit de veehouderij. Genen voor resistentie tegen twee veel in de veehouderij gebruikte antibiotica-soorten zijn bepaald: TetW en MecA. Het TetW-gen codeert voor resistentie tegen het antibioticum tetracycline en het mecA-gen codeert voor resistentie tegen het antibioticum meticilline.

In deze rapportage staan de resultaten van de meetcampagne beschreven. Allereerst wordt de opzet van het onderzoek beschreven, gevolgd door beschrijvende resultaten en als laatste de ontwikkeling van LUR-modellen. De meetcampagne liep van mei 2014 tot december 2015. De resultaten zijn nog niet voor alle gemeten componenten beschikbaar. Uitgebreide analyses zijn uitgevoerd voor PM<sub>10</sub> en endotoxine, de resultaten zijn in detail uitgewerkt en zodanig gerapporteerd. Voor de andere gemeten componenten komen alleen beschrijvende resultaten aan bod in deze rapportage.

De verkregen gegevens zullen in de loop van 2016 verder geanalyseerd worden. Onderzocht zal worden of het mogelijk is voor de andere gemeten componenten

LUR-modellen te ontwikkelen. De ontwikkelde LUR-modellen voor stof en endotoxine (en andere componenten) zullen worden toegepast op de VGO-populatie, gevolgd door epidemiologische analyses waarmee blootstellings-schattingen uit de LUR-modellen geassocieerd worden met ziektematen bij de deelnemers van het medisch onderzoek. Deze resultaten zullen in een andere rapportage beschreven worden.

## 7.2 Methoden

### 7.2.1 Meetstrategie

Tweeweeks gemiddelde metingen van PM<sub>10</sub> zijn op 61 locaties in bewoond gebied uitgevoerd op drie tot vijf momenten verdeeld tussen mei 2014 en december 2015. Daarnaast is op één locatie (referentie locatie) gedurende de hele meetperiode tweewekelijks gemeten ten behoeve van correctie voor de variatie over de tijd. Door de in de meetcampagne gebruikte combinatie van permanente metingen op één locatie en drie tot vijf herhaalde metingen verspreid over het jaar op de andere 61 locaties kunnen jaargemiddelde concentraties luchtverontreinigende stoffen voor alle meetlocaties worden bepaald. Deze meetstrategie is eerder beproefd in grootschalige EU-projecten en op verschillende manieren gevalideerd (Wang et al., 2014; 2015; De Hoogh et al., 2014).

### 7.2.2 Keuze meetlocaties

De meetlocaties zijn uitgekozen binnen VGO-gebied en zijn zo geselecteerd dat er een aanzienlijke spreiding bestaat voor wat betreft veehouderij-gerelateerde kenmerken rondom de meetlocaties waaronder aantallen veehouderijen, afstand tot de dichtstbijzijnde veehouderij en de verdeling van de typen bedrijven (varken, rund, pluimvee en overig) en aantallen dieren. Op deze manier kan zo goed mogelijk onderzocht worden of er associaties bestaan tussen de gemeten concentraties PM<sub>10</sub>, endotoxine en andere veehouderij-gerelateerde markers in de lucht en de aanwezigheid van veehouderijbedrijven. De meetlocaties zijn geselecteerd verdeeld over vier categorieën met betrekking tot afstand tot de dichtstbijzijnde veehouderij:

- 24 meetlocaties (40% van totaal) met dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf binnen een straal van 250 meter van de meetlocatie;
- 21 meetlocaties (35% van totaal) met dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf tussen 250 en 500 meter van de meetlocatie;
- 11 meetlocaties (18% van totaal) met dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf tussen 500 en 1.000 meter van de meetlocatie;
- 5 meetlocatie (7% van totaal) met dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf verder weg dan 1.000 meter van meetlocatie.



Locaties met eerste veehouderij dichterbij zijn vaker geïnccludeerd, omdat deze naar verwachting meer spreiding in blootstelling zullen vertonen en daardoor meer informatief zijn.

### 7.2.3 Veehouderij-informatie

Voor iedere meetlocatie werden nabijheid en hoeveelheid van veehouderijen en dieraantallen in de omgeving berekend (zie paragraaf 2.3 en 2.11). Locaties van de meetpalen werden gegeocodeerd. Aantallen veehouderijen en dieraantallen in buffers – cirkelvormige gebieden met een straal – van 250 meter, 500 meter, 1.000 meter, 3.000 meter en 5.000 meter rondom de meetlocatie werden bepaald, evenals de afstand tot het dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf voor alle diertypen. Als laatste zijn aantallen dieren en veehouderijen in gebieden met een straal van 250 meter tot 5.000 meter gewogen naar afstand tot het bedrijf bepaald. Hierbij wordt er rekening mee gehouden dat bedrijven die verder weg liggen minder directe invloed hebben dan bedrijven die dichterbij liggen en ook wegen grote bedrijven zwaarder mee dan kleine bedrijven.

### 7.2.4 Meetmethoden

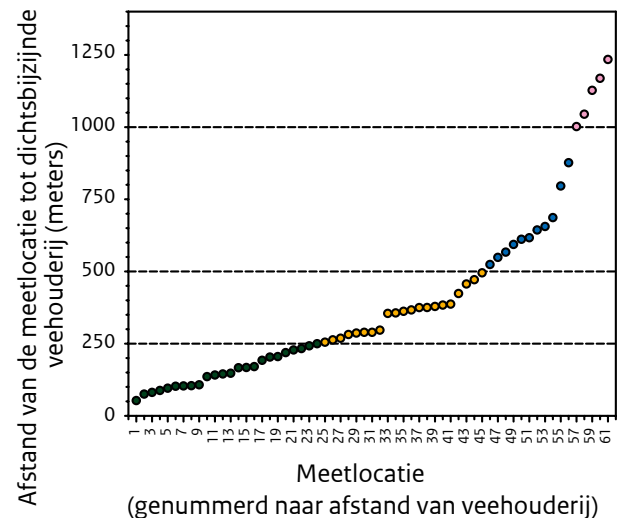
Per meting zijn  $PM_{10}$ -stofmonsters verzameld gedurende een twee weken durende periode. Op één locatie zijn tegelijk drie  $PM_{10}$ -stofmonsters verzameld per meting. Eén hiervan is gebruikt voor het bepalen van de  $PM_{10}$ -stofconcentratie en de endotoxineconcentraties, één hiervan is gebruikt voor de bepaling van moleculaire (DNA) microbiële targets, en één stofmonster is opgeslagen bij -80 graden Celsius voor eventuele latere analyses.

## 7.3 Resultaten

### 7.3.1 Overzicht meetlocaties

In totaal zijn 61 meetlocaties geïnccludeerd met de gewenste spreiding met betrekking tot de afstand tot de dichtstbijzijnde veehouderij (Figuur 7.1). Figuur 7.2 geeft een overzicht van de geografische verspreiding van de meetlocaties over het VGO-onderzoeksgebied. De meetlocaties zijn merendeels geplaatst in de leefomgeving van centra waar het gezondheidsonderzoek plaats heeft gevonden. Ook is ervoor gekozen om in een aantal gemeenten een groot aantal meetlocaties in te richten, zodat er een relatief hoge resolutie van meetlocaties ontstaat in een beperkt gebied.

**Figuur 7.1** Overzicht van de afstand in meters tot het dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf voor de geselecteerde meetlocaties



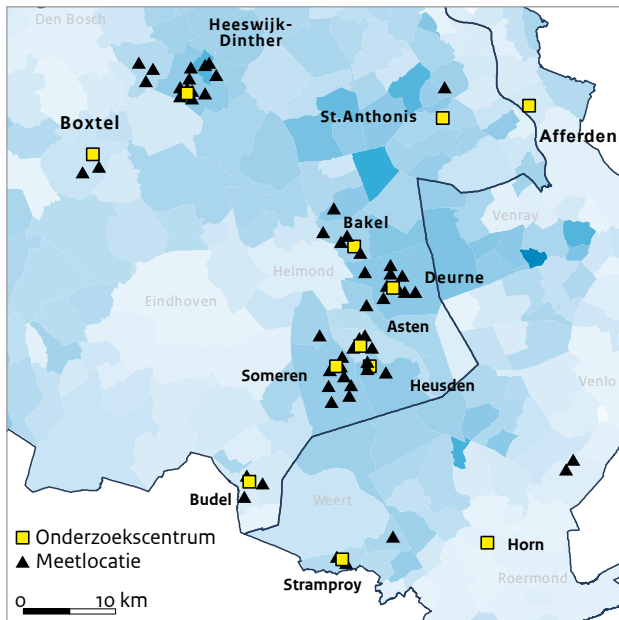
### 7.3.2 Resultaten $PM_{10}$ en endotoxine

#### Tijdsafhankelijke variatie

De gemeten  $PM_{10}$  en endotoxine-concentraties vertonen een duidelijke variatie over de tijd gedurende de anderhalf jaar durende meetperiode (Figuur 7.3). De  $PM_{10}$ -concentraties op de referentielocatie variëren tussen 10 en  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . De  $PM_{10}$ -concentraties van de meetlocaties variëren tussen  $7,5$  en  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , maar vertonen gemiddeld een vergelijkbaar verloop over de tijd overeenkomstig met het verloop op de referentielocatie (Figuur 7.3A).

De endotoxineconcentraties op de referentielocatie variëren eveneens over de tijd: minimale waarde is  $0,10$  en maximale  $0,45 \text{ EU}/\text{m}^3$  (Figuur 7.3B). De endotoxineconcentraties op de meetlocaties zijn in het algemeen hoger dan de concentratie op de referentielocatie in dezelfde meetserie. De endotoxineconcentraties van de meetlocaties lopen zeer uiteen (minimum van  $0,04 \text{ EU}/\text{m}^3$  en een maximum van  $2,3 \text{ EU}/\text{m}^3$ ), maar omdat verschillende locaties op verschillende tijdstippen bemeaten zijn kan dit niet direct met elkaar vergeleken worden. Het verloop over de tijd van de gemiddelde endotoxine concentratie voor de meetlocaties is in grote lijnen vergelijkbaar met het verloop op de referentielocatie, maar met gemiddeld hogere concentraties endotoxine voor de meetlocaties (Figuur 7.3B). De absolute tweeweeks gemiddelde endotoxineconcentraties zijn laag, maar vergelijkbaar met de eerdere weekgemiddelde metingen in het IVG-onderzoek (Heederik en IJzermans, 2011).

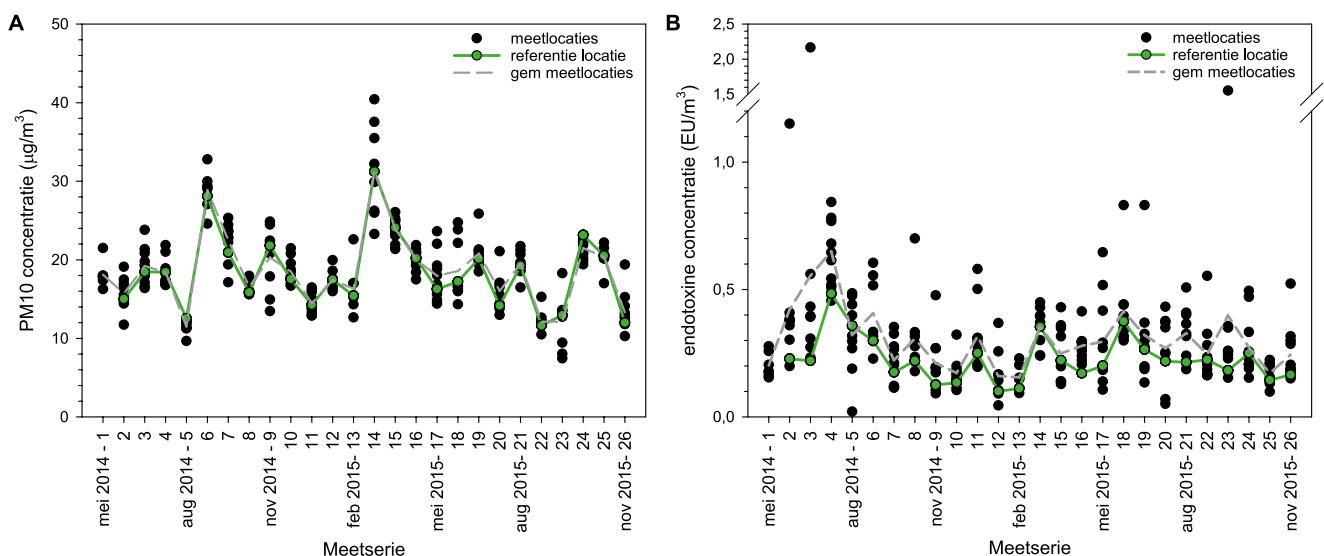
**Figuur 7.2** Overzicht van de geografische ligging van de meetlocaties in het onderzoeksgebied.



De gemeten concentraties op woonadresniveau zijn circa een factor 10 lager dan de endotoxineconcentraties die op 100 meter van de stallen van de veehouderijbedrijven gemeten zijn in een ander onderdeel van het VGO-onderzoek (hoofdstuk 8). Er zijn een aantal verklaringen waarom de concentraties bij de woning lager zijn. De metingen bij de woningen zijn jaarrond uitgevoerd, onder alle weersomstandigheden, terwijl de metingen bij

de bedrijven alleen tijdens ideale weersomstandigheden ten behoeve van metingen (droog weer, bepaalde windsnelheid en bij hogere temperaturen) plaatsvonden. Ook zijn de metingen bij de bedrijven specifiek zo geplaatst dat ze op het moment van de meting benedenwinds van de stal, dus onder invloed van de stalemissie zijn. Voor de metingen bij de woningen hoeft dit niet voor de gehele tweewekelijkse meetperiode te gelden omdat de windrichting meer variabel is gedurende een tweeweekse periode. Hierdoor zullen de gemeten concentraties bij de woningen lager zijn. Daarbij zijn de metingen bij de bedrijven gedurende enkele uren overdag uitgevoerd. Bekend is dat de emissie minder hoog is gedurende de nacht door beperkte activiteit van de dieren en ook varieert de emissie afhankelijk van de productiefase, vooral bij vleeskuikens (Winkel et al., 2015). Ook zijn de afstanden tot het dichtstbijzijnde bedrijf groter dan bij de metingen rondom de bedrijven, maar aan de andere kant wordt in deze metingen cumulatieve blootstelling van alle aanwezige (veehouderij)bronnen meegenomen. De langere middelingsduur van de metingen, weersomstandigheden en ligging ten opzichte van en afstand tot veehouderijbedrijven zullen daarom grotendeels de verschillen tussen de metingen bij de woningen en bij de bedrijven verklaren. Het is bekend dat achtergrondniveaus van PM<sub>10</sub> fluctueren over de tijd heen. Dit wordt bevestigd met de referentielocatie in Figuur 7.3. Figuur 7.3 illustreert dat ook achtergrondniveaus van endotoxine fluctueren over de tijd. Omdat de meetlocaties niet tegelijk zijn bemeaten worden de gemeten concentraties op de meetlocaties voor de

**Figuur 7.3** Tijdsverloop in gemeten tweeweeks-gemiddelde PM<sub>10</sub> (A) en endotoxine (B) concentraties.



Elk symbool (•) per meetserie representeert een meting op een locatie, waarbij de meetlocaties in zwart en de referentielocatie in groen weergegeven is. De lijnen in de figuur vertonen het verloop over de tijd op de referentie locatie (doorgetrokken lijn) en de gemiddelde concentratie van de meetlocaties (onderbroken lijn).

**Tabel 7.1** Overzicht van jaargemiddelde PM<sub>10</sub> en endotoxine concentratie op 61 locaties in VGO gebied.

Afstand tot veehouderij	Aantal locaties	PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )		Endotoxine (EU/m <sup>3</sup> )	
		gem (sd)	min – max	gem (sd)	min – max
<250 m	24	19,1 (1,50)	16,7 - 23,1	0,36 (0,17)	0,18 - 0,85
250 - 500m	21	18,4 (1,48)	14,4 - 20,3	0,29 (0,11)	0,20 - 0,58
500 - 1.000m	11	18,0 (1,42)	16,1 - 19,9	0,25 (0,04)	0,19 - 0,31
>1.000m	5	18,9 (1,10)	17,7 - 20,5	0,24 (0,06)	0,13 - 0,29

Gegeven zijn de gemiddelde (gem), standaarddeviatie (sd), minimale (min) en maximale (max) concentratie voor de meetpunten in een afstandscategorie.

tijdsafhankelijke variatie in achtergrondniveaus van PM<sub>10</sub> en endotoxine gecorrigeerd, volgens de ‘verschilmethode’ zoals eerder beschreven (Eeftens et al., 2012).

### Jaargemiddelde concentraties

Jaargemiddelde concentraties geven een inschatting van de niveaus van PM<sub>10</sub>, respectievelijk endotoxine gemiddeld over een jaar op een locatie. Jaargemiddelde PM<sub>10</sub> en endotoxineniveaus zijn verkregen door de drie tot vijf gecorrigeerde metingen per meetlocatie te middelen. In Tabel 7.1 staat een samenvatting van de jaargemiddelde concentraties gemeten op de locaties onderverdeeld in verschillende categorieën voor wat betreft afstand tot het dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf. Voor PM<sub>10</sub> vertonen de niveaus zo op het oog geen duidelijke associatie met afstand tot het veehouderijbedrijf, wel is de variatie in PM<sub>10</sub>-concentraties iets groter op korte afstand van veehouderijbedrijven. De endotoxineniveaus zijn gemiddeld circa 50% hoger voor meetlocaties op korte afstand van veehouderijbedrijven (< 250 m) dan op grote afstand van veehouderijbedrijven (> 1.000 m). Ook is de variatie in de jaargemiddelde concentratie tussen locaties op korte afstand (< 250 m) van veehouderijbedrijven bijna drie keer zo groot als tussen locaties op grotere afstand van veehouderijbedrijven (> 1.000 m).

De jaargemiddelde of tweeweeks gemiddelde concentraties bij de woningen kunnen niet direct vergeleken worden met de door de Gezondheidsraad voorgestelde grens van 30 EU/m<sup>3</sup> (Gezondheidsraad, 2012). Deze voorgestelde norm voor publieke gezondheid voor endotoxine is afgeleid van kortdurende blootstelling van enkele uren, en heeft derhalve betrekking op kortdurende blootstelling van enkele uren. Wat we uit de rapportage van Bloemen en anderen weten is dat voor PM<sub>10</sub> en NH<sub>3</sub> geldt dat het verschil tussen gemiddelde waarden en 1-uur of 4-uurs maximale concentraties op een meetlocatie wel op kan lopen tot een factor 7 à 15 (Bloemen et al., 2009). Dit suggereert dat zich zeker ook kortdurende hogere pieken zullen voordoen. In hoeverre dit voor endotoxine in dezelfde mate geldt, is niet bekend. Ook bij lagere endotoxineconcentraties zijn nadelige

gezondheidseffecten gerapporteerd (Dales et al., 2006). Het aantal studies is echter beperkt. Ook concludeerde de Gezondheidsraad dat de informatie nog niet voldoende is voor weloverwogen conclusies over het mogelijk optreden van (nadelige) gezondheidseffecten bij lage endotoxineconcentraties te kunnen trekken.

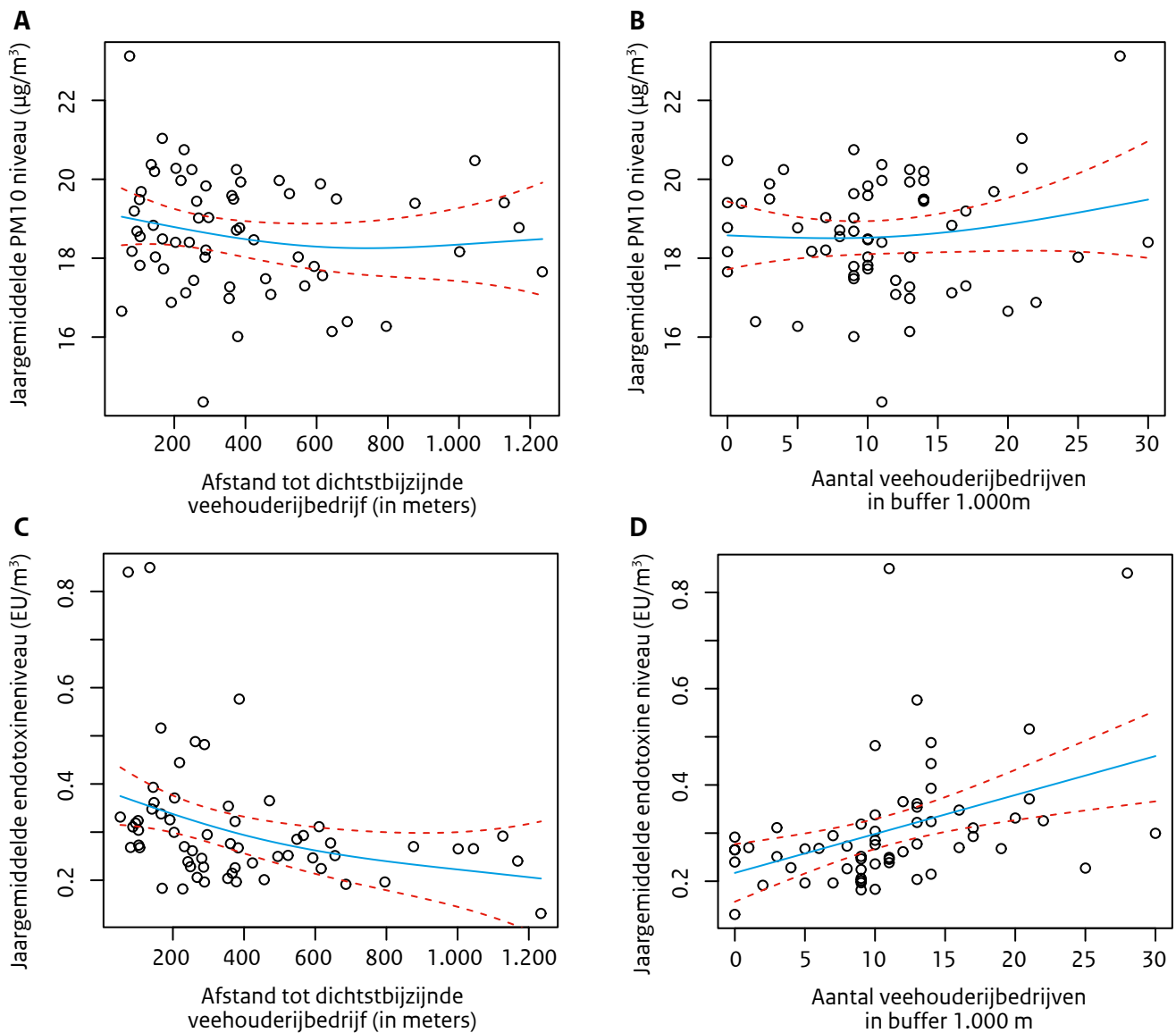
### Verkennde associaties met veehouderij-gerelateerde kenmerken

Associaties tussen jaargemiddelde PM<sub>10</sub>- en endotoxineconcentraties en afstand tot de dichtstbijzijnde veehouderij of aantal veehouderijbedrijven in een radius van 1.000 meter rond de meetlocatie zijn verkend met behulp van zogenaamde splines. Voor PM<sub>10</sub> is geen duidelijk verband met afstand tot (Figuur 7.4A) of aantal veehouderijbedrijven rond de meetlocatie (Figuur 7.4B) aanwezig. Jaargemiddelde concentraties endotoxine zijn voor locaties dichterbij het dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf verhoogd ten opzichte van locaties verder weg (Figuur 7.4C). De jaargemiddelde endotoxineconcentratie neemt lineair toe met het aantal veehouderijbedrijven in een straal van 1.000 meter rond het bedrijf (Figuur 7.4D). Bovenstaande analyses houden geen rekening met het type veehouderij.

### Ontwikkeling van Land Use Regressie-modellen

Met de jaargemiddelde PM<sub>10</sub>- en endotoxineconcentraties bepaald op de 61 meetlocaties is onderzocht of er verbanden zijn tussen de gemeten concentraties en de aanwezigheid van veehouderijenkenmerken met behulp van lineaire regressie, resulterend in ‘Land Use Regressie’ (LUR)-modellen. LUR-modellen verklaren de gemeten concentratieverschillen tussen meetlocaties, de ruimtelijke variatie, aan de hand van de samenhang met geografische gegevens in dit geval gegevens over veehouderijen in de omgeving van de meetlocaties. Dit type modellering is voor verkeersgerelateerde blootstellingen eerder beproefd in grootschalige EU-projecten en op verschillende manieren gevalideerd (Wang et al., 2014; 2015; De Hoogh et al., 2014; Eeftens et al., 2012). Veehouderij-gerelateerde kenmerken als aantallen diersoortspecifieke veehouderijbedrijven en aantallen dieren in het gebied rondom de meetlocatie

**Figuur 7.4** Relaties tussen jaargemiddelde PM<sub>10</sub> concentraties (boven) en endotoxine concentraties (beneden) met afstand tot de dichtstbijzijnde veehouderij (A + C) en aantal veehouderij bedrijven in een straal van 1.000m rond de meetlocatie (B + D). Figuren tonen de waargenomen jaargemiddelde concentraties (o) en de gefitte splines (blauwe lijn) met 95% betrouwbaarheidsinterval (rode lijnen). Respectievelijke p-waarden zijn: A p=0.34; B p= 0.46; C p=0.018; D p<0.001.



werden onderzocht (meerdere gebiedsgroottes meegenomen: straal van 500, 1.000, 3.000 en 5.000 meter). Daarnaast werden kenmerken zoals minimale afstand tot diersoortspecifiek veehouderijbedrijf geanalyseerd en aantallen dieren respectievelijk veehouderijbedrijven gewogen naar afstand.

Het ontwikkelde LUR-model voor PM<sub>10</sub> verklaart slechts voor een klein deel (27%) de gemeten PM<sub>10</sub>-concentratieverschillen tussen locaties. Dit model gebaseerd op alle 61 meetlocaties bevat drie veehouderij-gerelateerde kenmerken: twee grootschalige (5.000 meter) en één

meer nabije veehouderij variabele (500 meter). Validatie van het LUR-model is onderzocht door middel van zogenaamde 'hold out-validatie' om een beeld te krijgen van de robuustheid van de modellen. Hierbij is het LUR-modelleringsproces zes keer opnieuw doorlopen op basis van een willekeurige selectie van 5/6<sup>e</sup> van de 61 meetlocaties. Elk proces levert een validatiemodel op dus uiteindelijk zijn er zes validatiemodellen, waarbij elk model gebaseerd is op net een andere combinatie aan meetlocaties. De verklaarde variantie, of de verklaarde ruimtelijke variatie in PM<sub>10</sub>-concentraties, varieert voor de zes modellen tussen de 8-29%.

De ruimtelijke variatie in endotoxineconcentraties hangt veel sterker samen met de onderzochte veehouderij-gerelateerde kenmerken. Het LUR-model voor endotoxine bevat zeven veehouderij-gerelateerde variabelen en verklaart 66% van de ruimtelijke variatie in endotoxineconcentraties. Validatie van het LUR-model, resulteert in modellen die tussen de 37 en 77% van de ruimtelijke spreiding in endotoxineconcentraties verklaren. De validatiemodellen bevatten tussen de drie en zes veehouderij-gerelateerde kenmerken. Tabel 7.2 vat de modellen voor endotoxine samen.

Veehouderij-gerelateerde kenmerken in het endotoxine LUR-model en de bijbehorende validatiemodellen zijn niet exact aan elkaar gelijk, dit is te verwachten omdat deze laatste gebaseerd zijn op een set aan willekeurige meetlocaties die enigszins wisselend zijn van samenstelling. Naast veehouderij-gerelateerde kenmerken in grootschalige stralen (3.000 meter, 5.000 meter) komen ook veehouderij-gerelateerde kenmerken binnen kleinere stralen (250 meter, 500 meter) en karakteristieken met betrekking tot de afstand tot veehouderijbedrijven in de modellen voor als variabelen die de spreiding in endotoxineconcentratie voor het meetnet verklaren. Wat opvalt, is dat kenmerken gerelateerd aan de diersectoren pluimvee dan wel varkens in alle modellen stelselmatig worden vertegenwoordigd (Tabel 7.2). Dit zijn ook de diersectoren waarvan in een verkennend literatuuronderzoek geconcludeerd is dat deze van belang kunnen zijn voor aanzienlijke endotoxinever-

spreiding in de omgeving (Winkel et al., 2015). Vanwege de verwevenheid van de diverse veehouderijsectoren in het onderzoeksgebied is niet een één-op-één relatie met een specifieke veehouderijsector af te leiden.

De LUR-modellen zijn niet bedoeld zijn om de verspreidingskenmerken van een specifieke bron te onderzoeken, informatie te geven over tot hoe ver een veehouderijsector invloed heeft op de luchtsamenstelling, of om specifieke determinanten te identificeren. Met een LUR-model wordt onderzocht met welke onafhankelijke kenmerken de gemeten variatie in luchtverontreiniging het beste verklaard kan worden. Dat een kenmerk niet in het beste model voorkomt, betekent niet dat dat kenmerk niet voorspellend is. Een LUR-model is ook niet geschikt om te onderzoeken wat bedrijven van verschillende veehouderijsectoren daadwerkelijk bijdragen. Des te meer omdat in het gebied waar gemeten is de regionale dierdichtheid hoog is en er een sterke mate van ruimtelijke verwevenheid bestaat tussen diverse veehouderijsectoren. Dus als diersectoren niet in het model voorkomen betekent dit niet dat zij niet bijdragen aan de uitstoot van diverse componenten.

De ruimtelijke spreiding in endotoxineconcentraties kan beter verklaard worden dan voor fijnstof ( $R^2=66$  versus 26%). Dit is niet vreemd omdat aangenomen wordt dat endotoxine vooral lokale bronnen heeft, terwijl de  $PM_{10}$ -concentratie ook voor een belangrijk deel wordt bepaald door import van stofdeeltjes van industriële

**Tabel 7.2** Samenvatting van de veehouderij kenmerken die in het LUR model voor endotoxine en de zes validatie modellen voor endotoxine voorkomen.

Veehouderij kenmerken			LUR	Validatie-modellen					
Hoofd-categorie	Subklasse	Omschrijving		M1	M2	M3	M4	M5	M6
Pluimvee	Leghennen	aantal bedrijven afstand gewogen 5.000m	X	X	X	X	X	X	
	Alle soorten	aantal dieren 500m	X						
	Kippen	aantal dieren 500m			X				
	Alle soorten	aantal bedrijven 500m					X	X	
Varkens	Leghennen	aantal bedrijven 3.000m				X			X
	Biggen	aantal bedrijven 3.000m	X	X	X			X	
	Zeugen	aantal bedrijven 1.000m	X		X		X		
Koeien	Alle soorten	Afstand		X		X			X
	Melkvee	afstand gewogen bedrijven 1.000m						X	
Paarden		aantal bedrijven 3.000m	X	X			X	X	X
Geiten		1/afstand <sup>2</sup>	X	X	X				
Schapen		Afstand	X	X				X	
Veehouderij bedrijven	Alle soorten	totaal bedrijven 250 m			X				
Model R <sup>2</sup>			66%	62%	71%	51%	76%	77%	37%

Een X in de kolommen van LUR- of validatie-modellen geeft weer of het kenmerk in het model voorkomt.

**Tabel 7.3** Percentage van verzamelde samples (gecategoriseerd op afstand tot dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf) waarbij onderstaande componenten gedetecteerd zijn in het luchtmonster

	Dichtstbijzijnde veehouderij			
	<250m	250-500m	500-1.000m	>1.000m
E. coli	60%	61%	45%	50%
Staphylococcen	85%	84%	74%	80%
S. aureus	3%	3%	2%	5%
MecA	85%	89%	74%	75%
TetW	97%	94%	98%	95%

**Tabel 7.4** Preliminair jaargemiddelde TetW concentratie op 61 locaties in VGO-gebied.

Afstand tot veehouderij	Aantal locaties	TetW (x 1.000 gen kopieën/m <sup>3</sup> )	
		gem (sd)	min – max
<250 m	24	71,4 (107)	0,65 – 625
250 - 500m	21	38,6 (42,9)	0,60 – 210
500 - 1.000m	11	33,2 (44,6)	0,95 – 233
>1.000m	5	31,1 (40,5)	0,60 – 135

Gegeven zijn de gemiddelde (gem), standaard deviatie (sd), minimale (min) en maximale (max) TetW concentratie in 10<sup>3</sup> gen kopieën/m<sup>3</sup> voor de meetpunten in een afstandscategorie.

bronnen binnen en buiten het VGO-gebied. De gemeten PM<sub>10</sub>-concentraties in het VGO-gebied correleren hoog met de PM<sub>10</sub>-concentraties gemeten in het kader van het landelijk meetnet op de locatie Vredepeel (gelegen in het oosten van het VGO-gebied). Uit eerder onderzoek is bekend dat de primaire fijnstofemissie van veehouderijbedrijven slechts voor een beperkt deel de fijnstofconcentraties bepaalt (Bloemen et al., 2012). Dit wil niet zeggen dat de primaire fijnstofemissie helemaal niet bijdraagt aan de fijnstofconcentratie, want uit emissiestudies is bekend dat veehouderijen PM<sub>10</sub> emitteren (Winkel et al., 2015). Dit wordt slechts gedeeltelijk teruggevonden in de metingen. Dit kan deels veroorzaakt worden doordat het VGO-onderzoekgebied een regio is, die in vergelijking met andere regio's in Nederland, een relatief constant hoog achtergrond PM<sub>10</sub>-niveau heeft. Als PM<sub>10</sub>-niveaus al hoog zijn als gevolg van de regionale effecten, bemoeilijkt dit de identificatie van de additionele bijdrage van lokale bronnen op het gemeten PM<sub>10</sub>-niveau op een specifieke plaats. Eerder is al gesteld dat fijnstofniveaus in het algemeen vooral worden gekenmerkt door regionale achtergrondniveaus waarbij de bijdrage van de lokale bronnen minder goed onderscheiden kunnen worden (Klompmaker et al., 2015).

Het is voor het eerst dat een LUR-model voor endotoxine in rurale setting ontwikkeld is. In tegenstelling tot eerdere studies die niet in staat bleken tijdsafhankelijke en ruimtelijke variatie in de endotoxineconcentratie te modelleren (Heinrich et al., 2003; Kalliwacha et al., 2015), blijkt het wel degelijk mogelijk om een LUR-model voor endotoxine te ontwikkelen met een specifiek hiervoor opgezette meetcampagne. De verklaarde ruimtelijke variatie in endotoxine-concentraties is voor het LUR-model voor endotoxine vergelijkbaar met die van eerder ontwikkelde modellen voor PM<sub>2,5</sub>-concentratie of oxidatief potentiaal (Yang et al., 2015), maar minder ten opzichte van modellen ontwikkeld voor andere verkeersgerelateerde componenten (Wang et al., 2014). Robuustheid van het ontwikkelde model voor endotoxine is onderzocht door herhaaldelijk voor willekeurige subsets van de 61 locaties modellen te ontwikkelen. Deze validatie resulteert in modellen die op hoofdkenmerken overeenkomen en allemaal de ruimtelijke endotoxinevariatie goed verklaren.

Het uiteindelijke doel is om endotoxineblootstelling-niveaus te schatten voor alle deelnemers aan het medisch onderzoek, gevolgd door een meer verfijnde blootstellings-response analyse. Deze evaluatie zal in het komende half jaar uitgevoerd gaan worden.

## 7.4 Detectie van andere luchtverontreinigende componenten

Tabel 7.3 geeft voor de andere bepaalde luchtverontreinigende componenten weer in hoeveel procent van de monsters de component aangetoond kan worden. Moleculaire markers voor stafylokokken en de resistentiegenen MecA en TetW zijn in het merendeel van de monsters waarneembaar. Dit geldt voor circa de helft van de monsters voor *E. coli*, terwijl *S. aureus* slechts sporadisch waargenomen werd.

Voor het TetW-resistentie gen zijn explorierend de gemiddelde concentraties TetW voor de meetlocaties berekend naar analogie voor PM<sub>10</sub> en endotoxine. Deze berekeningen zijn vooralsnog niet gecorrigeerd voor temporele variatie (Tabel 7.4). De TetW-concentraties zijn gemiddeld bijna twee keer hoger voor meetlocaties op korte afstand van veehouderijbedrijven (< 250 meter) dan op grote afstand van veehouderijbedrijven (> 1.000 meter). Net als voor endotoxine is ook de variatie in de jaargemiddelde concentraties tussen locaties op korte afstand (< 250 meter) van veehouderij groter dan tussen locaties op grotere afstand van veehouderijbedrijven (> 1.000 meter)

Als laatste zijn de monsters getest op het voorkomen van *Coxiella burnetii* DNA. De monsters zijn ofwel onverdund ofwel tienmaal verdund getest in verband met mogelijke verstoring van de assay zoals vastgesteld met een interne controle. DNA van de bacterie is in zowel onverdunde als 10x verdunde monsters aangetoond. Echter, uitslagen van onverdunde en tienmaal verdunde metingen kunnen niet zomaar met elkaar vergeleken worden als gevolg van een verschil in gevoeligheid wat de interpretatie bemoeilijkt. Nadere analyses zullen uitgevoerd worden om te achterhalen of het verschil in percentage positieven verklaard kan worden door het al dan niet testen in verdunding, of mogelijk samenhangt met het seizoen waarin bemeaten is of bepaalde locaties waarop gemeten is. Bij eerdere metingen in de IVG-studie in 2010 zijn monsters alleen onverdund getest. In die studie was 15% van de metingen positief. Een meer gedetailleerde vergelijking met deze eerdere metingen in de IVG-studie in 2010 wordt echter bemoeilijkt door verschillen in de assay en verschillen in geografische ligging van de meetlocaties.

De huidige analyses van de metingen gedaan in 2014 en 2015 laten zien dat het DNA van de Q-koortsbacterie een aantal jaren na de uitbraak nog in lage concentraties in de lucht aangetroffen wordt. Wat dit betekent voor de volksgezondheid is moeilijk te zeggen. De aanwezigheid van DNA betekent nog niet dat de levende bacterie in de lucht aanwezig is. De waargenomen DNA-concentraties

ten tijde van het IVG-onderzoek in 2010 waren eveneens laag. Wat niveaus van blootstelling zijn geweest ten tijde van de piek van de Q-koortsepidemie in 2009 is niet bekend. Recente studies wijzen erop dat al bij zeer lage concentraties levende bacteriën gezondheidseffecten kunnen optreden.

Voor de bovenstaande andere microbiële en de antibioticaresistentie markers zijn nog geen gedetailleerde berekeningen uitgevoerd. Tegen het eind van het jaar zal er meer informatie beschikbaar zijn of het mogelijk is om voor deze componenten jaargemiddelde concentraties te schatten en of het mogelijk is om hiervoor ook LUR-modellen te ontwikkelen. Omdat het aantal monsters waarin *Staphylococcus aureus* waarneembaar is zeer klein is zal deze component niet meegenomen worden in deze verdere berekeningen.

## 7.5 Conclusies

Deze blootstellingstudie had twee hoofddoelstellingen:

1. *Inzicht geven in ruimtelijke- en tijdsvariatie in gemeten concentraties luchtverontreinigende stoffen die afkomstig zijn van/geassocieerd zijn met veehouderijbedrijven voor bewoners in het VGO-onderzoeksgebied.*
2. *Onderzoeken of gemeten jaargemiddelde concentraties op woonadresniveau door middel van lineaire regressie gerelateerd kunnen worden met veehouderij-gerelateerde kenmerken rond het woonadres ten behoeve van het ontwikkelen van LUR-modellen.*

Beide doelstellingen zijn uitgewerkt en behaald voor fijnstof- en endotoxineblootstelling. Resultaten voor andere gemeten markers voor microbiële blootstelling en antibioticaresistentie volgen later.

De volgende conclusies kunnen getrokken worden:

### PM<sub>10</sub>

Tweeweeks gemiddelde PM<sub>10</sub>-concentraties variëren aanzienlijk over de tijd, echter deze variatie wordt vooral boven-regionaal bepaald en minder door lokale veehouderijbronnen. Jaargemiddelde concentraties PM<sub>10</sub> zijn vergelijkbaar met de eerdere IVG-studie. De bijdrage van veehouderij als gevolg van primaire emissie aan jaargemiddelde concentraties fijnstofmassa lijkt beperkt. Stofmassaconcentraties geven echter geen informatie over de samenstelling van het stof, wat van belang kan zijn voor de beoordeling van gezondheidseffecten. Resultaten van de analyse van microbiële componenten suggereert dat het aantal van veehouderij-gerelateerde markers groter is op korte afstand van veehouderijbedrijven en op plaatsen met een grotere veehouderijdichtheid.

In het VGO-onderzoeksgebied is sprake van relatief beperkte ruimtelijke variatie in PM<sub>10</sub>-massaconcentraties. Hierdoor was het niet goed mogelijk om een lokaal LUR-model voor PM<sub>10</sub> op basis van veehouderij-gerelateerde kenmerken te ontwikkelen.

### Endotoxine

Tijdsafhankelijke variatie in tweeweeks gemiddelde endotoxineconcentraties is aanzienlijk, deze zijn deels regionaal en deels door lokale bronnen bepaald. Jaargemiddelde endotoxineconcentraties zijn vergelijkbaar met de uitkomsten van de metingen op woonadresniveau van het eerdere IVG-onderzoek.

Concentraties op woonadresniveau zijn circa een factor 10 lager dan de endotoxineconcentraties die op 100 meter van de stallen van de veehouderijbedrijven gemeten zijn. Dit is grotendeels het gevolg van de langere middelingsduur van de metingen bij de woningen, weersomstandigheden, afstand tot veehouderijen en ligging van de woningen ten opzichte van veehouderijbedrijven (windrichting). De ruimtelijke spreiding in jaargemiddelde endotoxineconcentratie is aanzienlijk groter dan voor PM<sub>10</sub>, wat wijst op lokale bronnen. Het was daardoor mogelijk een LUR-model voor endotoxine te ontwikkelen.

Jaargemiddelde endotoxineconcentraties zijn relatief laag, maar zijn wel hoger wanneer de dichtstbijzijnde veehouderij meer nabij is of met meer veehouderijen in een straal van 1.000 meter rond de meetlocaties. Voor gezondheidseffecten van endotoxine kunnen korte verhogingen gedurende uren ook van belang zijn, maar deze zijn veel lastiger te meten. Er is voor endotoxine geen informatie beschikbaar over hoe concentraties over korte duur samenhangen met jaargemiddelde concentraties. Uit de evaluatie van PM<sub>10</sub> en NH<sub>3</sub> van LOG de Rips blijkt dat maximale 1-uurs en 4-uurs gemiddelde concentraties circa 7-15 keer hoger zijn dan de gemiddelde concentraties. Als hetzelfde geldt voor endotoxine dan zullen regelmatig ook hogere concentraties endotoxine voorkomen.

### Andere microbiële markers en resistentiegenen

Moleculaire markers voor stafylokokken en resistentiegenen zijn in het merendeel van de verzamelde monsters aantoonbaar. Een verkennende analyse voor het TetW-resistentiegen suggereert dat concentraties op locaties nabij veehouderijbedrijven hoger zijn dan voor locaties verder weg. Moleculaire markers voor *E. coli* zijn minder vaak, in circa de helft van de verzamelde monsters, aantoonbaar, wat suggereert dat concentraties hiervan lager zijn. *Staphylococcus aureus* is slechts sporadisch aantoonbaar. Resultaten zijn in overeenstemming met de resultaten van de metingen in en nabij de stallen van de veehouderijbedrijven: daar zijn

concentraties *E. coli* ook lager dan voor *Staphylococcus* spp. Voorlopige analyses laten zien dat het DNA van *Coxiella burnetii* regelmatig wordt aangetroffen in de luchtmetingen en in lage concentraties aanwezig is. Een vergelijking met metingen die zijn uitgevoerd in 2010 wordt bemoeilijkt door verschillen in bepalingstechniek en meetstrategie.

### LUR-modellen

Door een gerichte meetcampagne blijkt het mogelijk om een LUR-model voor endotoxine te ontwikkelen. Of het mogelijk is om ook voor andere gemeten componenten een LUR-model te ontwikkelen is op dit moment nog niet bekend en zal nader worden onderzocht. Verschillen in endotoxineniveaus tussen meetlocaties kunnen goed verklaard worden door een combinatie van meerdere veehouderij-gerelateerde kenmerken (diertypes, aantallen dieren/bedrijven en afstanden tot bedrijven). Dit biedt mogelijkheden om voor de deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek de blootstelling aan bijvoorbeeld endotoxine te modelleren. Ook kan voor een grotere regio de blootstelling gemodelleerd worden. Deze blootstellings-schattingen kunnen in de toekomst gebruikt worden om blootstelling-response relaties te onderzoeken voor de gevonden gezondheidseffecten (luchtwegproblematiek) in het VGO-medisch onderzoek.

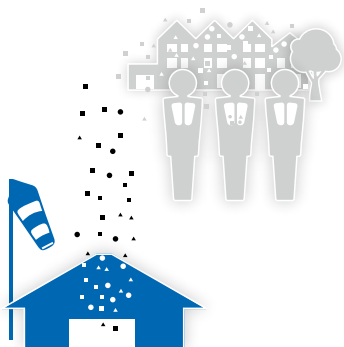


# 8

## Milieuonderzoek rondom veehouderijen

### 8.1 Inleiding

VEEHOUDERIJ EN BLOOTSTELLING



In 2014 en 2015 zijn luchtmetingen uitgevoerd bij vleeskuiken-, leghennen-, zeugen- en vleesvarkensbedrijven in Gelderland, Flevoland en Utrecht om de mogelijke risico's van blootstelling aan (ziekteverwekkende) micro-organismen te kunnen schatten. Concentraties micro-organismen, endotoxine en stof werden gemeten in luchtmonsters, zowel in stallen als op verschillende afstanden eromheen.

Figuur 8.1 geeft schematisch de opzet van het onderhavige onderzoek weer. In dit onderzoek worden de resultaten van de onderdelen: 1) luchtmetingen in stallen en 2) luchtmetingen in de buitenlucht beschreven. Eind 2016 zullen de resultaten van de onderdelen 3) emissieprofielen, 4) verspreidingsmodellering en 5) blootstellingsmodellering opgeleverd worden.

Er zullen indicatieve getallen afgeleid worden van de uitstoot van micro-organismen uit veehouderijen. Deze getallen zullen gebruikt worden voor het opstellen

en valideren van modellen voor simulatie van de verspreiding van micro-organismen door de buitenlucht. Hiermee kunnen zowel de blootstelling van omwonenden aan ziekteverwekkende micro-organismen afkomstig van veehouderijen als de bijbehorende volksgezondheidsrisico's in kaart gebracht worden.

Dit hoofdstuk beschrijft achtereenvolgens de meetstrategie van het deelonderzoek (paragraaf 8.2), de resultaten van de metingen aan micro-organismen (paragraaf 8.3) en de resultaten van de endotoxine- en stofmetingen (paragraaf 8.3). De belangrijkste conclusies zijn beschreven in paragraaf 8.4.

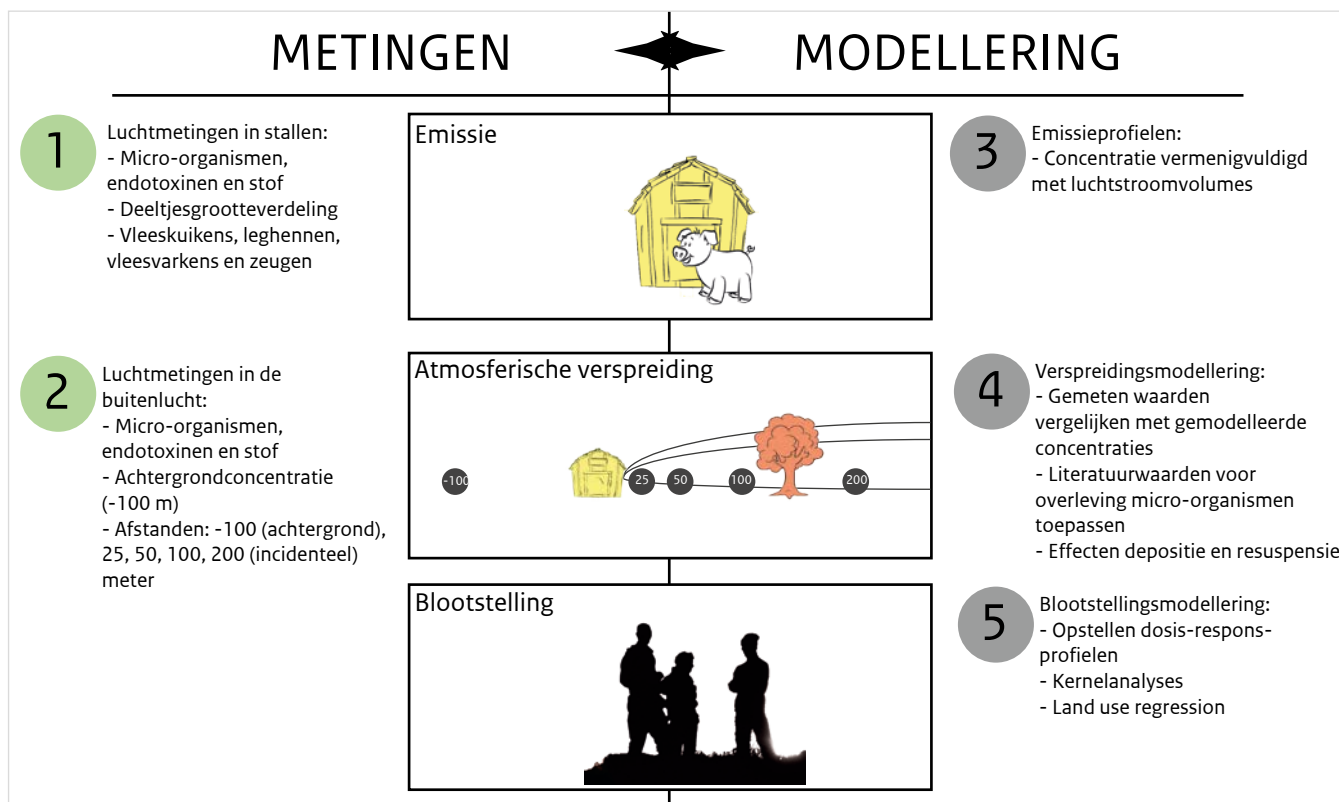
### 8.2 Methode

#### 8.2.1 Locaties en meetperiode

In totaal zijn negen veehouderijen in Nederland geselecteerd voor het onderzoek: twee vleeskuiken-, drie leghennen-, drie vleesvarkens- en één zeugenbedrijf (Tabel 8.1). De stallen zijn geselecteerd op basis van 1) het diertype, 2) de afwezigheid van luchtwassers in de stallen, 3) de afwezigheid van andere veehouderijen in de nabije omgeving (circa 200 meter), 4) een redelijke mate van afwezigheid van objecten die de buitenmetingen zouden kunnen benadelen en 5) het ontbreken van uitloop van dieren naar buiten. Van alle bedrijven zijn gegevens verzameld over het aantal dieren, de locaties van de emissiepunten en het luchtstroomvolume.

De buitenmetingen vonden telkens plaats op vaste afstanden van de stal: 100 meter bovenwinds (als controle voor de achtergrond), en 25, 50 en 100 meter benedenwinds. Indien mogelijk werd een extra meting op 200 meter afstand benedenwinds uitgevoerd.

**Figuur 8.1** Schematisch overzicht van het onderhavige luchtonderzoek. Aan de hand van gemeten concentraties in de stallen (1) kunnen emissieprofielen gedefinieerd worden (3). Deze emissieprofielen worden opgenomen in de verspreidingsmodellering (4) voor het maken van blootstellingskaarten. De metingen in de buitenlucht (2) dienen daarbij ter validatie. De zo gemodelleerde blootstellingsniveaus worden gebruikt als input om risico's voor de volksgezondheid te berekenen (5).



De metingen zijn uitgevoerd gedurende 28 meetdagen verdeeld over 2014 en 2015 (Tabel 8.2). Gedurende zeventien dagen werd binnen de stallen en op verschillende afstanden buiten de stallen gemeten. Tijdens de overige elf dagen zijn alleen metingen in de stallen verricht, op twee dagen daarvan werd gemeten op een moment dat een extra hoge uitstoot werd verwacht (namelijk bij het laden van de vleeskuikens).

In het voorjaar van 2016 zullen nog zeven metingen uitgevoerd worden, waarna het totaal aantal meetdagen bij de leghen-, vleeskuiken-, vleesvarken- en zeugenbedrijven respectievelijk negen, negen, drie en drie bedraagt.

### 8.2.2 Monsternamestrategie

#### Pilotmetingen

In 2014 werd een serie pilotmetingen uitgevoerd voor optimalisatie van de methoden voor monsternames en analyses. Op basis van de verkregen resultaten is de meest geschikte apparatuur geselecteerd voor de basismetingen.

#### Basismetingen

De buitenmetingen vonden plaats op dagen met gunstige weersomstandigheden. De bemonsteringapparatuur werd zodanig opgesteld, dat lucht op een hoogte van 1,5 meter (gemiddelde blootstellingshoogte) bemonsterd werd. Naast de buitenmetingen werden metingen in de stallen uitgevoerd. Deze vonden altijd plaats in de nabijheid van de uitlaat (plek waar de lucht de stal verlaat).

#### Additionele metingen

In een aantal bedrijven zijn metingen verricht aan de verdeling van micro-organismen over de verschillende stofgrootteklassen. Dit is namelijk van belang voor de verspreidingsmodellering: als de meeste micro-organismen gehecht zijn aan heel kleine stofdeeltjes, betekent het dat ze over relatief grote afstand verspreid kunnen worden.

**Tabel 8.1** Bedrijfskenmerken van de negen geselecteerde bedrijven (geclassificeerd van A t/m I).

Kenmerken	Leghennen			Vleeskuikens		Vleesvarkens			Zeugen
	A	B	C	D	E*	F	G	H	I
Type huisvesting	Volière	Volière	Volière	Regulier	Regulier	60% dicht/ 40% rooster	60% dicht/ 40% rooster	60% dicht/ 40% rooster	60% dicht/ 40% rooster
Aantal dieren	12.000	48.000	17.460	44.500	42.000	1.040	576	648	270
Capaciteit ventilatie [m <sup>3</sup> /h]	126.000	222.500	158.000	470.000	465.000	84.000	26.000	33.000	80.000
Aantal ventilatoren	3	10	5	14	12	3	2	3	20
Emissie-hoogte [m]	2	7,5	4	4	1	10	5	5	5,2
Emissie-oppervlak [m <sup>2</sup> ]	2,4	10	5,8	17,5	12	2	1,3	1,5	2,3

\* Bedrijf E is gedurende het onderzoek overgestapt van reguliere veehouderij naar 'Beter Leven' met minder dieren (29.500).

### 8.2.3 Concentratiebepalingen

#### 8.2.3.1 Algemeen

De bemonsterde lucht werd getest op:

- De concentratie en levensvatbaarheid van indicator micro-organismen. Deze indicator micro-organismen zijn aanwezig in stallen van alle landbouwhuisdieren en in relatief hoge concentraties. De gegevens over de mate van uitstoot en de afstandsprofielen van deze indicator micro-organismen kunnen gebruikt worden om blootstellingschattingen te doen voor de (veel minder talrijke) ziekteverwekkende micro-organismen.
- De aanwezigheid van een aantal voor de mens ziekteverwekkende micro-organismen (pathogenen).
- De concentraties endotoxine en stof, die mogelijk ook als indicator gebruikt kunnen worden voor de uitstoot en verspreiding van ziekteverwekkende micro-organismen.

De monsternamen werden telkens zowel gedurende tien minuten om 11, 13 en 15 uur verricht, als gedurende vijf uur tussen 11 en 16 uur.

#### 8.2.3.2 Micro-organismen

##### Selectie micro-organismen en detectietechnieken

Er werden keuzes gemaakt voor de te analyseren micro-organismen en voor de meetmethodes die hiervoor geschikt zijn. De micro-organismen zijn geselecteerd op basis van wetenschappelijke literatuur en kennis bij projectmedewerkers. Hierbij waren de belangrijkste overwegingen: of het micro-organisme geassocieerd is met de onderzochte veehouderijen, de volksgezondheidsrelevantie van het micro-organisme, en de beschikbaarheid van geschikte en betaalbare methodes voor detectie. Daarnaast werd rekening gehouden met de grote verschillen tussen groepen micro-organismen (zoals tussen

bacteriën en virussen) die bepalend kunnen zijn voor de uitstoot en mate van overleven in de lucht. Bij de selectie werd er daarom naar gestreefd om groepen met sterk verschillende eigenschappen zoals grootte, lading en vorm vertegenwoordigd te hebben.

Om DNA van de verschillende soorten micro-organismen te detecteren is de laboratoriumtechniek PCR gebruikt. Omdat deze methode geen onderscheid maakt tussen dode en levende micro-organismen, werd daarnaast de kweekmethode gebruikt, die het aantal levende micro-organismen detecteert. De kweektechniek (ter bepaling van de levende micro-organismen) werd toegepast op zowel de 10-minutenmetingen als de 5-uursmetingen. De concentratie levende indicator micro-organismen werd alleen bepaald in de 10-minutenmetingen.

##### Indicator micro-organismen en pathogenen

Als indicator micro-organismen is gekozen voor *Escherichia coli*<sup>1</sup> en *Staphylococcus* spp.<sup>2</sup> Deze bacteriën verschillen dusdanig in eigenschappen dat zij representatief zijn voor verschillende klassen ziekteverwekkende micro-organismen.

In Tabel 8.3 is een overzicht gegeven van de gemeten ziekteverwekkende micro-organismen en waar deze bepaald zijn. Aviaire influenzavirussen en *Coxiella burnetii* werden beide niet aangetroffen tijdens de pilotfase en zijn daarom niet meegenomen in de vervolgmetingen. Meer informatie over de pathogenen is te vinden in paragraaf 2.4.

#### 8.2.3.3 Stof en endotoxine

De concentraties stof en endotoxine werden verkregen uit de 5-uursmonsters. Met deze gegevens kunnen verbanden tussen de hoeveelheid stof en blootstelling

<sup>1</sup> Een Gram-negatieve en enterale bacterie.

<sup>2</sup> Een Gram-positieve genus.

**Tabel 8.2** Het aantal dagen waarop gemeten is en het aantal analyses (tussen haakjes).

Bedrijven		Metingen			
		Stal en buitenlucht		Uitsluitend stal	
		Doel 1: Bepalen uitstoot en verspreiding	Doel 2: Bepalen stofgrootte-verdeling	Doel 3: Bepalen uitstoot	Doel 4: Bepalen variatie uitstoot (piekmetingen)
Type	ID	Locaties: a) Stal b) Buitenlucht (-100, 25, 50, 100 en 200 m)	Locaties: a) Stal b) Buitenlucht (25 m)	Locaties: a) Stal	Locaties: a) Stal
Leghennen	A	5 (180)	2 (24)	2 (4)	
	B	4 (112)	1 (12)		
	C			2 (4)	
Vleeskuikens*	D	2 (56)	2 (24)	2 (4)	2 (10)
	E	1 (28)			
Vleesvarkens*	F	2 (56)			
	G			1 (2)	
	H			2 (4)	
Zeugen	I	3 (84)	1 (12)		
<b>Totaal</b>		17 (476)	6 (72)	9 (18)	2 (10)

\* In 2016 zullen in totaal nog zes metingen bij vleeskuikenbedrijven en één meting bij een vleesvarkensbedrijf uitgevoerd worden. Nog uit te voeren analyses zijn cursief weergegeven

**Tabel 8.3** Overzicht van de gemeten ziekteverwekkende micro-organismen

	Micro-organisme	Ziekte bij mensen	Reservoirs	Gemeten bij	Reden inclusie
<b>Bacteriën</b>	<i>Campylobacter jejuni</i>	Campylobacteriose	Voornamelijk pluimvee	Alle bedrijven	Aanwijzingen voor humane ziektelast
	<i>Campylobacter coli</i>	Campylobacteriose	Pluimvee en ander vee	Alle bedrijven	Aanwijzingen voor humane ziektelast
	<i>Clostridium difficile</i> (incl. type 078)	Gastro-enteritis	Vee, bodem en water	Varkens	Aanwijzingen voor humane ziektelast
	<i>Chlamydomphila psittaci</i>	Papegaaizenziekte	Pluimvee en wilde vogels	Pluimvee	Pluimveehouderijen als bron
	<i>Legionella spp.</i>	Legionellose	Water	Alle bedrijven	Onderzoeken van veehouderijen als potentiële bron
	<i>Coxiella burnetii</i>	Q-koorts	Rundvee en kleine herkauwers, zoals geiten	Steekproef pilotfase	Aansluiting bij eerder Q-koortsonderzoek
<b>Virussen</b>	Hepatitis E-virus	Leverontsteking	Varkens	Varkens	Aanwijzingen voor humane ziektelast en door hoge prevalentie bij varkens bruikbaar als virusindicator
	Aviaire Influenzavirus	Griep-achtige verschijnselen	Pluimvee	Steekproef pilotfase	Diverse uitbraken
<b>Genen</b>	Antibioticum-resistentie (ESBL, MecA en TetW)	Mogelijk resistentie	Vee, bodem en water	Alle bedrijven	ABR-genen veroorzaken potentiële ziektelast en zijn bruikbaar als indicator voor verspreiding van genen. Keuze ABR genen op basis van hoog voorkomen bij veehouderijen.

aan micro-organismen onderzocht worden. Endotoxine is een celwandbestanddeel afkomstig van dode of beschadigde bacteriën die na blootstelling een ontstekingsreactie kunnen veroorzaken. Ze worden vaak gebruikt als algemene 'marker' voor de aanwezigheid van micro-organismen. Tijdens de pilotfase zijn de concentraties endotoxine in zowel de inhaleerbare stoffractie (stofdeeltjes kleiner dan 100 micrometer) als de fractie fijnstof (stofdeeltjes kleiner dan 10 micrometer, PM<sub>10</sub>) bepaald. Hieruit bleek dat de endotoxine-concentraties in beide stoffracties vrijwel gelijk was. Daarom zijn gedurende de daaropvolgende metingen alleen de hoeveelheden endotoxine in de inhaleerbare fractie gemeten.

### 8.3 Resultaten

Deze paragraaf beschrijft de al geanalyseerde gegevens van de concentraties micro-organismen (indicatoren en ziekteverwekkende) en stof en endotoxine. Op basis van deze meetgegevens zullen met diverse rekenmodellen eind 2016 voor een aantal relevante micro-organismen schattingen gedaan worden van de risico's van blootstelling op de volksgezondheid. Dit zal aangevuld worden met een overzicht van eventuele kennislacunes.

#### 8.3.1 Micro-organismen

##### 8.3.1.1 Indicatoren

Figuur 8.2 toont de waargenomen concentraties indicator micro-organismen per type dier over de afstand (10-minutenmetingen). Alle metingen in de stalmonsters laten hogere concentraties zien in vergelijking met de (bovenwindse) achtergrondmeting. Dit bevestigt de geschiktheid van *Staphylococcus spp.* en *E. coli* als indicator micro-organismen voor het bepalen van de uitstoot van ziekteverwekkende micro-organismen uit veehouderijen.

De concentratiewaarden van *Staphylococcus spp.* waren in pluimveestallen tot ruim een factor 1.000 en in varkensstallen tot ruim een factor 100 hoger vergeleken met de bovenwindse concentraties. Voor *E. coli* waren de achtergrondwaarden lager, maar het verschil met de concentraties in de stallen was vergelijkbaar met de verschillen bij *Staphylococcus*. De concentraties levende micro-organismen waren altijd veel lager dan die van dode micro-organismen. Dit zal deels het gevolg zijn van negatieve gevolgen van monsternamen op de levensvatbaarheid van bacteriën.

Bij alle veehouderijen was sprake van een afname van de concentratie over de afstand, maar de mate hiervan verschilde sterk per type bedrijf:

- Bij pluimveebedrijven was na 200 meter nog een duidelijk hogere concentratie ten opzichte van de achtergrond waarneembaar, zowel voor *E. coli* als voor *Staphylococcus spp.*

- Bij varkensbedrijven was de afname over de afstand veel sterker. Bij de vleesvarkens was de concentratie al na 25 meter gedaald tot achtergrondniveau.

Deze patronen waren vergelijkbaar voor de 5-uursmetingen. Ook de concentraties micro-organismen waren vergelijkbaar tussen langdurende en kortdurende metingen en tussen de drie meetmomenten op één dag was weinig variatie waarneembaar. Dit betekent dat de korte metingen representatief waren voor de uitstoot over een langere periode (ondanks bedrijfsactiviteiten die kunnen leiden tot een tijdelijk verhoogde stofproductie zoals een verhoogde dierlijke activiteit in pluimveebedrijven zodra het licht aan gaat, of activiteit van een loopband voor mestvervoer bij pluimveebedrijven). Deze geringe waargenomen variatie gedurende de dag werd bevestigd doordat er geen meetbare variatie was in de uitstoot van indicator micro-organismen vóór en na het vervangen van de vleeskuikens, een activiteit waarbij sprake is van een verhoogde activiteit in de stallen.

De metingen van de stofdeeltjes van verschillende grootteklassen lieten vaker uitschieters van grotere stofdeeltjes zien binnen stallen dan erbuiten. De *Staphylococcus spp.*- en *E. coli*-concentraties bleken echter vrij constant verdeeld over de verschillende stofgroottefracties. Met andere woorden: deze indicator micro-organismen bleken niet in een specifieke grootteklasse van stofdeeltjes te zitten. Aangezien de verdeling van micro-organismen over de groottefracties relevant is voor het in kaart brengen van de verspreiding tussen bedrijven en omwonenden, zullen nog aanvullende metingen van de deeltjesgrootteverdeling uitgevoerd worden (Tabel 8.1).

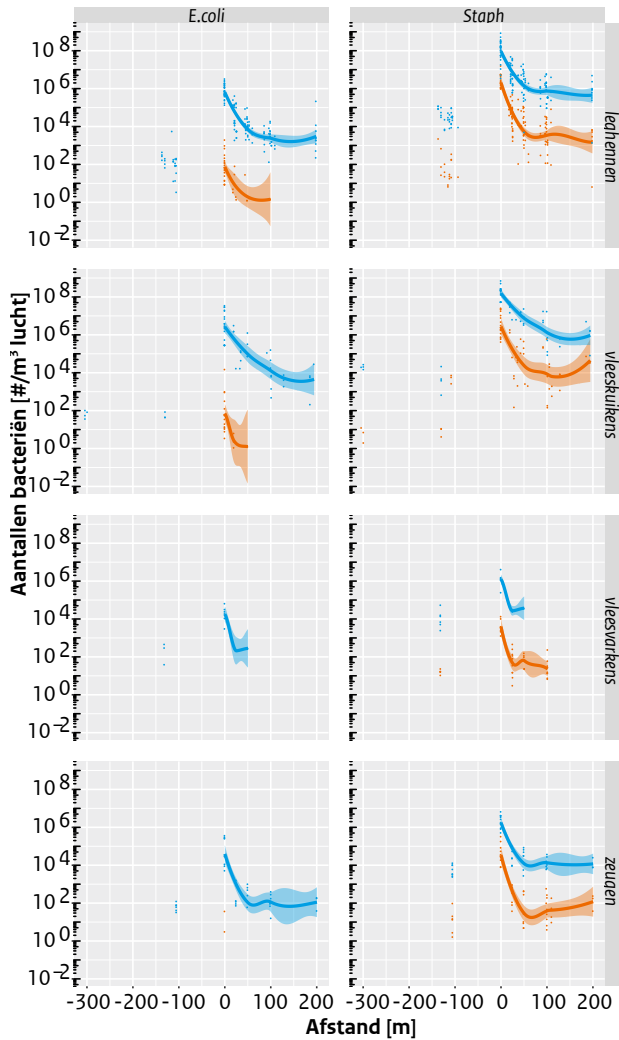
##### 8.3.1.2 Ziekteverwekkers

Van de geselecteerde ziekteverwekkende micro-organismen werd *Campylobacter coli* veelvuldig aangetoond met PCR in de lucht van zowel pluimvee- als varkensstallen. *Campylobacter jejuni* werd alleen aangetoond in de pluimveestallen. Het hepatitis E-virus werd aangetoond in de vleesvarkens-, maar niet in de zeugenstallen. *Clostridium difficile* werd aangetroffen in varkens- en in vleeskuikenstallen. *Clostridium difficile* ribotype 078 kon alleen aangetoond worden in de lucht van de zeugenstal. De overige ziekteverwekkende micro-organismen (Tabel 8.2) werden niet gedetecteerd.

De aanwezigheid van enterale ziekteverwekkers<sup>3</sup> in stofdeeltjes bevestigt het beeld dat het stof in de veehouderijen voor een deel gevormd wordt vanuit fecaal materiaal. Bepaalde enterale ziekteverwekkers

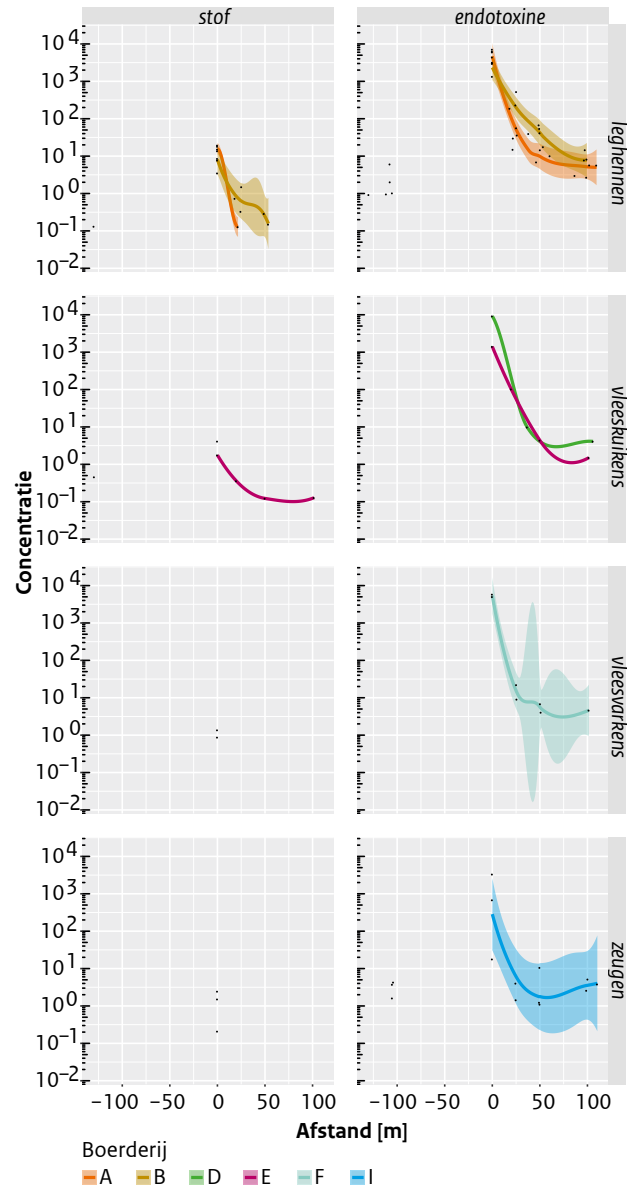
<sup>3</sup> Maag- en darminfecties veroorzakende micro-organismen.

**Figuur 8.2** Indicator bacteriën in de lucht bij kippen- en varkenshouderijen.



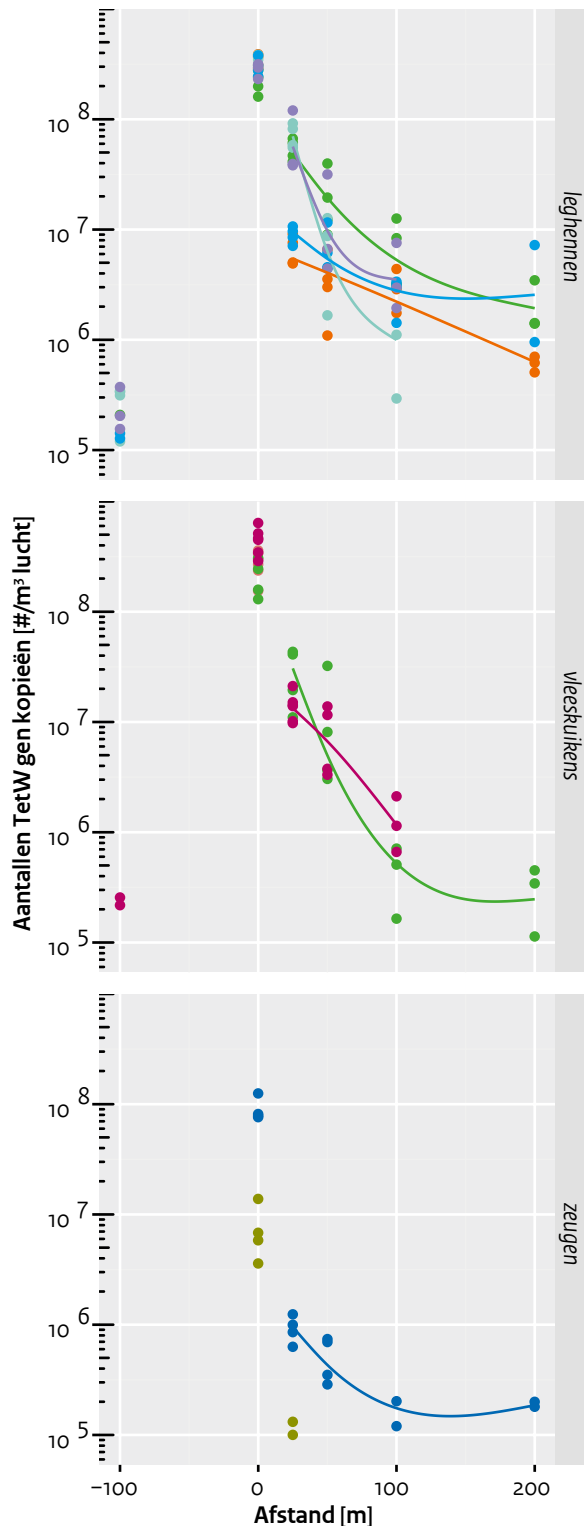
Linker kolom: de concentraties *E. coli* als functie van de afstand (x-as) en de verschillende diertypen (rijen) van de 10-minutenmetingen. De concentraties zijn weergegeven op een logaritmische schaal. De puntjes beschrijven de individuele waarnemingen; de lijnen en band zijn de gemiddelden en het 90% betrouwbaarheidsinterval rondom het gemiddelde. De concentraties levende micro-organismen zijn weergegeven in oranje; de concentraties levende en dode micro-organismen zijn in blauw weergegeven.  
Rechterkolom: idem, maar voor *Staphylococcus*

**Figuur 8.3** Stof- en endotoxineconcentraties per diertype.



Linkerkolom: concentraties stof [milligram/m³] als functie van de afstand (x-as), de verschillende diertypen (rijen), en de verschillende bedrijven (kleuren). De concentraties zijn weergegeven op logaritmische schaal. De puntjes beschrijven individuele waarnemingen; de lijnen en banden zijn gemiddelden en het 90% onzekerheidsinterval rondom het gemiddelde.  
Rechterkolom: idem, voor de concentraties endotoxinen [EU/m³]

**Figuur 8.4** TetW in de lucht bij kippen- en varkenshouderijen.



De concentraties van het resistentie gen TetW als functie van de afstand (x-as) en de verschillende diertypen (rijen) van de 10-minutenmetingen en de 5-uurs metingen. De concentraties zijn weergegeven op een logaritmische schaal. De puntjes beschrijven de individuele waarnemingen; de lijnen en band geven een lokale fit en het 90% betrouwbaarheidsinterval rondom de fit.

kunnen langdurig aanwezig zijn in de populatie dieren in een stal. Andere ziekteverwekkers zoals aviare influenza-virussen zijn waarschijnlijk alleen detecteerbaar tijdens een uitbraak van deze virussen.

### 8.3.2 Stof en endotoxine

Figuur 8.3 toont de stof- en endotoxine-concentraties per diertype over de afstand. Het merendeel van de gemeten stofconcentraties in de buitenlucht hadden waarden lager dan de detectielimiet van 100 microgram per kubieke meter. Bij een aantal metingen op 25 en 50 meter afstand van de leghennenstallen en één van de vleeskuikenstallen werden waarden boven deze grens gemeten.

Endotoxine was in de meeste gevallen goed te meten en lieten een duidelijk afstandspatroon zien: een lage concentratie bovenwinds, sterk verhoogde concentraties in de stallen en een afname over de afstand benedenwinds. De hoogste concentraties werden gemeten benedenwinds van de leghennenstallen. Op afstanden tot 100 meter waren de concentraties meestal nog steeds hoger dan die op de bovenwindse locatie.

Voor de vleeskuikenbedrijven werd eenzelfde patroon waargenomen, al waren de benedenwindse buitenluchtconcentraties lager. Buiten de varkensstallen waren de endotoxineconcentraties duidelijk lager dan buiten de pluimveestallen. Vanaf 50 meter (vleesvarkens) of 25 meter (zeugen) waren de concentraties alweer op het niveau van de bovenwindse locatie.

### 8.3.3 TetW-resistentiegen

Figuur 8.4 toont de concentraties van het tetracycline resistentiegen TetW in de basismetingen (TetW werd niet onderzocht in de pilotmetingen). Het TetW-gen was in de meeste monsters goed te meten en liet een duidelijk afstandspatroon zien: een lage concentratie (en voor sommige monsters concentraties beneden de detectielimiet) bovenwinds, sterk verhoogde concentraties in de stallen (meer dan 100 keer verhoogd) en een afname over de afstand benedenwinds. De concentraties in de stallen waren voor leghennen en vleeskuikens vergelijkbaar, bij zeugen varieerden de concentraties per stal. Ook voor TetW werden de hoogste concentraties benedenwinds van de leghennenstallen gemeten. De concentraties op 25 meter afstand varieerden bij leghennen veel sterker dan de concentraties in de stal, wat op verschillen in de uitstoot tussen de bedrijven wijst. Op afstanden tot 200 meter benedenwinds waren de concentraties meestal nog hoger dan die op de bovenwindse locatie.

## 8.4 Geplande modelleringsanalyses

De verkregen gegevens zullen in de loop van 2016 verder geanalyseerd worden. In deze analyses zullen de emissie-

en verspreidingspatronen van de micro-organismen, stof en endotoxine met elkaar vergeleken worden. Met rekenmodellen zullen de blootstelling en, waar mogelijk en relevant, de risico's van blootstelling op de volksgezondheid geschat worden.

## 8.5 Conclusies

### 8.5.1 Indicator micro-organismen

De concentraties van *Staphylococcus* spp. waren veel hoger dan die van *E. coli*, maar de trends over de afstand waren voor beide indicator micro-organismen vergelijkbaar. In de lucht van pluimvee- en varkensbedrijven waren de waargenomen concentraties ongeveer 1.000 respectievelijk 100 keer hoger dan de bovenwindse concentraties. Bij alle bedrijven was sprake van een afname van de concentratie over de afstand. De afstand tot waar de concentraties nog hoger waren dan het achtergrondniveau verschilde sterk per type bedrijf. Bij varkensbedrijven daalden de concentraties gemiddeld na 25 meter al tot het achtergrondniveau, terwijl bij de pluimveebedrijven concentraties op 100 of 200 meter benedenwinds nog hoger waren dan het achtergrondniveau.

### 8.5.2 Ziekteverwekkende micro-organismen

Een aantal ziekteverwekkende micro-organismen werd aangetroffen in de lucht van stallen. *Campylobacter coli* werd aangetroffen in zowel pluimvee- als varkensstallen, terwijl *Campylobacter jejuni* alleen werd aangetoond in pluimveestallen. Hepatitis E-virus werd aangetoond in de luchtmonsters van de vleesvarkens, maar niet in de zeugenstallen. *Clostridium difficile* kon worden aangetroffen in de lucht van varkens- en in vleeskuikenstallen. De respiratoire ziekteverwekkers *Legionella*, *C. psittaci* en aviaire influenzavirus werden niet gedetecteerd. De aanwezigheid van enterale micro-organismen in stofdeeltjes bevestigde het beeld dat het stof in de veehouderijen deels gevormd wordt uit fecaal materiaal en dus enterale ziekteverwekkers kan verspreiden.

### 8.5.3 Stof, endotoxine en het TetW resistentiegen

De stofconcentraties in de buitenlucht waren alleen bij de pluimveebedrijven hoger dan de detectielimiet van 100 microgram per kubieke meter. De concentraties endotoxine in zowel varkens- als pluimveestallen zijn hoog en waren vrijwel altijd hoger dan 1.000 endotoxine-eenheden per kubieke meter lucht [EU/m<sup>3</sup>]. Buiten de stallen zijn de benedenwindse endotoxineconcentraties veelal verhoogd ten opzichte van de bovenwindse concentratie. De afstand tot waar hogere concentraties dan het achtergrondniveau gemeten werden verschilde sterk per type veehouderij. Bij varkensbedrijven daalden de concentraties gemiddeld na 25-50 meter al tot het achtergrondniveau, terwijl bij pluimveebedrijven ook op

afstanden van 100 meter benedenwinds nog concentraties boven het achtergrondniveau gemeten werden. Het verloop van het resistentiegen TetW was in het algemeen vergelijkbaar met het patroon van de indicator micro-organismen (sterke verhoging in de stallen en afname over de afstand). De concentraties van het TetW-gen waren echter bij de meeste bedrijven ook op 200 meter benedenwindse afstand nog hoger dan de bovenwindse niveaus.



# 9

## Discussie en conclusies

In dit hoofdstuk worden per deelonderzoek de belangrijkste resultaten en conclusies besproken. Vervolgens zijn de bevindingen van de diverse deelonderzoeken gezamenlijk bediscussieerd en zijn de overkoepelende conclusies aangegeven. Aangezien er zeer veel analyses zijn gedaan en er verschillen zitten tussen de vergelijkingen zijn de resultaten niet altijd eenduidig.

### 9.1 Gezondheidsonderzoek

#### *Gegevens van huisartspatiënten*

In dit onderzoek zijn gezondheidsgegevens van mensen die in het VGO-gebied wonen vergeleken met gezondheidsgegevens van mensen in andere landelijke gebieden, met weinig veehouderij (referentiegebieden). Dit is voor een langere periode geanalyseerd (2007-2013) met behulp van de elektronische patiënten dossiers (EPD's) van deelnemende huisartspraktijken (gemiddeld 110.000 patiënten in het VGO-gebied en gemiddeld 75.000 patiënten in de referentiegebieden). Gegevens van het eerdere IVG-onderzoek over de periode 2006-2009 worden voor een groot deel bevestigd. Door in de VGO-studie gebruik te maken van een periode van 7-8 jaar kon worden vastgesteld dat de gevonden verschillen en overeenkomsten tussen beide gebieden stabiel en consistent zijn.

Astma, allergische rhinitis (neusallergieën), infecties van hoge luchtwegen, en symptomen van de luchtwegen (hoesten, benauwd, piepende ademhaling) komen minder vaak voor in het VGO-gebied.

Ook COPD komt minder vaak voor, al is het verschil tussen het VGO-gebied en de overige plattelandsgebieden gedurende de studiejaren nagenoeg verdwenen. Hoewel COPD minder voorkomt, hebben COPD-patiënten in het VGO-gebied wel vaker last van exacerbaties (verergering van klachten) dan in de referentiegebieden. Dit kan worden afgeleid uit gegevens over medicijngebruik.

Infecties van de lagere luchtwegen en longontsteking komen juist vaker voor in het VGO-gebied, maar het verschil is niet in alle jaren statistisch significant.

Met een kernel-analyse wordt een duidelijke relatie gevonden tussen de aanwezigheid van pluimvee (tot op gemiddeld 1 kilometer) en een verhoogd risico op longontsteking, zowel in de jaren van de Q-koortsepidemie als in de jaren daarna.

Binnen het VGO-gebied was op individueel niveau informatie beschikbaar over veehouderij-gerelateerde variabelen in relatie tot een groot aantal door de huisarts geregistreeerde symptomen en aandoeningen. Diverse gezondheidsuitkomsten die minder voorkomen in het gebied, blijken ook op die manier gerelateerd met veehouderij-gerelateerde kenmerken. Dus bijvoorbeeld hoe dichterbij een veehouderij, hoe minder de aandoening voorkomt. Deze relaties zijn, in meer of mindere mate, te zien voor emfyseem/COPD, symptomen van de luchtwegen, astma en hooikoorts. Verder worden er weinig relaties tussen gezondheidseffecten en veehouderij-gerelateerde kenmerken gevonden.

In de studie in de huisartspraktijken in het VGO-gebied worden trends gevonden voor het vaker voorkomen van enige aandoeningen, net zoals in de IVG-studie (constitutioneel eczeem bij kinderen van 0-4 jaar, vertigo-syndroom en inflammatoire darmziekten, waarvan voor laatstgenoemde een associatie wordt gevonden met de nabijheid van nertsbedrijven).

#### *Vragenlijst luchtwegproblemen*

Ongeveer 15.000 personen (respons 53,4%) hebben een korte vragenlijst over luchtwegproblemen ingevuld. Omdat voor het overgrote deel van de personen die de vragenlijst niet terug hebben gestuurd het wel mogelijk was om een aantal gegevens uit het EPD te raadplegen en er tevens informatie over veehouderij-gerelateerde variabelen beschikbaar was, kon een vergelijking worden gemaakt tussen deelnemers en niet-deelnemers

op leeftijd, geslacht, nabijheid van veehouderij en het voorkomen van ziekte. Hoewel er kleine verschillen waren tussen de deelnemers en niet-deelnemers in het voorkomen van aandoeningen, waren er geen aanwijzingen dat dit de gevonden verbanden tussen gezondheidsproblemen en de aanwezigheid van veehouderij kan hebben beïnvloed.

Uit de vragenlijstinformatie van circa 12.000 mensen blijkt dat astma, allergische rhinitis en COPD significant minder voorkomen bij mensen die dicht bij veehouderijen wonen (minder dan 290 meter van de dichtstbijzijnde veehouderij). Maar COPD-patiënten hadden bijna tweemaal zo vaak last van piepen op de borst als ze in de nabijheid van een veehouderij woonden. De aanwezigheid van een groot aantal veehouderijen in een straal van 1.000 meter van het huisadres is gerelateerd aan een toename in het gebruik van inhaled corticosteroiden (ICS) onder COPD-patiënten. Dergelijke verbanden werden niet gevonden voor mensen met astma of neusallergieën. Alleen bij omwonenden die veel bedrijven in een straal van 1.000 meter rond de woning hadden, kwamen astmatische klachten (piepen op de borst) vaker voor.

#### *VGO-medisch onderzoek*

Aan het VGO-medisch onderzoek hebben 2.494 mensen deelgenomen die zich hadden aangemeld voor het invullen van een lange vragenlijst en voor medisch onderzoek naar problemen van de luchtwegen, naar veehouderij-gerelateerde zoönotische infecties en dragerschap van resistente micro-organismen. Het medisch onderzoek werd uitgevoerd van maart 2014 tot maart 2015 in twaalf tijdelijke centra vlak bij deelnemende huisartsenpraktijken in het oosten van Noord-Brabant en het noorden van Limburg.

*Longfunctie:* De longfunctie neemt af bij een toenemend aantal veehouderijen in een straal van 1.000 meter rond de woning. Deze relatie is het sterkst met de longfunctieparameters die geassocieerd zijn met obstructieve veranderingen in de longfunctie zoals wordt waargenomen bij COPD-patiënten (luchtwegvernauwing). Er is een significant verschil in longfunctie wanneer deelnemers met minder of meer dan zeventien bedrijven in een straal van 1.000 meter met elkaar worden vergeleken.

Omdat de mensen verspreid over een lange periode van ongeveer één jaar zijn onderzocht, is ook gecorrigeerd voor luchtverontreiniging voorafgaand aan de afname van de longfunctiemetingen. Met het landelijk meetnet van het RIVM wordt dagelijks PM<sub>10</sub> (fijnstof) en NH<sub>3</sub> (ammoniak) gemeten op een aantal locaties. De PM<sub>10</sub>-concentratie moet gezien worden als maat voor algemene luchtverontreiniging, die voor een belangrijk deel

wordt bepaald door luchtverontreiniging vanuit omliggende landen en weersomstandigheden, maar kan op bepaalde plaatsen ook grotendeels door veehouderij bepaald worden. Voor ammoniak in de lucht is landbouw eigenlijk de enige bron en lokaal in het VGO-gebied is de veehouderij de dominante bron van ammoniak. Hoge ammoniak-niveaus treden op als gevolg van het uitrijden van mest, al dan niet in combinatie met stabiel, stagnerend weer, gekenmerkt door lage windsnelheden. Aanvullende analyses met gegevens van meetpalen in het VGO-gebied laten zien dat de longfunctie samenhangt met zowel PM<sub>10</sub>- als ammoniakniveaus op de dagen voor afname van de longfunctiemetingen. Indien beide effecten wederzijds werden gecorrigeerd bleef de associatie met ammoniak bestaan. Vooral de samenhang met ammoniakniveaus impliceert een directe relatie tussen veehouderij en longfunctie. Het effect van ammoniak op de longfunctie was sterker dan het effect van de aanwezigheid van een groot aantal veehouderijen rond de woning, maar de associaties bleken onafhankelijk van elkaar te bestaan. De effecten van ammoniakblootstelling en veel veehouderijen in de omgeving zijn vergelijkbaar in omvang met de effecten die in stedelijke populaties worden gevonden als gevolg van luchtverontreiniging door verkeersblootstelling.

*Allergie:* In het serum van 2.444 deelnemers zijn antilichamen tegen algemeen voorkomende allergenen (huisstofmijt, grassen, hond, kat) bepaald alsook de totale IgE-respons. Het blijkt dat mensen die zijn opgegroeid op een boerderij minder vaak atopie (allergische antilichaamrespons) hebben dan mensen die niet op een boerderij zijn opgegroeid (21% vs 33,4%). Mensen die geboren zijn buiten het VGO-gebied en pas later naar het VGO-gebied zijn verhuisd zijn vaker atopisch (32,7 vs 28,1%). Ook is er een relatie tussen de afstand tot dichtstbijzijnde veehouderij en atopie. Dichtbij veehouderijbedrijven wonen minder mensen met atopie dan op grotere afstand ongeacht of mensen zijn opgegroeid op een boerderij of later in het leven zijn gaan wonen in het VGO-gebied.

*Longontsteking:* Aan de hand van vragenlijstgegevens en informatie uit de EPD's bleken 186 van 2.426 deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek de afgelopen drie jaren (ongeveer 2011/2012-2014/2015) een longontsteking te hebben doorgemaakt. Voor pluimvee was sprake van een licht verhoogd, maar niet statistisch significant risico. Ook werden geen significante relaties gevonden tussen longontstekingen en de aanwezigheid van andere veehouderijtypen, behalve geitenhouderijen. Deelnemers die op minder dan 500 meter van een geitenbedrijf woonden hadden meer dan vier keer zoveel kans op longontsteking. Echter, het betreft een klein aantal (elf) patiënten met

longontstekingen waardoor het aantal longontstekingen in deze populatie dat aan nabijheid tot geitenbedrijven kan worden toegeschreven zeer beperkt is.

**Zoönosen:** In serum van de deelnemers is de antilichaamrespons tegen een aantal ziekteverwekkers bepaald, namelijk hepatitis E-virus (veroorzaker HEV-infectie), *Coxiella burnetii* (veroorzaker Q-koorts) en influenzavirussen (veroorzaker griep/influenza).

- **HEV-infectie:** Het in Nederland meest voorkomende hepatitis E-virus komt ook veel bij varkens voor. Het wonen in de buurt van varkensbedrijven is echter geen risicofactor voor HEV-infectie op basis van de VGO-analyses. Mensen met een positieve serologische respons tegen HEV wonen gemiddeld juist verder van een varkensbedrijf dan mensen die geen infectie met HEV hebben doorgemaakt (723 m vs 663 m). Ook de gevonden seroprevalentie (het percentage mensen met een positieve antilichaamrespons) van 29% geeft geen indicatie voor een verhoogd risico voor omwonenden daar deze vergelijkbaar is met de gevonden seroprevalentie onder bloeddonoren (27%).
- **Q-koorts:** In gebieden waar tijdens de epidemie veel Q-koorts voorkwam is de seroprevalentie hoger dan in gebieden met weinig Q-koortsmeldingen tijdens de epidemie. Ook is een significante relatie gevonden tussen een positieve serologische respons en de aanwezigheid van een geitenbedrijf, die sterker wordt als naar de relatie met besmette geitenbedrijven ten tijde van de Q-koortsepidemie wordt gekeken.
- **Influenza:** De serologische analyse tegen influenzavirussen geeft voor iedere deelnemer een profiel van responsen tegen (eiwitten van) geselecteerde humane influenzavirussen alsook aviaire influenzavirussen (vogelgriepvirussen). Hieruit blijkt dat zoals verwacht een groot deel van de deelnemers een detecteerbare respons heeft tegen humane influenzavirussen (68% reageert op een H1-antigeen en 82% op een H3-antigeen). Ook worden responsen gevonden tegen antigenen van aviaire influenzavirussen, zoals H7 (37%) en H9 (55%). Om een indruk te krijgen of deze responsen veroorzaakt zouden kunnen zijn door blootstelling aan aviaire influenzavirussen of zijn ontstaan door kruisreactiviteit tegen humane influenzavirussen is bekeken of er deelnemers zijn die een hoge respons hebben tegen de aviaire influenza-antigenen H5, H6, H7 en H9 en een lage respons tegen de humane antigenen H1 en H3. Bij 46 van 2.413 deelnemers was dit het geval. Concluderend had een klein deel van de bevolking in het VGO-gebied antistoffen tegen een aviaire influenzavirus zonder dat dit kon worden verklaard door kruisreactiviteit tegen de

geteste humane influenza virussen. Een duidelijke relatie met nabijheid tot pluimvee is niet gevonden maar dat kan te maken hebben met het kleine aantal deelnemers (46) dat een hoge titer had tegen aviaire influenzavirus en een lage titer tegen humane influenzavirus.

**Dragerschap van antibiotica-resistente bacteriën:** De ontlasting van deelnemers is getest op de aanwezigheid van twee antibioticaresistente bacteriën, te weten ESBL-producerende darmbacteriën (bijv. *E. coli*, *Klebsiella* en *Salmonella*) en *Clostridium difficile*. Daarnaast is een neuswat getest op het voorkomen van MRSA.

- **ESBL-producerende darmbacteriën:** Bij 4,5% van de deelnemers werden zogenaamde ESBL/pAmpC-producerende Enterobacteriaceae gedetecteerd, met aanzienlijke verschillen tussen de onderzoekscentra. Dit percentage is vergelijkbaar met dat in andere studies. Er werd echter geen relatie gevonden tussen afstand tot een willekeurige veehouderij, een pluimveehouderij of varkenshouderij en het bij zich dragen van ESBL/pAmpC-producerende bacteriën. Wel werden er onverwachte relaties gevonden met nertsenbedrijven. Deelnemers die positief zijn voor ESBL/pAmpC-producerende bacteriën wonen dichterbij nertsen en hebben meer nertsen en nertsenbedrijven in hun omgeving dan negatieve deelnemers. Reizen naar Azië, Latijns-Amerika en/of Afrika, het hobbymatig houden van koeien en het gebruik van maagzuurremmers werden ook geïdentificeerd als onafhankelijke risicofactoren voor ESBL/pAmpC-dragerschap. Reizen en gebruik van maagzuurremmers zijn eerder beschreven als risicofactoren. Direct contact met besmette dieren is ook een bekende risicofactor, waarmee het hobbymatig houden van koeien als risicofactor verklaard kan worden.
- ***Clostridium difficile*:** *Clostridium difficile* werd in ontlasting van 1,2% van de deelnemers aangetoond en is vergelijkbaar met de 1,8% in een andere studie. Vier van de 30 positieven droegen het ribotype o78 bij zich, dat diarree bij biggen veroorzaakt en waarvan varkenshouders vaak drager zijn. *Clostridium difficile* o14 is bij zeven personen gevonden en was daarmee het meest gevonden ribotype. Er werden geen associaties gevonden met veehouderij-gerelateerde kenmerken.
- **MRSA:** Met veertien positieve deelnemers was de prevalentie van MRSA-dragerschap 0,6%. Tien van de veertien MRSA-positieven waren drager van een MRSA behorend tot MLVA-complex 398 welke bekendstaat als veegerelateerde MRSA (v-MRSA). De prevalentie van v-MRSA was 0,4% en is hiermee licht verhoogd ten opzichte van andere studies, maar niet significant

verschillend. Als alle veertien MRSA-dragers worden meegenomen, dan zijn contact met paarden, reizen naar Azië, Latijns-Amerika en/of Afrika en het werken op een boerderij tijdens de jeugd significante risicofactoren. Deze risicofactoren zijn niet meer significant als alleen naar v-MRSA-dragerschap wordt gekeken. Dit komt mogelijk doordat de aantallen te klein zijn. Ondanks de kleine aantallen worden er wel relaties gevonden tussen v-MRSA-dragerschap en diverse veehouderij-gerelateerde kenmerken, zoals de afstand tot de eerste willekeurige veehouderij (mediane afstand bij dragers 184 meter versus 402 meter bij niet-dragers) evenals afstand tot eerste pluimveehouderij, varkenshouderij, paardenhouderij, alsook het aantal veehouderijen in de omgeving en aantallen dieren.

## 9.2 Milieuonderzoek

### *Blootstellingsmetingen in woongebieden omwonenden*

*Tijdsafhankelijke variatie:* De gemeten PM<sub>10</sub>- en endotoxineconcentraties bij de tweewekse metingen op de 61 meetlocaties vertonen een duidelijke variatie over de tijd gedurende de anderhalf jaar durende meetperiode. De PM<sub>10</sub>-concentraties van de meetlocaties, die variëren tussen 7,5 en 40 µg/m<sup>3</sup>, zijn gemiddeld vergelijkbaar met die van de metingen op de referentielocatie. Ook correleren de meetgegevens zoals verwacht goed met die van het landelijk meetnet. De endotoxineconcentraties op de referentielocatie variëren eveneens over de tijd, met een minimale waarde van 0,10 en maximale waarde van 0,45 endotoxine-eenheden per kubieke meter (EU/m<sup>3</sup>). Ook de endotoxineconcentraties van de meetlocaties verschillen sterk (minimum 0,04 EU/m<sup>3</sup> en maximum 2,30 EU/m<sup>3</sup>). De gemiddelde endotoxineconcentratie is hoger voor de meetlocaties in vergelijking met de referentielocatie. Endotoxineconcentraties variëren niet alleen over de tijd, maar ook sterker per locatie dan wordt gevonden voor de fijnstofconcentraties.

*Jaargemiddelde concentraties:* Jaargemiddelde concentraties geven een inschatting van de niveaus van PM<sub>10</sub>, respectievelijk endotoxine gemiddeld over een jaar op een locatie. Voor de PM<sub>10</sub> jaargemiddelde concentraties lijkt er geen relatie te zijn met afstanden tot veehouderijen, al is de variatie in PM<sub>10</sub>-concentraties iets groter op korte afstand van veehouderijbedrijven (categorie < 250 meter van de dichtstbijzijnde veehouderij). Daarentegen nemen de jaargemiddelde concentraties endotoxine af naarmate het dichtstbijzijnde bedrijf verder weg staat. De endotoxineniveaus zijn gemiddeld circa 50% hoger voor meetlocaties op korte afstand van veehouderijbedrijven (< 250 meter) dan op grote afstand van veehouderijbedrijven (> 1.000 meter). Ook is de variatie in de jaargemiddelde concentratie tussen

meetlocaties op korte afstand (< 250 meter) van veehouderij bedrijven bijna drie keer groter dan tussen meetlocaties op grotere afstand van veehouderijbedrijven (> 1.000 meter). Deze waarneming wordt versterkt doordat er ook een duidelijk verband is tussen het aantal veehouderijen in een straal van 1.000 meter en toenemende endotoxineconcentraties.

### *Samenhang tussen blootstelling en omgevingskenmerken:*

Vervolganalyses laten zien dat de ruimtelijke verschillen in de PM<sub>10</sub>-concentraties maar voor een beperkt deel (27%) verklaard worden door de aanwezigheid van veehouderijen rond de verschillende meetlocaties. Daarentegen hangt de ruimtelijke variatie in endotoxineconcentraties veel sterker samen met de onderzochte veehouderij-gerelateerde kenmerken. Ongeveer 66% van de ruimtelijke verschillen in endotoxineconcentraties kan door veehouderij-gerelateerde kenmerken worden verklaard. De ontwikkelde modellen blijken robuust en kunnen de ruimtelijke endotoxinevariatie goed verklaren. Verder validatiewerk is noodzakelijk om te onderzoeken of deze modellen bruikbaar zijn om blootstelling voor alle deelnemers aan het VGO-onderzoek in te schatten en te koppelen aan de gezondheidsinformatie.

*Andere microbiële markers:* Moleculaire markers voor *Staphylococcus* spp. en resistentiegenen zijn in het merendeel van de verzamelde monsters aantoonbaar. Moleculaire markers voor *E. coli* zijn minder vaak (in circa de helft van de verzamelde monsters) aantoonbaar, wat suggereert dat de concentraties hiervan lager zijn dan voor de andere microbiële markers. Of er een relatie is tussen aanwezigheid of concentratie van deze markers met veehouderij-gerelateerde kenmerken moet nog onderzocht worden. Een verkennende analyse voor het zogenaamde TetW-resistentiegen suggereert dat concentraties bij locaties dichtbij veehouderijen hoger zijn dan bij locaties op grotere afstand. DNA van de Q-koortsbacterie *Coxiella burnetii* is in een deel van de monsters aangetroffen. Op grond van de metingen kan niet worden geconcludeerd of dit vaker het geval was dan in voorgaande jaren door verschillen in de bepalingmethode en verschillen in geografische ligging van de meetlocaties.

### *Emissie vanuit veehouderijen*

*Indicator micro-organismen in en rondom veehouderijen:* De concentraties van *Staphylococcus* spp. waren veel hoger dan die van *E. coli*, maar de trends over de afstand waren voor beide indicator micro-organismen vergelijkbaar. In de lucht van stallen van pluimvee- en varkensbedrijven waren de waargenomen concentraties ongeveer 1.000 respectievelijk 100 keer hoger dan de bovenwindse concentraties (achtergrondniveau). Bij alle bedrijven was

sprake van een afname van de concentratie over de afstand (benedenwinds). De afstand tot waar de concentraties nog hoger waren dan het achtergrondniveau verschilde sterk per type bedrijf. Bij varkensbedrijven daalden de concentraties gemiddeld na 25 meter al tot het achtergrondniveau, terwijl bij de pluimveebedrijven concentraties op 100 of 200 meter benedenwinds nog hoger waren dan het achtergrondniveau.

*Ziekteverwekkende micro-organismen in veehouderijen:* Een aantal ziekteverwekkende micro-organismen werd aangetroffen in de lucht binnenin stallen. *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni* en *Clostridium difficile* in pluimveestallen, hepatitis E-virus, *Campylobacter coli* en *Clostridium difficile* in varkensstallen. De respiratoire ziekteverwekkers Legionella, *Chlamydia psittaci* en aviaire influenzavirussen werden niet gedetecteerd in de onderzochte varkens- en pluimveestallen.

*Stof, endotoxinen en resistentiegenen in en rondom veehouderijen:* Het merendeel van de gemeten stofconcentraties in de buitenlucht hadden, zoals verwacht gezien de korte meetduur (vier uur), waarden lager dan de detectielimiet van 100 microgram per kubieke meter. De concentraties endotoxine in pluimvee- en varkensstallen waren hoog, boven de 1.000 EU/m<sup>3</sup>. Endotoxine in de omgevingsmonsters was in de meeste gevallen goed te meten en lieten een duidelijk afstands patroon zien: een lage concentratie bovenwinds, sterk verhoogde concentraties in de stallen en een afname over de afstand benedenwinds. De hoogste buitenluchtconcentraties werden gemeten benedenwinds van de leghennenstallen. Op afstanden tot 100 meter waren de concentraties meestal nog hoger dan die op het bovenwindse meetpunt. Voor de vleeskuikenbedrijven werd eenzelfde patroon waargenomen, al waren de benedenwindse buitenluchtconcentraties lager. Buiten de varkensstallen waren de endotoxineconcentraties duidelijk lager dan buiten de pluimveestallen. Vanaf 50 meter (vleesvarkens) of 25 meter (zeugen) waren de concentraties alweer op het niveau van de bovenwindse locatie.

Het tetracycline resistentiegen TetW was in de meeste monsters goed te meten en liet een duidelijk afstands patroon zien: een lage concentratie (en voor sommige monsters concentraties beneden de detectielimiet) bovenwinds, sterk verhoogde concentraties in de stallen (meer als 100 keer verhoogd) en een afname over de afstand benedenwinds. Ook hier werden de hoogste concentraties benedenwinds van de leghennenstallen gemeten. Op afstanden tot 100-200 meter waren de concentraties meestal nog hoger dan die op de bovenwindse locatie.

### 9.3 Overkoepelende conclusies

#### *Minder astma en allergie rondom veehouderijen*

Het VGO-onderzoek bevestigt eerdere resultaten van het IVG-onderzoek in dezelfde regio's dat astma, allergische rhinitis (neusallergieën) en hoge luchtweginfecties significant minder vaak voorkomen bij mensen die dichtbij veehouderijen wonen. Het is bekend dat allergisch astma en andere allergieën minder vaak voorkomen bij mensen die op een boerderij zijn opgegroeid. Uit dit onderzoek blijkt dat dit ook geldt voor omwonenden die niet zijn opgegroeid op een boerderij. Omwonenden die zijn opgegroeid in het VGO-gebied hebben weer minder allergieën dan mensen die later in het gebied komen wonen. Als de verklaring voor het verminderd voorkomen van allergieën het op jonge leeftijd in aanraking komen met veehouderij-gerelateerde componenten is, dan impliceert deze bevinding dat ook omwonenden, met name degenen opgegroeid in het VGO-gebied, al in hun jeugd aan deze componenten worden blootgesteld. De resultaten met de luchtmetingen in de leefomgeving van deelnemers laten zien dat omwonenden aan hogere concentraties fijnstof, endotoxine en mogelijk micro-organismen worden blootgesteld, wat deze hypothese ondersteunt.

#### *COPD en verergering van klachten*

Voor COPD geldt dat er nu geen verschil meer wordt gevonden tussen het VGO-gebied en regio's elders met minder veehouderij, terwijl COPD tot 2012 minder voorkwam in het VGO-gebied. Wel laten analyses van zowel de huisartsgegevens als van de zelfgerapporteerde luchtwegklachten zien dat COPD in mindere mate voorkomt rondom veehouderijen.

Hoewel COPD rondom veehouderijen minder voorkomt, hebben COPD-patiënten een toenemend risico op exacerbaties (verergeringen van klachten) naarmate zij dichtbij of in de buurt van meer veehouderijen wonen. Dit komt overeen met bevindingen uit IVG. De betrouwbaarheid van deze bevinding wordt versterkt doordat meerdere soorten analyses op basis van uiteenlopende gegevens tot vergelijkbare indicaties leiden. Ook zijn er aanwijzingen dat de longfunctie lager is bij een toenemend aantal veehouderijen rond de woning. COPD-patiënten blijken een belangrijke risicogroep te zijn wanneer het gaat over luchtwegaandoeningen in relatie tot veehouderijen.

#### *Verminderde longfunctie door ammoniak*

De verminderde longfunctie lijkt ook samen te hangen met over de tijd variërende concentraties fijnstof (PM<sub>10</sub>) en ammoniak (NH<sub>3</sub>). Met name de samenhang met ammoniak impliceert een relatie tussen veehouderij en longfunctie. In geval van wederzijdse correctie blijft de

relatie met ammoniak bestaan en blijft het sterkst. Deze relatie tussen longfunctie en ammoniakblootstelling op de dagen voorafgaand aan de longfunctiemeting wordt bij alle deelnemers van de studie gezien en is niet afhankelijk van eventuele aandoeningen van de luchtwegen van de deelnemers zoals astma, allergie of COPD. De omvang van het effect van ammoniak op de luchtwegen is vergelijkbaar met wat wordt waargenomen in studies naar verkeersgerelateerde effecten op de longfunctie.

Dus, enerzijds is er een relatie tussen aantal veehouderijen in de woonomgeving en een verminderde longfunctie (ruimtelijke associaties) en anderzijds zijn er effecten van PM<sub>10</sub> en ammoniak op de dagen voorafgaand aan de meting van de longfunctie (tijdgebonden of temporele associaties). Met name de effecten door ammoniak worden waarschijnlijk niet door ammoniak zelf veroorzaakt maar zijn mogelijk het gevolg van omzetting in secundair fijnstof. In dat geval is het ook waarschijnlijk dat de effecten verder reiken dan de directe omgeving van veehouderijen en het VGO-gebied. Gezien de snelheid van chemische omzettingprocessen in de lucht en het transport van (secundair) fijnstof over grote afstanden zijn effecten ook in stedelijk gebied, potentieel over het gehele land te verwachten.

#### *Longontstekingen*

De huisartsgegevens laten zien dat gedurende de Q-koortsepidemie (2007-2009) longontstekingen significant meer voorkwamen in het VGO-gebied. Hoewel er nog steeds meer longontstekingen worden gezien in het VGO-gebied ligt de incidentie dichterbij die van de andere landelijke gebieden. Kernel-analyses voor zowel de jaren gedurende de Q-koortsepidemie als over recentere jaren laten een verhoogd risico op longontstekingen zien tot ongeveer 1 km van een pluimveebedrijf. Analyse van longontstekingen onder de deelnemers van het VGO-medisch onderzoek laat wel een licht verhoogd voorkomen zien rondom pluimveebedrijven, maar de beperkte omvang van de populatie voor deze deelanalyse in combinatie met de relatief geringe toename heeft ertoe geleid dat deze associatie niet statistisch significant is.

Het is mogelijk dat longontstekingen rond pluimveebedrijven worden veroorzaakt door ziekteverwekkende micro-organismen afkomstig uit veehouderijen, maar dit kon in dit onderzoek niet goed/voldoende worden onderzocht. Echter, ook zijn er in andere studies geen indicaties dat specifieke zoönoseverwekkers een belangrijke rol spelen. Wel is duidelijk dat omwonenden van pluimveebedrijven zijn blootgesteld aan fijnstof, endotoxine, resistentiegenen (en mogelijk ook aan specifieke zoönoseverwekkers). Op basis van resultaten uit het onderzoek en voortschrijdende inzichten in de literatuur is de hypothese gevormd dat luchtwegklach-

ten gerelateerd aan het wonen in de nabijheid van veehouderijen mogelijk een gevolg zijn van blootstelling aan verhoogde fijnstof- en endotoxineconcentraties en irriterende gassen waardoor omwonenden gevoeligere longen krijgen en vatbaarder zijn voor infecties met bacteriën die niet vanuit dieren maar van mens op mens worden overgedragen. Dit kan ook een mogelijke verklaring zijn voor het meer voorkomen van longontstekingen rond pluimveebedrijven.

In dezelfde groep van bijna 2.500 personen wordt een relatie gevonden tussen geitenbedrijven en longontsteking, zij het voor een kleine groep. Er zijn geen aanwijzingen dat de longontstekingen onder deze deelnemers gerelateerd waren aan Q-koorts. De veroorzaker van Q-koorts, de *Coxiella burnetii*-bacterie, werd regelmatig aangetoond in fijnstof in de leefomgeving van de deelnemers. Maar op grond van de metingen kan niet worden geconcludeerd of dit vaker het geval was dan in voorgaande jaren door verschillen in de bepalingstechniek en meetstrategie. Ook is onbekend of het om dode of levende bacteriën gaat. Er is op dit moment geen afdoende verklaring voor de gevonden relatie tussen longontstekingen en geitenbedrijven. Er vinden nadere analyses plaats, omdat de associatie tussen longontsteking en de afstand van de woning tot het dichtstbijzijnde geitenbedrijf in het materiaal van de huisartsen niet wordt gevonden.

#### *Zoönoseverwekkers en antibioticaresistente micro-organismen*

Voor diverse onderzochte micro-organismen duiden de resultaten op een niet verhoogd voorkomen in VGO-gebied en kon geen of een beperkte relatie met veehouderij-gerelateerde kenmerken worden aangetoond. Dit geldt voor de seroprevalentie van HEV, dragerschap van *Clostridium difficile* en ook ESBL-producerende bacteriën. De serologie van *Coxiella* was wel sterk geassocieerd met geitenhouderijen, maar past goed bij het beeld van een aantal jaren na een epidemie. Een klein percentage van de deelnemers (1,9%) had antilichamen tegen vogelgriepvirussen die niet verklaard kunnen worden door kruisreactiviteit met humane influenzavirussen. Dit impliceert dat deze mensen ooit zijn blootgesteld aan vogelgriepvirussen. Echter, om deze hypothese te onderbouwen zullen ook antilichaamresponsen in andere populaties onderzocht moeten worden en zal meer inzicht moeten worden verkregen in hoeverre vogelgriepvirussen aanwezig zijn in de lucht met name ten tijde van een uitbraak.

De prevalentie van veegerelateerde MRSA lijkt wel licht verhoogd, echter niet significant en is sterk geassocieerd met afstanden tot veehouderijen. Ook zijn er indicaties dat contact met paarden mogelijk een risico is. Om dit verder te onderzoeken zal een aanvullende (case-control) studie worden uitgevoerd. Hoewel 'direct contact met besmette dieren' de belangrijkste risicofactor is, wordt er steeds vaker melding gemaakt van MRSA of unknown origin (MUO's). Op basis van deze studie kan overdracht vanuit andere bronnen in het milieu of van mens tot mens niet worden uitgesloten.

#### *Blootstelling en emissie*

Naar verwachting werden relaties gevonden tussen endotoxineconcentraties en afstanden tot veehouderijen. De relaties met PM<sub>10</sub> waren minder duidelijk omdat andere bronnen, zoals verkeer en industrie, een belangrijke bijdrage hebben in de totale concentratie. Omdat jaargemiddelden zijn berekend kunnen geen uitspraken worden gedaan of de geadviseerde concentratie van 30 EU/m<sup>3</sup> op leefniveau op momenten wordt overschreden. Wel duidelijk is dat mensen die in de nabijheid van veehouderijen wonen worden blootgesteld aan verhoogde concentraties endotoxine, fijnstof, resistentiegenen en waarschijnlijk ook veehouderijgerelateerde micro-organismen. De emissie vanuit veehouderijen laat, zoals verwacht, relaties zien met afstanden. Pluimveebedrijven hebben een hogere uitstoot dan varkensbedrijven. Andere bedrijfstypen zijn niet meegenomen in het onderzoek.

Aan de hand van de resultaten van de metingen op leefniveau en rondom pluimvee- en varkensbedrijven zullen verspreiding, blootstellings- en gezondheidsrisico's worden gemodelleerd. Hierbij zal ook getracht worden om op basis van literatuurgegevens over kenmerken van ziekteverwekkers een inschatting te maken van de blootstellingsrisico's en gezondheidsrisico's van een beperkt aantal ziekteverwekkers. Met behulp van epidemiologische analyses zullen de gegevens van de 61 meetlocaties gebruikt worden voor analyses naar mogelijke relaties tussen gezondheidseffecten bij de 2.500 deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek en de (relatieve) concentraties fijnstof, endotoxine en indicator micro-organismen in hun leefomgeving. Deze resultaten worden eind 2016 verwacht.

#### **Vervolg en aanbevelingen**

Sinds het moment dat het studieprotocol geformuleerd werd, is sprake geweest van voortschrijdend inzicht door voorlopige bevindingen in het VGO-onderzoek en gepubliceerde resultaten van andere Nederlandse en internationale studies. Dit heeft geleid tot diverse aanvullende onderzoeken en analyses. Deels zijn deze al

opgenomen in de rapportage en deels betreft het de volgende al gestarte studies:

- Longitudinale panelstudie onder COPD-patiënten en controles. In dit onderzoek wordt ook materiaal verzameld voor een nadere analyse van het microbiom in de bovenste luchtwegen bij deze populaties (zie paragraaf 2.11);
- Longitudinale studie ESBL-dragerschap bij VGO deelnemers (zie paragraaf 2.11);
- Analyse bewegingspatronen VGO-deelnemers m.b.v. GPS-analyses (zie paragraaf 2.11);
- Modelleringsverspreiding, blootstellings- en gezondheidseffecten (zie hoofdstuk 7 en 8);
- Case-control studie naar contact met paarden als risicofactor voor v-MRSA-dragerschap (zie conclusie in dit hoofdstuk);
- Onderzoek naar het antibioticum 'resistoom' bij VGO-deelnemers;
- Landelijke analyse van ziekenhuisopnames wegens pneumonie in relatie tot aanwezigheid van pluimveehouderij;
- Landelijke analyse van antibioticumgebruik in relatie tot aanwezigheid van veehouderij.
- Nadere analyses van de associatie tussen pneumonie en de afstand van de woning tot een geitenbedrijf, gebruik makend van de relevante databases.
- Analyses van huisartsengegevens en luchtmetingen in een gebied met veel nertsenhouders.

Andere vervolganalyses die actueel zijn geworden en aanbevelingen:

- Diverse gezondheidseffecten lijken gerelateerd aan blootstelling van omwonenden aan diverse componenten afkomstig van veehouderijen. Deze blootstelling kan verminderd worden door reductie van de uitstoot. Dit kan langs twee lijnen worden ingezet: reductie van primaire emissies (fijnstof en micro-organismen) of reductie van secundaire emissies (ammoniak). Recent is een overzicht samengesteld van beschikbare en verder te ontwikkelen stalmaatregelen voor de reductie van primaire emissies en vermindering van gezondheidsrisico's. De resultaten hiervan zijn binnenkort beschikbaar via een rapport van Wageningen UR en IRAS. Aanbevolen wordt om het effect van emissie-verminderende maatregelen op de omvang van de te behalen gezondheidswinst nader te onderzoeken.
- Onderzoek naar de rol van ammoniak en secundair fijnstof in de gevonden gezondheidseffecten, mogelijk met uitbreiding naar andere effecten dan alleen die van de luchtwegen. Vooral de associaties tussen ammoniak en fijnstof enerzijds en de longfunctie anderzijds plaatst de bevindingen van deze studie in

de bredere fijnstofproblematiek. Dit roept de vraag op wat de bijdrage is van de veehouderij aan de gezondheidslast door fijnstofblootstelling.

- Omdat er voornamelijk nog geen aanwijzingen zijn dat zoönosen een belangrijke rol spelen in de verhoogde incidentie van longontsteking, zou preventie zich kunnen richten op de belangrijkste verwekker van pneumonie, namelijk *Streptococcus pneumoniae* (pneumokokken). Bepaalde risicogroepen, zoals COPD-patiënten (die nabij veehouderijen wonen), zouden hier tegen gevaccineerd kunnen worden. De Gezondheidsraad start naar verwachting rond de zomer van 2016 met een advies over pneumokokkenvaccinatie bij ouderen. Daarin zouden de resultaten van het VGO-onderzoek kunnen worden betrokken.
- Om onderbouwing te verkrijgen voor de hypothese dat de verhoogde incidentie van longontstekingen niet wordt veroorzaakt door specifieke zoönoseverwekkers, maar door hogere gevoeligheid voor infecties als gevolg van blootstelling aan componenten afkomstig van de veehouderij, is nader onderzoek naar de verwekkers van longontsteking nodig. Hierin is gebrek aan inzicht omdat bij patiënten in de huisartsenpraktijk vrijwel nooit microbiologische diagnostiek wordt verricht. Ook in de ziekenhuizen wordt in de meeste gevallen geen specifieke ziekteverwekker aangetoond. Er zou op beperkte schaal een pilotstudie uitgevoerd kunnen worden in het VGO-gebied naar de verwekkers van longontstekingen.
- De VGO-populatie bestaat deels uit personen tussen de 18 en 70 jaar. Voor verschillende aandoeningen (met name van de luchtwegen) zijn de risicogroepen kinderen en vooral ook ouderen. Uitbreiding van de leeftijd zal meer inzicht geven in de relatie tussen aandoeningen zoals astma, eczeem, COPD en longontstekingen en het wonen in de nabijheid van veehouderij.
- Zowel de VGO-studie als de IVG-studie werden uitgevoerd in Noord-Brabant en Limburg. Duidelijke redenen daarvoor was de zeer hoge veedichtheid in dat gebied en de ervaring met Q-koorts. Het is echter, gezien het voorkomen van specifieke vormen van blootstelling in dit gebied, niet zondermeer duidelijk of de resultaten van VGO te generaliseren zijn voor het hele land. Denk hierbij aan de hoge achtergrondniveaus van fijnstof, onder andere afkomstig uit het Ruhrgebied. Aanbevolen wordt om delen van de studie te herhalen in veerrijke delen van Overijssel en/of Gelderland.
- Een deel van de deelnemers had antilichamen tegen vogelgriepvirussen die niet verklaard kunnen worden door kruisreactiviteit met humane influenzavirussen. Dit impliceert dat deze mensen ooit zijn blootgesteld aan vogelgriepvirussen. Echter, om deze hypothese te onderbouwen zullen ook antilichaamresponsen in meer contrasterende populaties onderzocht moeten worden. Denk hierbij aan (mogelijk) hoog-blootgestelden zoals pluimveehouders/-ruimers en waarschijnlijk niet-blootgestelde groepen (mensen die nooit met pluimvee in aanraking zijn geweest en nooit in een gebied met pluimveehouderijen hebben gewoond). Tevens zal meer inzicht moeten worden verkregen in hoeverre aviaire influenzavirussen aanwezig zijn in de lucht met name ten tijde van een uitbraak.



# 10

## Beantwoording vraagstellingen

Hieronder worden de vijf hoofdvraagstellingen beantwoord op geleide van de resultaten van het VGO-onderzoek.

*Onderzoek naar exacerbaties bij omwonenden met astma en COPD in relatie tot de fijnstofblootstelling en microbiële contaminanten in het stof.*

- Voor COPD-patiënten die dichtbij veehouderijen wonen is, net als in het IVG-onderzoek, een verhoogd risico op verergering van klachten en een verhoogd medicijngebruik gevonden, zowel in het medisch onderzoek, de vragenlijsten over luchtwegklachten als in de gegevens van huisartspraktijken.
- Er werd geen duidelijk verband gevonden tussen de aanwezigheid van veehouderijen in de woonomgeving enerzijds en exacerbaties bij astma patiënten anderzijds. Wel werd op basis van het vragenlijstonderzoek gevonden dat astmatische klachten vaker gevonden worden onder omwonenden met veel veehouderijbedrijven rond de woning.
- De longfunctie is geassocieerd met het aantal bedrijven rond de woning (ruimtelijke associatie). Hoe meer bedrijven in de leefomgeving, hoe lager de longfunctie, vooral als sprake is van een zeer groot aantal veehouderijbedrijven rond de woning. Dit (ruimtelijke) verband lijkt samen te hangen met een verminderde longfunctie bij mensen met COPD met veel veehouderijen rond de woning. Verondersteld wordt dat dit effect samenhangt met directe emissie van stof, endotoxine en micro-organismen vanuit veehouderijbedrijven. Aanvullende analyses zullen dit nader moeten onderbouwen. Op 61 meetlocaties rondom de deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek zijn gegevens verzameld over jaarconcentraties fijnstof, endotoxine en indicator micro-organismen.

Middels epidemiologische analyses zal onderzocht worden of er relaties zijn tussen deze concentraties in de leefomgeving en astma/COPD-klachten.

- Ook is een verband gevonden tussen de longfunctie en de concentratie PM<sub>10</sub> en ammoniak op dagen voorafgaand aan de longfunctiemeting (temporele relatie). Vooral de ammoniakconcentratie wordt in hoge mate bepaald door de veehouderij en is vooral hoger in de maanden dat mest wordt uitgereden in het voorjaar. Verwijdering van personen met COPD, astma of sensibilisatie uit de analyses veranderde de gevonden associaties tussen PM<sub>10</sub>, ammoniak en de longfunctie niet substantieel, wat impliceert dat dit temporele effect zich niet duidelijk tot een gevoelige groep beperkt. Op dit moment loopt nog onderzoek onder COPD-patiënten naar het voorkomen van acute longfunctieveranderingen in relatie tot luchtverontreiniging, algemeen en afkomstig van de veehouderij (resultaten worden eind 2016 verwacht). Dat zal inzicht geven in welke mate COPD-patiënten een belangrijke gevoelige groep omwonenden zijn voor luchtverontreiniging afkomstig van veehouderijen. Ammoniak is vermoedelijk niet de primaire oorzaak van de effecten op de luchtwegen maar een 'merker' voor zogenaamd secundair fijnstof. Ammoniak wordt na enige tijd omgezet in secundaire fijnstofdeeltjes. In eerdere studies uit Nederland en andere landen over gezondheidseffecten van fijnstof zijn associaties gevonden tussen ammoniak en andere merkers van secundair fijnstofblootstelling en ziekenhuisopnames van astmatische kinderen en sterfte aan hart- en vaatziekten onder volwassenen.

Onderzoek naar het in verhoogde mate voorkomen van pneumonie rondom (grote) geitenhouderijen en pluimvee-bedrijven. Is deze relatie afgenomen na de Q-koortsepidemie? Onderzoek aan de hand van huisartsengegevens.

- De gegevens uit de EPD's van huisartsen tonen aan dat pneumonie in alle jaren (2007-2013) meer voorkomt in het VGO-gebied, vergeleken met andere landelijke gebieden. In de jaren na de Q-koortsepidemie (vanaf 2011) is het verschil echter niet meer statistisch significant. Wel is het verschil in het aantal longontstekingen weer significant in 2013. Lage-luchtweginfecties (waaronder longontstekingen) komen significant vaker voor in het VGO-gebied dan in andere landelijke gebieden met weinig veehouderij.
- Analyse van de huisartsengegevens over twee lange periodes (2006-2009 en 2010-2013) met kernel-analyses bevestigt de associatie tussen het verhoogde risico op longontstekingen rondom pluimveebedrijven. Dit risico lijkt verhoogd tot op ongeveer 1 kilometer vanaf pluimveebedrijven. De onderzochte respiratoire zoönosen lijken geen oorzakelijke factor voor deze longontstekingen. Echter, niet alle mogelijk hiervoor relevante zoönoseverwekkers, zoals *C. psittaci*, konden onderzocht worden en daarmee zijn zoönoseverwekkers als oorzaak niet geheel uit te sluiten. Mede op basis van ander onderzoek is de hypothese ontwikkeld dat mensen in de omgeving van veehouderijen door blootstelling aan verhoogde concentraties fijnstof en endotoxine mogelijk gevoeliger worden voor luchtweginfecties veroorzaakt door algemeen voorkomende niet-zoönotische bacteriën zoals *Streptococcus pneumoniae*.
- Bij de IVG-studie werden op het niveau van de postcodegebieden associaties gevonden tussen longontsteking en veehouderijbedrijven met geiten. Hierbij ging het om zogenaamde megastallen met meer dan 1.500 geiten per bedrijf, waarvan er in Oost-Brabant op dat moment zes (in het IVG-gebied) lagen. In het VGO-onderzoek is ervoor gekozen om te analyseren voor alle veehouderijbedrijven en is de analyse zoals in de IVG-studie niet herhaald. De associatie tussen afstand van de woning tot geitenbedrijven en longontsteking werd in het VGO-onderzoek niet gevonden in het huisartsenmateriaal. Er werd alleen in 2009, de piek van de Q-koortsepidemie, een positieve associatie gevonden tussen lage luchtweginfecties en afstand tot het dichtstbijzijnde geitenbedrijf.
- Daarentegen werd in het VGO-medisch onderzoek in 2014-2015 onder ongeveer 2.500 personen een relatie gevonden tussen longontsteking en nabijheid tot geitenbedrijven. Er zijn geen aanwijzingen dat dit veroorzaakt wordt door een hogere deelname van

mensen met longontstekingen rondom geitenbedrijven (selectiebias). Vooralsnog is er geen goede verklaring voor de gevonden relatie. Als aangenomen wordt dat een relatie bestaat, betreft het overigens een beperkt aantal gevallen. Op grond van de niet-overeenkomende resultaten uit het huisartsenmateriaal en uit het medisch onderzoek over een mogelijke associatie tussen afstand van de woning tot het dichtstbijzijnde geitenbedrijf en het voorkomen van pneumonie worden secundaire analyses uitgevoerd (rapportage eind 2016).

Onderzoek naar het voorkomen van allergie en astma bij omwonenden van nertsbedrijven. Onderzoek mogelijke oorzaken.

- Voor allergische rhinitis (hooikoorts) en astma is gevonden dat dichtbij een veehouderij deze aandoeningen minder voorkomen. In de IVG-studie was gevonden dat rondom nertsbedrijven deze aandoeningen juist meer voorkomen. In de huidige huisartsanalyses worden geen relaties gevonden tussen het verhoogd voorkomen van allergische rhinitis, astma en de afstand tot een nertsbedrijf, maar wel voor inflammatoire darmaandoeningen. Gezien het relatief kleinere aantal nertsbedrijven in het VGO-gebied vindt momenteel een nadere analyse plaats in een deel van het gebied waar deze bedrijven relatief veel voorkomen naar het specifiek optreden van problemen van de luchtwegen.
- Voor dit deel van het onderzoek zijn eiwitten geïsoleerd uit, van nertsbedrijven, verkregen materiaal van nertsen en is een antilichaam-test opgezet. Om deze te valideren is serum nodig van personen die hoog-blootgesteld zijn aan nertsen en daardoor een grotere kans hebben antilichamen tegen nertsen te hebben. Echter, het bleek niet mogelijk om voldoende serum te verzamelen van positieve controles (bijvoorbeeld personen met een beroepsmatige blootstelling aan nertsen) om de test te valideren. Daarom kan op dit moment geen uitspraak worden gedaan of er sprake is van een allergische reactie tegen nertsen bij omwonenden.

Verkrijgen van inzicht in de verschillende micro-organismen die rondom intensieve veehouderij voorkomen. Maken van een inschatting van de relatieve gezondheidsrisico's van deze blootstelling van omwonenden van veehouderijen.

- Er is meer inzicht verkregen in de micro-organismen die voorkomen rondom veehouderijen, zowel op leefniveau van omwonenden door luchtmetingen in woongebieden, en binnenin en direct rond veehouderijbedrijven. Het onderzoek rond veehouderijen wijst erop dat endotoxineniveaus in veehouderijbedrijven zeer hoog zijn. De door de Gezondheidsraad voorge-

stelde grenswaarde voor werknemers van 90 EU/m<sup>3</sup> wordt in de bemeten pluimveebedrijven en varkenshouderijen zonder uitzondering overschreden. Voor de omgevingsmetingen wordt het beeld dat voor endotoxine is gevonden in de IVG-studie in grote lijnen bevestigd. Op korte afstand van pluimveestallen, zowel bij de leghennen als de vleeskuikens, werden regelmatig waarden boven de 30 EU/m<sup>3</sup> gevonden. Voor ziekteverwekkende micro-organismen waren de concentraties mogelijk te laag om te worden gedetecteerd of niet aanwezig. Daarom heeft de focus op indicator micro-organismen gelegen, die op veel van de meetlocaties zijn aangetoond. Rondom bedrijven werden ook verhoogde niveaus gevonden voor de verschillende indicator micro-organismen, en resistentiegenen. De concentraties namen in alle gevallen af met de afstand van het veehouderijbedrijf. In een aantal gevallen zijn ook ziekteverwekkende micro-organismen aangetroffen in de stalmonsters.

- Modelleren van de verspreiding, blootstelling en gezondheidsrisico's moeten nog plaatsvinden. Hierbij zal ook getracht worden om op basis van literatuurgegevens over kenmerken van ziekteverwekkers een inschatting te maken van de blootstellingsrisico's en gezondheidsrisico's van een beperkt aantal ziekteverwekkers. Met behulp van epidemiologische analyses zullen de gegevens van de 61 meetlocaties gebruikt worden voor analyses naar mogelijke relaties tussen gezondheidseffecten bij de 2.500 deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek en de (relatieve) concentraties fijnstof, endotoxine en indicator micro-organismen in hun leefomgeving.



# 11

## Dankwoord

Dit onderzoek was niet mogelijk geweest zonder medewerking van een groot aantal mensen. In de eerste plaats gaat onze dank uit naar degenen die ervoor hebben gezorgd dat er gegevens beschikbaar kwamen voor het onderzoek. Dit zijn uiteraard de deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek en de vele mensen die de korte vragenlijst hebben ingevuld. Daarnaast ook dank aan de deelnemende huisartsenpraktijken voor het ter beschikking stellen van de elektronische patiëntendossiers. Wij danken de bewoners die bereid zijn geweest ons toe te staan herhaaldelijk meetapparatuur in hun tuin te plaatsen voor het milieu-onderzoek. Ook dank aan de veehouders voor het meewerken aan metingen in- en om hun bedrijf.

Bijzondere dank gaat uit naar Victorine van der Hoop, Jeroen Wisselink en Chris Lelivelt van Stichting Informatie Voorziening Zorg, onze 'Trusted Third Party', die zeer gedegen en accuraat alle correspondentie met de deelnemers aan het VGO-medisch onderzoek hebben verzorgd.

In dit onderzoek hebben veel verschillende activiteiten plaats gevonden. Het betreft het opzetten en uitvoeren van veldwerk onder soms lastige omstandigheden, uitvoeren van laboratoriumanalyses, maken van vragenlijsten, uitvoeren van epidemiologische analyses, uitvoeren van luchtmetingen ongeacht weersomstandigheden, invoeren gegevens en nog veel meer. Naast de projectleiders en onderzoekers hebben onder andere de volgende personen hier aan bijgedragen en een cruciale bijdrage aan het onderzoek geleverd: Marieke Oldenwening, Siegfried de Wind, Amena Magielsen-van As, Saskia Martens, Sigrid Nieuwenweg, Anna Strumphler, Edwina Traanman, Dorine Verhoef, Jack Spithoven, Nena Burger, Isabella Oosting-van Schothorst, Erik van Deurssen, Karlijn Moonen, Kees Meliefste, Thomas Brunekreef, Max Hennekes, Gerdit Greve en Eef van Otterloo van het IRAS. Jos Huis in 't Veld, Eef Lovink en Johan Ploegaert van WLR.

Peter Spreeuwenberg, Baukje van der Star en Elsbeth de Leeuw-Stravers van het NIVEL. Paul Hengeveld, Christiaan Veenman, Rozemarijn van der Plaats, Chesley van Buuren, Lianne van Ruitenbeek, Lianne Kerkhof, Ramon Noomen, Haitske Graveland, Arnout de Bruin, Radi Hamidjaja, Hetty Blaak, Martijn Bouwknecht, Ben Bom, Marieke Timmer, Ilse Zutt, Najima Lamkaraf, Ngoc Hoa Chung, Jacinta Bakker, Marieke Hoogerwerf van het RIVM.

Dank aan hen allen voor het verzetten van enorme hoeveelheden werk!

Verder danken we Bernadette Aalders voor de beoordeling van de longfunctiegegevens, Jos Rooijackers, longarts van het NKAL voor advies bij de interpretatie van de resultaten, Frits van Rooij voor zijn rol als onafhankelijk arts.

Daarnaast ook dank aan Yvonne van Duynhoven, Marion Koopmans, Chantal Reusken en Erik Lebrecht (RIVM) en Johan Bongers en Gonnie Nodelijk (CVI) voor hun bijdrage in de opzet en invulling van het onderzoek. Bert Brunekreef (IRAS), Hendrik-Jan Roest en Clazien de Vos (CVI) danken wij voor hun zinvolle bijdrage aan inhoudelijke discussies. Wij bedanken ook Yvonne van Duynhoven (GGD Amsterdam), Jaap van Dissel, Marianne van de Sande en Arjen van de Giessen (RIVM) voor het kritisch lezen en commentariëren van het rapport.

Verder willen wij Annelie Stevens (directeur GGD Brabant Zuid-Oost), voorzitter van de klankbordgroep en alle leden van de klankbordgroep bedanken voor de discussies rondom de onderzoeksopzet en resultaten.

Tevens willen wij de GGD bedanken die vanuit de landelijke GGD werkgroep 'Intensieve veehouderij en gezondheid' altijd bereid is geweest te ondersteunen in de communicatie naar gemeenten en burgers.

Tenslotte willen we de provincies Noord-Brabant en Limburg bedanken voor het beschikbaar stellen van de vergunningsgegevens van de in deze provincies gevestigde veehouderijbedrijven (Bestand Veehouderij Bedrijven (BVB)) en de Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (RVO) voor informatie over veehouderijbedrijven vanuit de jaarlijkse Landbouwtelling (LBT) en het Identificatie- en Registratiesysteem (I&R) namens het ministerie van Economische Zaken.

# 12

## Bijlages

**Tabel B1** Kenmerken deelnemers VGO-gezondheids-  
onderzoek (behorend bij paragraaf 2.8)

Aantal deelnemers n	2.494
Vrouw %	54,7
Leeftijd (SD)%	56,5 (11,0)
BMI < 18.5%	3,3
BMI 18.5-25%	32
BMI 25-30%	44,1
BMI > 30%	20,6
Nooit gerookt %	42,5
Ex-roker %	48,2
Huidig roker %	9,3
<i>Werk en opleiding</i>	
Werk > 20 u pw %	46
Werk < 20 u pw %	9,2
Gepensioneerd %	28,3
Werkloos/arbeidsongeschikt %	7
Educatie laag* %	44,6
Educatie gemiddeld* %	29,9
Educatie hoog* %	33,6
<i>Blootstelling aan veehouderij</i>	
Opgegroeid op een boerderij	33,6
Opgegroeid in studiegebied	75
Aantal veehouderijen binnen 1.000 m (SD)	9,3 (5,9)
Afstand tot eerste veehouderij m (SD)	439 (266)
Afstand tot eerste varkensbedrijf m (SD)	692 (346)
Afstand tot eerste pluimveebedrijf m (SD)	874 (409)
Afstand tot eerste rundveebedrijf m (SD)	503 (273)
Afstand tot eerste geitenbedrijf m (SD)	3.017 (2.226)
Afstand tot eerste nertsenbedrijf m (SD)	4.187 (2.647)

**Tabel B2** Vergelijking karakteristieken tussen respondenten en non-respondenten van het vragenlijstonderzoek 'luchtwegklachten', en tussen deelnemers van het medisch onderzoek en personen die wel zijn uitgenodigd maar niet deelnamen aan het medisch onderzoek (behorend bij paragraaf 2.9.1).

	Respondenten vragenlijst- onderzoek	Non- respondenten vragenlijst- onderzoek	OR (95% CI)	Deelnemers VGO-gezond- heidsonder- zoek	Wel uitgenodigd geen deelname VGO-gezond- heidsonderzoek	OR (95% CI)
Aantal n	14.875	12.969		2.494	4.686	
Leeftijd in jaren <sup>1</sup>	50,4 ± 13,3	42,8 ± 13,6	<b>1,52</b> (1,49-1,54)	54,7 ± 11,0	49,1 ± 13,3	<b>1,46</b> (1,40-1,52)
Vrouwen	53,2	45,4	<b>1,54</b> (1,47-1,62)	54,6	52,2	<b>1,22</b> (1,10-1,35)
<b>Blootstelling</b>						
Afstand naar de eerste veehouderij <sup>2</sup>	475 ± 281	498 ± 287	<b>0,97</b> (0,96-0,98)	439 ± 266	486 ± 278	<b>0,93</b> (0,92-0,95)
<b>Aantal veehouderijbedrijven</b>						
Binnen 500 m	1,5 ± 1,9	1,4 ± 1,8	<b>1,04</b> (1,02-1,05)	1,8 ± 2,1	1,5 ± 1,8	<b>1,11</b> (1,08-1,13)
Binnen 1.000 m	8,1 ± 5,7	7,4 ± 5,4	<b>1,02</b> (1,02-1,03)	9,3 ± 5,9	8,1 ± 5,6	<b>1,04</b> (1,03-1,05)
<b>Aanwezigheid van type veehouderijbedrijven binnen 500 m</b>						
Varkens	19,8	18,3	1,04 (0,98-1,12)	22,5	17,4	<b>1,33</b> (1,17-1,52)
Pluimvee	12,6	11,5	<b>1,13</b> (1,04-1,22)	13,6	12,1	1,07 (0,92-1,26)
Rundvee	41,3	38,5	<b>1,11</b> (1,05-1,17)	49,0	43,1	<b>1,21</b> (1,09-1,34)
Geiten	1,1	0,8	1,20 (0,92-1,56)	1,6	1,1	1,35 (0,87-2,09)
Nertsen	1,7	1,6	1,04 (0,85-1,26)	2,0	1,3	1,45 (0,98-2,13)
<b>Aanwezigheid van type veehouderijbedrijven binnen 1.000 m</b>						
Varkens	65,9	63,3	<b>1,09</b> (1,03-1,16)	71,5	64,3	<b>1,31</b> (1,17-1,47)
Pluimvee	47,4	43,7	<b>1,16</b> (1,10-1,22)	51,1	47,8	1,07 (0,96-1,19)
Rundvee	88,6	86,6	<b>1,09</b> (1,00-1,18)	93,6	91,5	1,13 (0,92-1,39)
Geiten	4,9	3,9	<b>1,23</b> (1,09-1,40)	7,0	5,6	<b>1,26</b> (1,02-1,56)
Nertsen	7,1	6,9	1,00 (0,90-1,10)	9,3	6,7	<b>1,40</b> (1,16-1,68)
<b>Morbiditeit op basis van Elektronische Medische Dossiers</b>						
Deelnemers met goede kwaliteit Elektronische Medische Dossiers n	11868	10532		1936	3443	
Astma (ICPC R96)	6,8	6,6	1,06 (0,95-1,18)	5,9	6,9	0,89 (0,70-1,12)
COPD (ICPC R95 of R91)	3,4	2,7	<b>0,81</b> (0,69-0,96)	3,6	3,4	<b>0,72</b> (0,53-0,98)
Allergische rhinitis (ICPC R97)	6,3	5,8	<b>1,28</b> (1,14-1,44)	6,9	6,7	1,19 (0,95-1,49)
Pneumonie (ICPC R81)	3,1	2,3	1,00 (0,84-1,19)	4,0	3,0	1,11 (0,81-1,50)

1 OR(95% CI) voor een toename van 10 jaar

2 OR (95% CI) voor een toename van 100 meter

Gegevens zijn gepresenteerd als gemiddelde ±SD of % tenzij anders vermeld. OR (95% CI) zijn gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. De waarschijnlijkheid dat iemand respondeert op de korte vragenlijst en de waarschijnlijkheid dat iemand deelneemt aan het medisch onderzoek is gemodelleerd voor verschillende karakteristieken met logistische regressie. Dik gedrukte lettertypes indiceren statistische significantie ( $p < 0,05$ ). ICPC: International Classification of Primary Care.



**Tabel B3** Associaties tussen op EPD gebaseerde astma, COPD, allergische rhinitis en pneumonie en verschillende veehouderij blootstellingsvariabelen vergeleken in verschillende subpopulaties (behorende bij paragraaf 2.9).

		Totale populatie (n = 22.377)	Respondenten vragenlijst onderzoek (n = 11.862)	Totaal uitgenodigde populatie voor VGO-gezondheidsonderzoek (n = 5.379)	Deelnemers VGO-gezondheidsonderzoek (n = 1.936)
Blootstelling aan veehouderij		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
Astma (ICPC R96)	Aanwezigheid van veehouderijbedrijven				
	Binnen 100 m	0.79 (0.63-1.00)	0.90 (0.67-1.21)	0,63 (0,35-1,14)	0,60 (0,24-1,51)
	Binnen 500 m	<b>0.89</b> (0.80-0.99)	0.91 (0.79-1.05)	0,90 (0,72-1,12)	1,04 (0,70-1,55)
	Binnen 1.000 m	<b>0.80</b> (0.64-0.99)	0.78 (0.57-1.06)	0,91 (0,52-1,58)	0,89 (0,27-2,93)
	Afstand tot de eerste veehouderij (kwartielen)				
	> 640 m	1	1	1	1
	450-640 m	0.99 (0.86-1.15)	0.95 (0.78-1.16)	0,81 (0,60-1,10)	1,00 (0,56-1,80)
	290-450 m	<b>0.85</b> (0.73-0.99)	0.84 (0.69-1.04)	0,95 (0,70-1,28)	1,22 (0,69-2,16)
	< 290 m	0.87 (0.75-1.00)	<b>0.81</b> (0.67-0.99)	0,79 (0,58-1,07)	0,84 (0,47-1,49)
	Aantal veehouderijen binnen 1.000 m (kwartielen)				
	< 4	1	1	1	1
	4 to 7	0.99 (0.86-1.13)	1.04 (0.86-1.26)	1,10 (0,80-1,52)	1,32 (0,74-2,34)
7 to 11	<b>0.85</b> (0.74-0.99)	<b>0.76</b> (0.61-0.93)	0,90 (0,66-1,21)	0,86 (0,50-1,50)	
> 11	0.91 (0.79-1.05)	0.96 (0.79-1.16)	0,95 (0,71-1,28)	0,82 (0,48-1,41)	
COPD (ICPC R95 of R91)	Aanwezigheid van veehouderijbedrijven				
	Binnen 100 m	0.73 (0.50-1.07)	0.68 (0.41-1.13)	0,96 (0,48-1,92)	0,83 (0,29-2,33)
	Binnen 500 m	<b>0.79</b> (0.68-0.93)	<b>0.79</b> (0.65-0.97)	0,87 (0,65-1,17)	0,71 (0,44-1,15)
	Binnen 1.000 m	0.95 (0.66-1.35)	0.75 (0.49-1.16)	1,24 (0,54-2,87)	0,56 (0,17-1,90)
	Afstand tot de eerste veehouderij (kwartielen)				
	> 640 m	1	1	1	1
	450-640 m	0.81 (0.66-1.00)	0.86 (0.66-1.13)	0,92 (0,61-1,39)	0,51 (0,26-1,01)
	290-450 m	0.84 (0.68-1.04)	0.84 (0.64-1.11)	0,98 (0,65-1,47)	0,60 (0,31-1,14)
	< 290 m	<b>0.64</b> (0.51-0.80)	<b>0.69</b> (0.52-0.91)	0,73 (0,48-1,12)	<b>0,41</b> (0,21-0,80)
	Aantal veehouderijen binnen 1.000 m (kwartielen)				
	< 4	1	1	1	1
	4 to 7	0.96 (0.79-1.18)	0.92 (0.71-1.20)	1,05 (0,68-1,63)	0,81 (0,39-1,69)
7 to 11	0.81 (0.65-1.01)	0.84 (0.64-1.11)	1,13 (0,76-1,68)	0,88 (0,46-1,69)	
> 11	<b>0.72</b> (0.57-0.90)	0.78 (0.58-1.04)	0,97 (0,64-1,47)	0,71 (0,36-1,39)	
Allergische rhinitis (ICPC R97)	Aanwezigheid van veehouderijbedrijven				
	Binnen 100 m	<b>0.69</b> (0.53-0.89)	<b>0.69</b> (0.49-0.97)	1,18 (0,75-1,85)	1,13 (0,58-2,23)
	Binnen 500 m	0.94 (0.84-1.05)	0.96 (0.82-1.11)	0,96 (0,77-1,19)	0,80 (0,55-1,14)
	Binnen 1.000 m	0.93 (0.73-1.18)	0.81 (0.59-1.12)	0,96 (0,55-1,69)	0,71 (0,25-2,04)
	Afstand tot de eerste veehouderij (kwartielen)				
	> 640 m	1	1	1	1
	450-640 m	1.13 (0.97-1.31)	<b>1.25</b> (1.01-1.53)	1,31 (0,97-1,76)	1,22 (0,74-2,02)
290-450 m	0.90 (0.77-1.05)	0.90 (0.72-1.12)	0,89 (0,64-1,23)	0,75 (0,43-1,30)	
< 290 m	0.88 (0.75-1.03)	0.95 (0.77-1.17)	0,98 (0,72-1,33)	0,69 (0,41-1,18)	

**Tabel B3** -vervolg- Associaties tussen op EPD gebaseerde astma, COPD, allergische rhinitis en pneumonie en verschillende veehouderij blootstelling variabelen vergeleken in verschillende subpopulaties (behorende bij paragraaf 2.9).

		Totale populatie (n = 22.377)	Respondenten vragenlijst onderzoek (n = 11.862)	Totaal uitgenodigde populatie voor VGO-gezondheidsonderzoek (n = 5.379)	Deelnemers VGO-gezondheidsonderzoek (n = 1.936)
Blootstelling aan veehouderij		OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
	Aantal veehouderijen binnen 1.000 m (kwartielen)				
	< 4	1	1	1	1
	4 to 7	0,95 (0,82-1,10)	0,86 (0,70-1,05)	0,93 (0,66-1,29)	0,79 (0,44-1,43)
	7 to 11	0,93 (0,80-1,09)	0,83 (0,67-1,02)	0,95 (0,71-1,28)	0,85 (0,52-1,40)
	> 11	1,01 (0,87-1,17)	0,92 (0,75-1,12)	1,10 (0,83-1,46)	0,84 (0,52-1,37)
Pneumonie (ICPC R81)	Aanwezigheid van veehouderijbedrijven				
	Binnen 100 m	0,77 (0,53-1,13)	0,78 (0,48-1,26)	0,97 (0,49-1,91)	0,93 (0,37-2,36)
	Binnen 500 m	0,96 (0,82-1,13)	0,91 (0,74-1,12)	1,01 (0,75-1,37)	0,98 (0,61-1,58)
	Binnen 1.000 m	1,12 (0,76-1,66)	1,15 (0,68-1,95)	2,35 (0,74-7,43)	2,03 (0,28-15,01)
	Afstand tot de eerste veehouderij (kwartielen)				
	> 640 m	1	1	1	1
	450-640 m	0,84 (0,67-1,05)	0,81 (0,60-1,08)	0,77 (0,50-1,19)	0,85 (0,42-1,69)
	290-450 m	0,84 (0,67-1,06)	0,81 (0,61-1,09)	0,71 (0,46-1,12)	0,63 (0,30-1,31)
	< 290 m	0,86 (0,69-1,07)	0,83 (0,63-1,10)	1,14 (0,77-1,68)	1,16 (0,63-2,13)
	Aantal veehouderijen binnen 1.000 m (kwartielen)				
	< 4	1	1	1	1
	4 to 7	0,67 (0,50-0,90)	0,74 (0,54-1,01)	0,70 (0,41-1,20)	0,48 (0,18-1,27)
	7 to 11	1,12 (0,87-1,45)	1,14 (0,86-1,51)	1,35 (0,89-2,04)	1,47 (0,76-2,85)
	> 11	1,09 (0,83-1,43)	1,21 (0,91-1,60)	1,52 (1,02-2,28)	1,41 (0,73-2,71)
	Aanwezigheid geitenbedrijven				
	Binnen 500 m	1,05 (0,49-2,25)	0,66 (0,21-2,08)	1,04 (0,32-3,33)	1,31 (0,31-5,56)
	Binnen 1.000 m	<b>2,12</b> (1,60-2,80)	<b>1,99</b> (1,40-2,84)	<b>2,42</b> (1,59-3,68)	<b>2,41</b> (1,29-4,50)

<sup>1</sup> OR (95% CI) zijn gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. De associaties tussen astma, COPD, allergische rhinitis en pneumonie gebaseerd op het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD), zijn gemodelleerd voor verschillende veehouderij blootstellingsvariabelen met logistische regressie. Deze associaties zijn vergeleken in 4 subpopulaties; 1) de totale 'bron' populatie. 2) respondenten van het vragenlijstonderzoek. 3) totaal uitgenodigde populatie voor VGO-gezondheidsonderzoek 4) deelnemers van het VGO-gezondheidsonderzoek. In deze analyse zijn alleen personen geïncludeerd met een goede kwaliteit EPD. Dik gedrukt lettertypes indiceren statistische significantie ( $p < 0,05$ ). ICPC: International Classification of Primary Care.

**Tabel B4** Kenmerken van VGO- en referentie praktijken, 2007-2013 (behorend bij paragraaf 3.2).

VGO							
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Aantal praktijken	27	28	29	32	28	28	27
Praktijkvorm							
Solo	41% (11)	39% (11)	38% (11)	34% (11)	36% (10)	36% (10)	33% (9)
Duo	30% (8)	29% (8)	28% (8)	25% (8)	21% (6)	21% (6)	22% (6)
Groepspraktijk/ gezondheidscentrum	30% (8)	32% (9)	34% (10)	41% (13)	43% (12)	43% (12)	44% (12)
Stedelijkheid							
Matig (1.000 – 1.500 adressen per km <sup>2</sup> )	19% (5)	18% (5)	17% (5)	16% (5)	11% (3)	11% (3)	11% (3)
Weinig (500 – 1.000 adressen per km <sup>2</sup> )	26% (7)	29% (8)	31% (9)	34% (11)	46% (13)	46% (13)	44% (12)
Niet ( minder dan 500 adressen per km <sup>2</sup> )	56% (15)	54% (15)	52% (15)	50% (16)	43% (12)	43% (12)	44% (12)

Referentie							
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Aantal praktijken	19	22	22	22	22	22	16
Praktijkvorm % (aantal)							
Solo	74% (14)	73% (16)	73% (16)	73% (16)	73% (16)	73% (16)	69% (11)
Duo	16% (16)	14% (3)	14% (3)	14% (3)	14% (3)	14% (3)	13% (2)
Groepspraktijk/gezondheidscentrum	11% (2)	14% (3)	14% (3)	14% (3)	14% (3)	14% (3)	19% (3)
Stedelijkheid % (aantal)							
Matig	21% (4)	18% (4)	18% (4)	18% (4)	18% (4)	18% (4)	19% (3)
Weinig	37% (7)	36% (8)	36% (8)	36% (8)	36% (8)	36% (8)	38% (6)
Niet	42% (8)	45% (10)	45% (10)	45% (10)	45% (10)	45% (10)	44% (7)

**Tabel B5** Aantal huisartspraktijken per jaar, bruikbaar voor analyse (behorend bij paragraaf 3.3).

	Studie gebied met hoge dichtheid intensieve veehouderij						Controlegebied met lage dichtheid	
	Analyses vergelijking studie- met controlegebied		Analyses postcodegebieden		Analyses schattingen individuele blootstelling		Analyses vergelijking studie- met controlegebied	
	Praktijken	Patiënten	Praktijken	Patiënten	Praktijken	Patiënten	Praktijk	Patiënten
2007	15	66.109	-	-	14	51.363	15	56.860
2008	15	64.858	-	-	15	59.106	16	55.563
2009	22	93.053	21	88.720	22	87.433	21	73.709
2010	22	95.501	22	92.781	22	90.435	21	74.251
2011	24	99.256	24	96.698	24	93.916	19	62.674
2012	27	110.728	24	99.161	27	104.708	22	75.391
2013	27	116.539	23	96.854	27	107.241	16	62.858

**Tabel B6** Kenmerken van COPD patiënten (n=1.828) die in de nabijheid van veehouderijen wonen (VGO-gebieden) (behorend bij paragraaf 3.5).

Kenmerken	COPD patiënten %
<i>Demografisch</i>	
Vrouwen (%)	43,8
Gemiddelde leeftijd in jaren (SD)	69,2 (11,0)
<i>Veehouderij-gerelateerde kenmerken</i>	
Afstand tot meest dichtstbijzijnde veehouderijbedrijf (%)	
≤ 250m	14,5
≤ 500m	47,9
Aanwezige bedrijven in buffer 500m (%)	
Nertsen	1,0
Pluimvee	9,6
Varkens	23,5
Geiten	1,3
Rundvee	34,7
Aanwezige bedrijven in buffer 1.000m (%)	
Nertsen	4,4
Pluimvee	47,4
Varkens	75,4
Geiten	9,3
Rundvee	83,5
Gemiddelde Fijn stofemissie, gewogen naar afstand (SD)	
In buffer 500m	2,9 (19,5)
In buffer 1.000m	4,8 (20,4)
Gemiddelde ammoniakemissie (NH <sub>3</sub> ), gewogen naar afstand (SD)	
In buffer 500m	0,03 (0,13)
In buffer 1.000m	0,05 (0,13)
<i>Comorbiditeit (%) &amp; overeenkomende ICPC codes</i>	

Kenmerken	COPD patiënten %
Gastro-oesofageaal reflux (GERD) (D84)	5,8
Hartfalen (K77)	9,0
Osteoporose (L95)	6,7
Diabetes mellitus (T90)	16,3
Hyperlipidemie (T93)	8,8
Angst (P01, P74)	5,0
Depressie (P03, P76)	8,8
Coronaire hartziekte (K74 – K76)	17,4
Longkanker (R84 – R85)	2,3
Hypertensie (K86)	31,0
Reumatoïde artritis (L88)	2,6
Atherosclerose (K91)	8,3
Totale prevalentie van comorbiditeit	69,3
Gemiddeld aantal comorbiditeiten (SD) <sup>1</sup>	1,24 (1,15)
<i>Concurrente symptomen/infecties (%) &amp; overeenkomende ICPC codes</i>	
Pneumonie (R81)	9,2
Slaapproblemen (P06)	5,5
Geheugen-/Concentratieproblemen (P20)	3,7
Hoge luchtweginfectie (R74 – R78)	18,6
Luchtwegklachten (R02, R03, R05)	19,9
Duizeligheid/Vertigo (N17)	3,3
Anemie (B80 – B82)	6,5
Allergisch rhinitis/hooikoorts (R97)	3,8
Totale prevalentie van concurrente symptomen/infecties	48,7
Gemiddelde aantal concurrente symptomen/infecties (SD) <sup>1</sup>	0,7 (0,87)

<sup>1</sup> "Count" variabele, berekend als gemiddelde score.

Afkortingen: ICPC, International classification of primary care; SD, Standarddeviatie.

# 13

## Literatuurlijst

Becker S, Soukup JM (1998). Decreased CD11b expression, phagocytosis, and oxidative burst in urban particulate pollution-exposed human monocytes and alveolar macrophages. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 55: 455-477.

Bisdorff B, Scholholter JL, Claussen K, Pulz M, Nowak D, Radon K (2012). MRSA-ST398 in livestock farmers and neighbouring residents in a rural area in Germany. *Epidemiology and Infection*, 140: 1800-1808.

Blaak H, van Hoek AH, Hamidjaja RA, et al. (2015). Distribution, numbers, and diversity of ESBL-producing *E. coli* in the poultry farm environment. *PLoS One*, 10: e0135402.

Bloemen HJT, Uiterwijk W, van der Hoek KW (2009). Bijdragen veeteeltbedrijven aan fijnstofconcentraties. Tussentijdse rapportage 2008 LOG De Rips in RIVM Rapport 680888002/2009: Bilthoven.

Bloemen HJT, Uiterwijk W, van der Hoek KW (2012). Bijdragen veeteeltbedrijven aan ammoniak en fijnstofconcentraties. Eindevaluatie LOG De Rips in RIVM Rapport 680889001/2012: Bilthoven.

Bloemsma LD, Hoek G, Smit LA (2016). Panel studies of air pollution in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. Ingediend voor publicatie.

Borlee F, Yzermans CJ, van Dijk CE, Heederik D, Smit LA (2015). Increased respiratory symptoms in COPD patients living in the vicinity of livestock farms. *European Respiratory Journal*, 46: 1605-1614.

Bosch T, Verkade E, van Luit M, Landman F, Kluytmans J, Schouls LM (2015). Transmission and persistence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among veterinarians and their household members. *Applied and Environmental Microbiology*, 81: 124-129.

Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN (2013). Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 57: 2326-2332.

Bruijnesteijn van Coppenraet LE, Dullaert-de Boer M, Ruijs GJ, et al. (2015). Case-control comparison of bacterial and protozoan microorganisms associated with gastroenteritis: application of molecular detection. *Clinical Microbiology and Infection*, 21(6):592 e9-19.

Brunekreef B, Harrison RM, Kunzli N, et al. (2015). Reducing the health effect of particles from agriculture. *Lancet Respiratory Medicine*, 3: 831-832.

Chen SY, Lin YL, Chang WT, Lee CT, Chan CC (2014). Increasing emergency room visits for stroke by elevated levels of fine particulate constituents. *Science of the Total Environment*, 473-474: 446-450.

Cuny C, Nathaus R, Layer F, Strommenger B, Altmann D, Witte W (2009). Nasal colonization of humans with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without exposure to pigs. *PLoS One*, 4(8):e6800.

Dahms C, Hubner NO, Kossow A, Mellmann A, Dittmann K, Kramer A (2015). Occurrence of ESBL-producing *Escherichia coli* in livestock and farm workers in Mecklenburg-Western Pomerania, Germany. *PLoS One*, 10: e0143326.

Dales R, Miller D, Ruest K, Guay M, Judek S (2006). Airborne endotoxin is associated with respiratory illness in the first 2 years of life. *Environmental Health Perspectives*, 114: 610-614.

De Bruin A, de Groot A, de Heer L, et al. (2011). Detection of *Coxiella burnetii* in complex matrices by using multiplex quantitative PCR during a major Q fever outbreak in The Netherlands. *Applied and Environmental Microbiology*, 77: 6516-6523.

- De Hoogh K, Korek M, Vienneau D, et al. (2014). Comparing land use regression and dispersion modelling to assess residential exposure to ambient air pollution for epidemiological studies. *Environment International*, 73: 382-392.
- De Neeling AJ, van den Broek MJ, Spalburg EC, et al. (2007). High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Veterinary Microbiology*, 122: 366-372.
- Deiters C, Günnewig V, Friedrich AW, Mellmann A, Köck R (2015). Are cases of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex (CC) 398 among humans still livestock-associated? *International Journal of Medical Microbiology*, 305: 110-113.
- Den Heijer CD, van Bijnen EM, Paget WJ, et al. (2013). Prevalence and resistance of commensal *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant *S aureus*, in nine European countries: a cross-sectional study. *Lancet Infectious Diseases*, 13: 409-415.
- Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. (2013). Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68: 1951-1961.
- Dierikx CM, van Duijkeren E, Schoormans AH, et al. (2012). Occurrence and characteristics of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase- and AmpC-producing clinical isolates derived from companion animals and horses. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67: 1368-1374.
- Dierikx C, van der Goot J, Fabri T, van Essen-Zandbergen A, Smith H, Mevius D (2013). Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase- and AmpC- $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in Dutch broilers and broiler farmers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68: 60-67.
- Douwes J, Thorne P, Pearce N, Heederik D (2003). Bioaerosol health effects and exposure assessment: progress and prospects. *Annals of Occupational Hygiene*, 47: 187-200.
- Eeftens M, Beelen R, de Hoogh K, et al. (2012). Development of land use regression models for PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>2.5</sub> absorbance, PM<sub>10</sub> and PM<sub>coarse</sub> in 20 European study areas; results of the ESCAPE project. *Environmental Science & Technology*, 46: 11195-11205.
- Elliott L, Yeatts K, Loomis D (2004). Ecological associations between asthma prevalence and potential exposure to farming. *European Respiratory Journal*, 24: 938-941.
- European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) (2011). Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and/or AmpC  $\beta$ -lactamases in food and food-producing animals. *EFSA Journal*, 9: 2322.
- Ewers C, Bethe A, Semmler T, Guenther S, Wieler LH (2012). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clinical Microbiology and Infection*, 18: 646-655.
- Gaschler GJ, Skrtic M, Zavitz CC, et al. (2009). Bacteria challenge in smoke-exposed mice exacerbates inflammation and skews the inflammatory profile. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 179, 666-675.
- Geenen PL, Graat EA, Haenen A, et al. (2013). Prevalence of livestock-associated MRSA on Dutch broiler farms and in people living and/or working on these farms. *Epidemiology and Infection*, 141: 1099-1108.
- Gehring U, Gruzjeva O, Agius RM, et al. (2013). Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project. *Environmental Health Perspectives*, 121: 1357-1364.
- Gezondheidsraad (2012). Gezondheidsrisico's rond veehouderijen. Den Haag: Gezondheidsraad; publicatienr. 2012/27. ISBN 978-90-5549-939-7.
- Gilbert MJ, Bos ME, Duim B, et al. (2012). Livestock-associated MRSA ST398 carriage in pig slaughterhouse workers related to quantitative environmental exposure. *Occupational and Environmental Medicine*, 69: 472-478.
- Graveland H, Wagenaar JA, Heesterbeek H, Mevius D, van Duijkeren E, Heederik D (2010). Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in veal calf farming: human MRSA carriage related with animal antimicrobial usage and farm hygiene. *PLoS One*, 5(6):e10990.
- Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, et al. (2012). Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *PNAS*, 109: 8334-8339.
- Hartmann A, Locatelli A, Amoureux L, et al. (2012). Occurrence of CTX-M producing *Escherichia coli* in soils, cattle, and farm environment in France (Burgundy region). *Frontiers in Microbiology*, 3: 83.
- Heederik D, Yzermans J (2011). Mogelijke effecten van intensieve veehouderij op de gezondheid van omwonenden. Utrecht.

- Heinrich J, et al. (2003). Endotoxin in fine (PM<sub>2.5</sub>) and coarse (PM<sub>2.5-10</sub>) particle mass of ambient aerosols. A temporo-spatial analysis. *Atmospheric Environment*, 37: 3659-3667.
- Hensgens MP, Goorhuis A, Notermans DW, van Benthem BH, Kuijper EJ (2009). Decrease of hypervirulent *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in the Netherlands. *Euro Surveillance*, 14(45).
- Hoek G, Brunekreef B, Verhoeff A, van Wijnen J, Fischer P (2000). Daily mortality and air pollution in The Netherlands. *J Air Waste Manag Assoc*, 50, 1380-1389.
- Hoopmann, M, Hehl O, Neisel F, Werfel T (2006). [Associations between bioaerosols coming from livestock facilities and asthmatic symptoms in children]. *Gesundheitswesen*, 68, 575-584.
- Huijbers PM, de Kraker M, Graat EA, et al. (2013). Prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in humans living in municipalities with high and low broiler density. *Clinical Microbiology and Infection*, 19: E256-259.
- Huijbers PM, Graat EA, Haenen AP, et al. (2014). Extended-spectrum and AmpC  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in broilers and people living and/or working on broiler farms: prevalence, risk factors and molecular characteristics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69: 2669-2675.
- Huijbers PM, Blaak H, de Jong MC, Graat EA, Vandenbroucke-Grauls CM, de Roda Husman AM (2015). Role of the environment in the transmission of antimicrobial resistance to humans: a review. *Environmental Science & Technology*, 49: 11993-12004.
- Huijskens EG, Smit LA, Rossen JW, Heederik D, Koopmans M (2016). Evaluation of patients with community-acquired pneumonia caused by zoonotic pathogens in an area with a high density of animal farms. *Zoonoses and Public Health*, 63: 160-166.
- Huijsdens XW, van Dijke BJ, Spalburg E, et al. (2006). Community-acquired MRSA and pig-farming. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 5: 26.
- Kallawicha K, et al. (2015). Spatiotemporal distributions and land-use regression models of ambient bacteria and endotoxins in the greater Taipei area. *Aerosol and Air Quality Research*, 15: 1448-1459.
- Keessen EC, Harmanus C, Dohmen W, Kuijper EJ, Lipman LJ (2013). *Clostridium difficile* infection associated with pig farms. *Emerging Infectious Diseases*, 19: 1032-1034.
- Klompmaker JO, Montagne DR, Meliefste K, Hoek G, Brunekreef B (2015). Spatial variation of ultrafine particles and black carbon in two cities: results from a short-term measurement campaign. *Sci Total Environ*. 508:266-75.
- Lamberts H, Wood M (1987). *The International Classification of Primary Care (ICPC)*. Oxford: Oxford University Press.
- Lekkerkerk et al. (2012). Emergence of MRSA of unknown origin in the Netherlands. *Clinical Microbiology and Infection*, 18: 656-661.
- Lekkerkerk WS, van Wamel WJ, Snijders SV, et al. (2015). What is the origin of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex 398 isolates from humans without livestock contact? An epidemiological and genetic analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 53: 1836-1841.
- Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A (2015). The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature*, 525: 367-371.
- Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, et al. (2011). Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clinical Microbiology and Infection*, 17: 873-880.
- Loftus C, Yost M, Sampson P, et al. (2015a). Regional PM<sub>2.5</sub> and asthma morbidity in an agricultural community: a panel study. *Environmental Research*, 136, 505-512.
- Loftus C, Yost M, Sampson P, et al. (2015b). Ambient ammonia exposures in an agricultural community and pediatric asthma morbidity. *Epidemiology*, 26, 794-801.
- MARAN (2013). *Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2012*. [www.cvi.wur.nl](http://www.cvi.wur.nl)
- Mirabelli MC, Wing S, Marshall SW, Wilcosky TC (2006). Asthma symptoms among adolescents who attend public schools that are located near confined swine feeding operations. *Pediatrics*, 118, e66-75.
- Mulders MN, Haenen AP, Geenen PL, et al. (2010). Prevalence of livestock-associated MRSA in broiler flocks and risk factors for slaughterhouse personnel in The Netherlands. *Epidemiology and Infection*, 138: 743-755.

- Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, et al. (2011). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*, 17: 1216-1222.
- Paget J, Aangenend H, Kühn M, et al. (2015). MRSA carriage in community outpatients: A cross-sectional prevalence study in a high-density livestock farming area along the Dutch-German border. *PLoS One*, 10(11):e0139589.
- Pavilonis BT, Sanderson WT, Merchant JA (2013). Relative exposure to swine animal feeding operations and childhood asthma prevalence in an agricultural cohort. *Environmental Research*, 122: 74-80.
- Pitout JD, Laupland KB (2008). Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infectious Diseases*, 8: 159-166.
- Proyko V, Meng F, Meliton A, et al. (2015). Alterations of lung microbiota in a mouse model of LPS-induced lung injury. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 309: L76-83.
- Radon K, Schulze A, Ehrenstein V, van Strien RT, Praml G, Nowak D (2007). Environmental exposure to confined animal feeding operations and respiratory health of neighboring residents. *Epidemiology*, 18: 300-308.
- Reuland EA, Halaby T, Hays JP, et al. (2015). Plasmid-mediated AmpC: prevalence in community-acquired isolates in Amsterdam, the Netherlands, and risk factors for carriage. *PLoS One*, 10: e0113033.
- Reuland EA, Al Naiemi N, Kaiser AM, et al. (2016). Prevalence and risk factors for carriage of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Amsterdam. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71: 1076-1082.
- Rich DQ, Ozkaynak H, Crooks J, et al. (2013). The triggering of myocardial infarction by fine particles is enhanced when particles are enriched in secondary species. *Environmental Science & Technology*, 47, 9414-9423.
- Rivas-Santiago CE, Sarkar S, Cantarella P, et al. (2015). Air pollution particulate matter alters antimicrobial respiratory epithelium innate immunity. *Infection and Immunity*, 83, 2507-2517.
- Ruokolainen L, von Hertzen L, Fyhrquist N, et al. (2015). Green areas around homes reduce atopic sensitization in children. *Allergy*, 70, 195-202.
- Sandstrom T, Bjermer L, Rylander R (1992). Lipopolysaccharide (LPS) inhalation in healthy subjects increases neutrophils, lymphocytes and fibronectin levels in bronchoalveolar lavage fluid. *European Respiratory Journal*, 5, 992-996.
- Sandstrom T, Bjermer L, Rylander R (1994). Lipopolysaccharide (LPS) inhalation in healthy subjects causes bronchoalveolar neutrophilia, lymphocytosis, and fibronectin increase. *American Journal of Industrial Medicine*, 25, 103-104.
- Schinasi L, Horton RA, Guidry VT, Wing S, Marshall SW, Morland KB (2011). Air pollution, lung function, and physical symptoms in communities near concentrated swine feeding operations. *Epidemiology*, 22: 208-215.
- Schulze A, Rommelt H, Ehrenstein V, et al. (2011). Effects on pulmonary health of neighboring residents of concentrated animal feeding operations: exposure assessed using optimized estimation technique. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 66: 146-154.
- Smit LA, van der Sman-de Beer F, Opstal-van Winden AW, et al. (2012). Q fever and pneumonia in an area with a high livestock density: a large population-based study. *PLoS One*, 7: e38843.
- Smit LA, Hooiveld M, van der Sman-de Beer F, et al. (2014). Air pollution from livestock farms, and asthma, allergic rhinitis and COPD among neighbouring residents. *Occupational and Environmental Medicine*, 71, 134-140.
- Smit LA, Boender GJ, de Steenhuijsen Piters WAA, et al. (2016). Increased risk of pneumonia in residents living near poultry farms: does the upper microbiota play a role? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.
- Soukup JM, Becker S (2001). Human alveolar macrophage responses to air pollution particulates are associated with insoluble components of coarse material, including particulate endotoxin. *Toxicology and applied pharmacology*, 171, 20-26.
- Spaan S, Doekes G, Heederik D, Thorne PS, Wouters IM (2008). Effect of extraction and assay media on analysis of airborne endotoxin. *Applied and Environmental Microbiology*, 74: 3804-3811.
- Strickland MJ, Klein M, Flanders WD, et al. (2014). Modification of the effect of ambient air pollution on pediatric asthma emergency visits: susceptible subpopulations. *Epidemiology*, 25, 843-850.



- Van Cleef BA, Verkade EJ, Wulf MW, et al. (2010). Prevalence of livestock-associated MRSA in communities with high pig-densities in The Netherlands. *PLoS One*, 5(2): e9385.
- Van Cleef BA, Broens EM, Voss A, et al. (2010). High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in The Netherlands. *Epidemiology and Infection*, 138: 756-763.
- Van Cleef BA, Verkade EJ, Wulf MW, et al. (2010). Prevalence of livestock-associated MRSA in communities with high pig-densities in The Netherlands. *PLoS One*, 5(2): e9385.
- Van Cleef BA, van Benthem BH, Verkade EJ, et al. (2014). Dynamics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* carriage in pig farmers: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 20: 0764-771.
- Van den Broek IV, van Cleef BA, Haenen A, et al (2009). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in people living and working in pig farms. *Epidemiology and Infection*, 137: 700-708.
- van Dijk CE, Garcia-Aymerich J, Carsin AE, et al. (2016). Risk of exacerbations in COPD and asthma patients living in the neighbourhood of livestock farms: Observational study using longitudinal data. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219: 278-287.
- Van Duijkeren E, Moleman M, Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan MM, et al. (2010). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in horses and horse personnel: an investigation of several outbreaks. *Veterinary Microbiology*, 141: 96-102.
- Van Duijkeren E, Hengeveld P, Zomer TP, et al. (2016). Transmission of MRSA between humans and animals on duck and turkey farms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71: 58-62.
- Van Rijen MM, Bosch T, Verkade EJ, Schouls L, Kluytmans JA; CAM Study Group (2014). Livestock-associated MRSA carriage in patients without direct contact with livestock. *PLoS One*, 9(6):e100294.
- Verkade E, van Benthem B, den Bergh MK, et al. (2013). Dynamics and determinants of *Staphylococcus aureus* carriage in livestock veterinarians: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 57(2): e11-7.
- Von Salviati C, Laube H, Guerra B, Roesler U, Friese A (2015). Emission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from pig fattening farms to surrounding areas. *Veterinary Microbiology*, 175: 77-84.
- Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerging Infectious Diseases*, 11: 1965-1966.
- Wang M, Beelen R, Bellander T, et al. (2014). Performance of multi-city land use regression models for nitrogen dioxide and fine particles. *Environmental Health Perspectives*, 122: 843-849.
- Wang M, Gehring U, Hoek G, et al. (2015). Air pollution and lung function in Dutch children: A comparison of exposure estimates and associations based on land use regression and dispersion exposure modeling approaches. *Environmental Health Perspectives*, 123: 847-851.
- WHO (2013). Review on the evidence on health aspects of air pollution \_REVIHAAP project. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark.
- Winkel A, Wouters IM, Aarnink AJA, Heederik DJJ, Ogink NWM (2015). Emissies van endotoxinen uit de veehouderij: een literatuurstudie voor ontwikkeling van een toetsingskader, in Wageningen, Wageningen UR (University & Research centre) Livestock Research, Livestock Research Rapport 773.
- Yang A, Wang M, Eeftens M, et al. (2015). Spatial variation and land use regression modeling of the oxidative potential of fine particles. *Environmental Health Perspectives*, 123: 1187-1192.



# 14

## Verklarende woordenlijst

- ATC: Anatomisch Therapeutisch Chemische Classificatie van geneesmiddelen
- BVB: Bestand Veehouderij Bedrijven van de provincies
- COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstructief longlijden)
- CVI: Central Veterinary Institute van Wageningen UR
- ECRHS: European Community Respiratory Health Survey
- EPD: elektronisch patiëntendossier
- ESBL: Extended Spectrum Beta-Lactamase, een enzym dat bepaalde soorten antibiotica kan afbreken
- FVC: geforceerde vitale capaciteit
- GIAB: Geografische Informatie Agrarische Bedrijven (Alterra, Wageningen UR)
- GIS: geografisch informatie systeem
- GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, een classificatie systeem voor COPD
- GPS: global positioning system
- HIS: huisartsinformatiesysteem
- I&R: Identificatie- en Registratiesysteem van landbouwhuisdieren van de Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, Ministerie van EZ
- IBD: Inflammatory Bowel Diseases
- ICPC: International Classification of Primary Care
- IRAS: Institute for Risk Assessment Studies van de Universiteit Utrecht
- IVG: Intensieve Veehouderij en Gezondheid onderzoek uit 2011
- LBT: Landbouwtelling (Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, Ministerie van EZ)
- LLN: Lower Limit of Normal, een maat om obstructie van de luchtwegen bij astma en COPD aan te geven
- LUMC: Leiden Universitair Medisch Centrum
- LUR: Land Use Regression
- MLVA: Multi-locus variable number of tandem repeat analysis, een methode om bacteriën genetisch te typeren
- MRSA: Methicilline Resistente *Staphylococcus aureus*
- NAW: Naam, Adres en Woonplaats
- NH<sub>3</sub>: ammoniak
- NIVEL: Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg
- PCR: Polymerase Chain Reaction (polymerasekettingreactie)
- PM<sub>10</sub>: Particulate Matter<sub>10</sub>, stofdeeltjes in de lucht met een diameter kleiner dan 10 micrometer
- RIVM: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
- RVO: Rijksdienst voor Ondernemend Nederland
- TTP: Trusted Third Party
- UMCU: Universitair Medisch Centrum Utrecht
- VGO: Veehouderij en Gezondheid Omwonenden
- VWS: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn & Sport
- WLR: Wageningen UR Livestock Research
- WUR: Wageningen University and Research Centre











Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport



Universiteit Utrecht



WAGENINGEN UR  
*For quality of life*



Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

juli 2016

*De zorg voor morgen begint vandaag*