

# Veehouderij en Gezondheid Omwonenden III

## Longontsteking in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen in Gelderland, Overijssel en Utrecht

██████████ IRAS  
██████████ IRAS  
██████████ IRAS  
██████████ Nivel  
██████████ Nivel  
██████████ WBVR  
██████████ WBVR  
██████████ WBVR  
██████████ Nivel  
██████████ IRAS

Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Universiteit Utrecht  
Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (Nivel), Utrecht  
Wageningen Bioveterinary Research (WBVR), Lelystad

IRAS, Utrecht, november 2019



## Voorwoord

De onderzoeksprogramma's IVG (Intensieve Veehouderij & Gezondheid, 2011) en VGO (Veehouderij en Gezondheid Omwonenden, 2016, 2017 en 2018) wijzen op associaties tussen het wonen in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen en een verhoogd risico op longontsteking. Dit heeft in de meeste Nederlandse provincies geleid tot een geitenmoratorium – een verbod op uitbreiding, omschakeling, of nieuwvestiging van geitenhouderijen. Tot nu toe is het onderzoek naar veehouderij en de gezondheid van omwonenden uitsluitend in Noord-Brabant en Limburg uitgevoerd. Het is onbekend of longontsteking ook vaker voorkomt rond veehouderijen in andere Nederlandse provincies.

Als onderdeel van het VGO-III onderzoeksprogramma is besloten het onderzoek uit te breiden naar een gebied dat delen van de provincies Gelderland, Overijssel en de oostkant van Utrecht omvat. VGO-III wordt in opdracht van de ministeries VWS en LNV gecoördineerd door het RIVM in samenwerking met het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht, het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (Nivel, Utrecht), Wageningen University & Research (WUR) en de Gezondheidsdienst voor Dieren (GD). Het nieuwe onderzoeksgebied heeft een hoge veehouderijdichtheid, maar een lagere achtergrondconcentratie fijnstof dan het VGO onderzoeksgebied in Noord-Brabant en Limburg. Daarnaast sluit de keuze voor deze provincies aan op de maatschappelijke discussie over de gevolgen voor de gezondheid van het wonen in de nabijheid van veehouderijen, die ook in deze provincies wordt gevoerd. In dit rapport worden de resultaten gepresenteerd van onderzoek op basis van gegevens van 21 huisartspraktijken in het nieuwe onderzoeksgebied. Hierbij wordt gebruik gemaakt van gegevens over de periode 2014 tot en met 2017.

Het onderzoek werd uitgevoerd door onderzoekers van het IRAS van de Universiteit Utrecht, het Nivel, en Wageningen Bioveterinary Research (WBVR, Lelystad), onderdeel van WUR. Wij bedanken de deelnemende huisartsen, Nivel-medewerkers [REDACTED] en [REDACTED] (veldwerk), [REDACTED] (berekening episodes), [REDACTED] (genereren figuur 1), [REDACTED] (juridisch advies), [REDACTED] [REDACTED] (databeheer) en [REDACTED] [REDACTED] (organisatie binnenkomende data en privacy-regelingen, en de mensen van de Trusted Third Party (Stichting Informatie Voorziening Zorg, IVZ in Houten) die zorg droegen voor de uitvoering van de privacyregeling. [REDACTED] (WBVR) wordt bedankt voor hulp bij de kernel-analyses. Ten slotte zijn wij dank verschuldigd aan het GIS Competence Center, Netherlands Enterprise Agency (RVO.nl) en de Provincie Noord-Brabant voor toelichting op de verschillende bestanden met veehouderijgegevens en de stuurgroep VGO-III bestaande uit [REDACTED] (WBVR), [REDACTED] en [REDACTED] (IRAS), [REDACTED] (Nivel), [REDACTED], [REDACTED] en [REDACTED] (RIVM).

Utrecht, november 2019

De auteurs

# Inhoud

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Voorwoord.....                                                                             | 2  |
| Publiekssamenvatting .....                                                                 | 4  |
| Samenvatting .....                                                                         | 5  |
| 1. Inleiding .....                                                                         | 7  |
| 2. Methoden .....                                                                          | 9  |
| 2.1 Onderzoeksopzet .....                                                                  | 9  |
| 2.2 Onderzoeksgebied en onderzoeksperiode .....                                            | 9  |
| 2.3 Gegevens uit elektronische patiëntendossiers .....                                     | 10 |
| 2.4 Woonafstand tot veehouderijen .....                                                    | 11 |
| 2.5 Statistische analyse.....                                                              | 12 |
| 3. Resultaten .....                                                                        | 14 |
| 3.1 Onderzoekspopulatie .....                                                              | 14 |
| 3.2 Vergelijking onderzoeksgebied en controlegebied .....                                  | 18 |
| 3.3 Meta-analyse woonafstand tot geitenhouderijen in beide onderzoeksgebieden .....        | 18 |
| 3.4 Aanvullende analyses woonafstand tot veehouderijen in het nieuwe onderzoeksgebied .... | 22 |
| 4. Discussie .....                                                                         | 24 |
| Literatuurlijst .....                                                                      | 28 |
| Lijst van afkortingen .....                                                                | 29 |
| Bijlage I - Samenvatting Vignetten .....                                                   | 30 |
| Bijlage II – Appendix Tabellen en Figuren .....                                            | 31 |

## Publiekssamenvatting

Tussen 2009 en 2016 liep het onderzoek Veehouderij en Gezondheid van Omwonenden (VGO) in gebieden met veel veehouderij in Noord-Brabant en Limburg. De onderzoekers hebben een deel van dit onderzoek opnieuw uitgevoerd, maar nu in de provincies Utrecht, Gelderland en Overijssel. In dit gebied zien we over het algemeen vergelijkbare resultaten als in Noord-Brabant en Limburg. Het is dan ook aannemelijk dat de verbanden tussen het wonen in de buurt van geitenhouderijen en het aantal patiënten met longontsteking ook gelden voor andere provincies met intensieve veehouderij.

In gebieden zonder of met weinig intensieve veehouderij zien we per jaar ongeveer 1.400 patiënten met longontsteking per 100.000 inwoners. In het onderzoeksgebied in Utrecht, Gelderland en Overijssel is dit ongeveer 1.800 patiënten per 100.000 inwoners. Dat komt neer op een verschil van 40% na correctie voor leeftijdsopbouw, geslacht en andere factoren die van invloed kunnen zijn.

Longontsteking komt in Utrecht, Gelderland en Overijssel iets minder vaak voor dan in het eerdere VGO-onderzoeksgebied in Noord-Brabant en Limburg. In het VGO-gebied hebben ongeveer 1.900 patiënten per 100.000 inwoners een longontsteking. Dat komt neer op een gecorrigeerd verschil van 50-60% ten opzichte van het controlegebied. Dat longontsteking vaker voorkomt in plattelandsgemeenten met veel intensieve veehouderij heeft waarschijnlijk meerdere oorzaken. Dit is mogelijk deels toe te schrijven aan lokale luchtverontreiniging, met de nabijheid van veehouderijen als één van de oorzaken.

Naast het vaker voorkomen van longontsteking in plattelandsgemeenten met intensieve veehouderij vinden de onderzoekers een specifiek verband tussen wonen in de buurt van geitenhouderijen en een verhoogde kans op longontsteking. Dit verband is in het onderzoeksgebied in Utrecht, Gelderland en Overijssel in vergelijkbare mate aanwezig als in het eerdere VGO-onderzoeksgebied in Noord-Brabant en Limburg. Net als in het eerdere VGO onderzoek zijn in dit rapport meerdere methoden gebruikt om dit te onderzoeken. In de berekeningen is gecorrigeerd voor andere mogelijke bronnen zoals luchtverontreiniging van verkeer en aanwezigheid van andere veehouderijen.

De resultaten geven aan dat het verband sterker is als mensen dicht bij een geitenhouderij wonen. Het gaat om een kleine toename van het risico. Maar omdat het veel mensen betreft, gaat het om een aanzienlijk gezondheidseffect. In Utrecht, Gelderland en Overijssel komt dit neer op 10 tot 50 patiënten met longontsteking per 100.000 inwoners per jaar door geitenhouderijen tot op een woonafstand van ongeveer 2 kilometer. Het is niet bekend wat de oorzaak is van de toename. Het al in gang gezette vervolgonderzoek VGO-III richt zich op het identificeren van deze oorzaak.

In Noord-Brabant en Limburg werd eerder ook een verband gevonden tussen het wonen in de buurt van pluimveehouderijen en longontsteking. Dit is niet gevonden in het onderzoeksgebied in Utrecht, Gelderland en Overijssel.

In dit onderzoek zijn gegevens van 2014 tot en met 2017 gebruikt van 21 huisartsenpraktijken in Utrecht, Gelderland en Overijssel. Deze praktijken hebben samen per jaar gemiddeld 68.000 patiënten. Daarnaast zijn de gegevens van 22 huisartsenpraktijken met per jaar gemiddeld 66.000 patiënten gebruikt als controle. Deze huisartsenpraktijken komen uit gebieden met geen of weinig intensieve veehouderij. De aanwezigheid van veehouderijen is bepaald met het Bestand Agrarische Bedrijfssituatie met gegevens uit 2016.

# Samenvatting

## *Aanleiding*

Het Intensieve Veehouderij en Gezondheid (IVG) en het Veehouderij en Gezondheid Omwonenden (VGO) onderzoek heeft voor de jaren 2009 tot en met 2016 aangetoond dat longontsteking vaker voorkomt bij mensen die in de nabijheid van veehouderijen wonen. Met name voor geiten- en pluimveehouderijen zijn eerder associaties gevonden in plattelandsgemeentes in het oosten van Noord-Brabant en noorden van Limburg. De oorzaak van de associatie tussen geitenhouderijen en longontstekingen bij omwonenden is in deze periode ná de Q-koorts uitbraak (voor de jaren 2011-2016) onbekend. De resultaten van het VGO onderzoek hebben in de meeste Nederlandse provincies geleid tot een geitenmoratorium – een verbod op uitbreiding, omschakeling, of nieuwvestiging van geitenhouderijen. Het is echter onbekend of longontsteking ook vaker voorkomt rond veehouderijen in andere Nederlandse provincies. Als onderdeel van het VGO-III programma is daarom besloten het onderzoek op basis van huisartsengegevens uit te breiden naar een gebied dat delen van de provincies Gelderland, Overijssel en het oosten van Utrecht omvat. Als in dit andere gebied vergelijkbare resultaten worden gevonden als in het eerdere VGO onderzoek is het redelijk te veronderstellen dat deze associaties ook gelden voor andere Nederlandse provincies met veehouderijbedrijven met de betreffende diersoorten.

## *Methoden*

Er zijn gegevens uit de jaren 2014 tot en met 2017 gebruikt van 21 huisartspraktijken in het nieuwe onderzoeksgebied in Gelderland, Overijssel en Utrecht, met per jaar gemiddeld 68.000 patiënten. Daarnaast zijn gegevens van 22 controlepraktijken gebruikt met circa 66.000 patiënten in landelijke gebieden met geen/zeer weinig intensieve veehouderij, verspreid door heel Nederland. De aanwezigheid van veehouderijen in het onderzoeksgebied is bepaald met behulp van het Bestand Agrarische Bedrijfssituatie met gegevens uit 2016.

In dit onderzoek wordt op drie manieren gekeken naar een mogelijk verband tussen de nabijheid van veehouderij en longontsteking. Overeenkomende resultaten uit deze drie methoden bieden een robuuste basis voor de conclusies.

### *1. Vergelijking onderzoeksgebied en controlegebied*

De prevalentie (het voorkomen) van longontsteking in de afzonderlijke jaren 2014 tot en met 2017 wordt vergeleken tussen twee gebieden: het nieuwe onderzoeksgebied (Gelderland, Overijssel en Utrecht) en het controlegebied.

### *2. Meta-analyse woonafstand tot geitenhouderijen in beide onderzoeksgebieden*

Associaties tussen de woonafstand tot geitenhouderijen en het optreden van longontsteking in het nieuwe onderzoeksgebied en het oorspronkelijke onderzoeksgebied (Noord-Brabant en Limburg) worden met behulp van een meta-analyse vergeleken, waarin resultaten voor de twee onderzoeksgebieden ook worden gecombineerd. Voor deze analyse zijn gegevens van de jaren 2014 tot en met 2016 beschikbaar.

### *3. Aanvullende analyses woonafstand tot veehouderijen in het nieuwe onderzoeksgebied*

Binnen het nieuwe onderzoeksgebied worden associaties tussen de woonafstand tot veehouderijen en het optreden van longontsteking aanvullend onderzocht met behulp van verschillende complementaire analysemethoden, waaronder kernel-analyses.

## *Resultaten*

In het nieuwe onderzoeksgebied wordt jaarlijks circa 40% meer longontsteking gediagnosticeerd dan in het controlegebied. De prevalentie is iets minder verhoogd dan in het oorspronkelijke onderzoeksgebied (50-60% meer longontsteking dan in het controlegebied). Deze relatief grote verhogingen van het aantal longontstekingen in plattelandsgemeentes met veel intensieve

veehouderijen kan niet alleen door de lokale aanwezigheid van geitenhouderijen worden verklaard. Regionale luchtverontreiniging, met name door (primaire en secundaire) fijnstof en endotoxine emissies uit veehouderijbedrijven met andere diersoorten, speelt mogelijk ook een rol. Associaties tussen de woonafstand tot geitenhouderijen en het optreden van longontsteking in het nieuwe onderzoeksgebied en het oorspronkelijke onderzoeksgebied komen overeen. De toegepaste analysemethoden laten verschillende afstanden zien waarbij associaties worden gevonden: de meta-analyse laat een associatie zien bij een woonafstand van minder dan 500m (circa 70% meer longontsteking) en 1000m (circa 20% meer longontsteking), terwijl de kernel-analyse voor drie van de vier afzonderlijke jaren een risicoverhoging laat zien tot een afstand van 1 à 2 kilometer (2 tot 36% meer longontsteking, 10 tot 50 vermijdbare gevallen per 100.000 inwoners per jaar). De associatie tussen de woonafstand tot geitenhouderijen en longontsteking wordt niet beïnvloed door andere mogelijk relevante bronnen in de omgeving (verkeersgerelateerde luchtverontreiniging en wonen in de nabijheid van andere veehouderijen). De eerder in Noord-Brabant en Limburg gevonden associatie tussen pluimveehouderijen en longontsteking (2009 tot en met 2014) wordt niet gezien in het nieuwe onderzoeksgebied. Hier worden in de kernel-analyse, maar niet in de meta-analyse, associaties met schapen in de woonomgeving gevonden. In Noord-Brabant en Limburg werden eerder geen consistente associaties met schapen over de onderzochte jaren en analysemethoden gezien.

### *Conclusie*

Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat de associatie tussen wonen in de nabijheid van een geitenhouderij en longontsteking in Gelderland, Overijssel en Utrecht in het algemeen niet afwijkt van de eerder gevonden associatie in Noord-Brabant en Limburg. Het is daarom aannemelijk dat deze associaties ook worden gevonden in andere Nederlandse provincies met geitenhouderijen. Dit onderzoek levert geen informatie over de oorzaak die dit verband verklaart. Andere deelonderzoeken binnen het VGO-III-onderzoeksprogramma naar ziekteverwekkers bij patiënten met een longontsteking, bij geitenhouders, en op geitenbedrijven zullen meer inzicht moeten opleveren in de oorzaak (of oorzaken) van de verhoogde incidentie van longontsteking bij omwonenden van geitenhouderijen. De betekenis van de associaties met de schapenhouderij in Gelderland, Overijssel en Utrecht, en eerdere associaties met pluimveehouderij in Noord-Brabant en Limburg is nog onvoldoende duidelijk en vraagt nadere studie.

# 1. Inleiding

## *Eerdere bevindingen*

Het Intensieve Veehouderij en Gezondheid (IVG) en het Veehouderij en Gezondheid Omwonenden (VGO) onderzoek heeft voor de jaren 2009 tot en met 2016 aangetoond dat longontsteking vaker voorkomt in plattelandsgemeentes met minder dan 30.000 inwoners en veel intensieve veehouderij in het oosten van Noord-Brabant en het noorden van Limburg dan in een controlegebied dat uit vergelijkbare plattelandsgemeentes bestaat met veel minder veehouderijbedrijven. Met name bij mensen die in de nabijheid wonen van geitenhouderijen en pluimveehouderijen bleken vaker longontstekingen voor te komen.

In het IVG onderzoek werd met gegevens uit ruim 90.000 elektronische patiëntendossiers (EPD's) van huisartsen uit Noord-Brabant en Limburg een duidelijke associatie geconstateerd tussen de woonafstand tot een geitenhouderij en een diagnose longontsteking in 2009. Ook het aantal geiten in een straal van vijf kilometer rond de woning was geassocieerd met een hogere incidentie van longontsteking (Heederik 2011; Smit 2012). Deze bevindingen werden destijds volledig toegeschreven aan de Q-koorts uitbraak bij melkgeiten van 2007 tot 2010, waardoor veel omwonenden van geitenhouderijen met een longontsteking - veroorzaakt door de Q-koortsbacterie *Coxiella burnetii* - bij de huisarts kwamen.

In een eerste VGO vervolgonderzoek werd in gegevens uit EPD's ook ná 2010 (namelijk tot en met 2013) een verhoogd voorkomen van longontsteking rond geitenhouderijen gevonden (Maassen 2016; Hagenaars 2017; Kalkowska 2018). Op anderhalve tot twee kilometer van geitenhouderijen was de incidentie hoger vergeleken met mensen die op grotere afstand van geitenhouderijen wonen (52% meer gevallen in 2009 tot 12% meer in 2013). In het hele VGO onderzoeksgebied kwam dit voor de onderzoeksperiode neer op gemiddeld 5,4% extra patiënten met een longontsteking. Een vragenlijst die in 2014/2015 werd ingevuld door 2.494 deelnemers aan het VGO gezondheidsonderzoek leverde vergelijkbare resultaten op: er werden vaker longontstekingen gerapporteerd door mensen die op twee kilometer of minder van een geitenhouderij wonen (Freidl 2017; Borlée 2019). In dit onderzoek was meer bekend over de deelnemers en kon gecorrigeerd worden voor verschillende potentieel verstorende variabelen zoals roken, opleidingsniveau, en het hebben van één of meerdere chronische (long)ziekten.

Een recente actualisering voor dezelfde huisartsenpraktijken in Noord-Brabant en Limburg liet zien dat ook in de jaren 2014-2016 sprake was van een verhoging van het aantal longontstekingen rond geitenhouderijen (IJzermans 2018; Post 2019). Binnen twee kilometer van een geitenhouderij werden van 2014 tot 2016 respectievelijk 32%, 24% en 25% meer gevallen van longontsteking geregistreerd dan op grotere afstand. Onder de aanname dat dit een oorzakelijk verband betreft, kwam dit voor de onderzoeksperiode neer op 7% extra (vermijdbare) patiënten met een longontsteking in het onderzoeksgebied. De oorzaak van de associatie tussen geitenhouderijen en longontstekingen bij omwonenden is in deze periode ná de Q-koorts uitbraak (voor de jaren 2011-2016) onbekend.

Naast de consistente associatie tussen geitenhouderij en longontsteking over een lange periode werden in de IVG en VGO onderzoeken ook verbanden gevonden met de woonafstand tot pluimveehouderijen en longontsteking (Heederik 2011; Smit 2012; Maassen 2016; Hagenaars 2017; Smit 2017; Kalkowska 2018). In alle jaren tussen 2009 en 2013 was de prevalentie verhoogd bij mensen die op één tot anderhalve kilometer van een pluimveehouderij wonen. Hoewel de risicoverhoging bij pluimveehouderijen (3,7% in 2013 tot 15,9% in 2010 per één pluimveebedrijf binnen 1 km) geringer was dan bij geitenhouderijen, is het aantal pluimveehouderijen in Noord-Brabant en Limburg groter dan het aantal geitenhouderijen, waardoor het percentage vermijdbare gevallen (circa 7%) vergelijkbaar was. De recente actualisering liet alleen in 2014 een lichte verhoging zien van het aantal longontstekingen rond vleeskuikenhouderijen, maar niet in 2015 en

2016 (IJzermans 2018; Post 2019). Een vergelijkbare associatie tussen intensieve pluimveehouderijen in de woonomgeving en longontsteking is gevonden in een recent uitgevoerd patiënt-controle onderzoek bij ongeveer 12.000 patiënten en 60.000 controlepersonen in Pennsylvania (Verenigde Staten) (Poulsen 2018). Er is nog geen verklaring voor de verhoogde incidentie rond pluimveehouderijen, hoewel een hogere blootstelling aan fijnstof en endotoxine mogelijk een rol zou kunnen spelen (Smit 2017; Poulsen 2018).

De resultaten van het VGO onderzoek hebben in de meeste Nederlandse provincies geleid tot een geitenmoratorium: een verbod op uitbreiding, omschakeling, of nieuwvestiging van geitenhouderijen. Daarnaast hebben de VGO resultaten geleid tot discussies tussen de pluimveesector en de overheid over fijnstofemissiereductie (van Dam 2017). In de komende jaren zal het VGO-III onderzoeksprogramma meer inzicht moeten opleveren in de mogelijke oorzaken van de verhoogde incidentie van longontsteking.

#### *Aanleiding voor dit onderzoek*

Tot nu toe is het onderzoek naar veehouderij en de gezondheid van omwonenden (IVG en VGO) uitsluitend in het oosten van Noord-Brabant en het noorden van Limburg uitgevoerd. Het was onbekend of longontsteking ook vaker voorkomt rond geiten- of pluimveehouderijen in andere Nederlandse provincies. Hoewel er geen directe redenen zijn om aan te nemen dat deze bevindingen niet te vertalen zijn naar andere delen van Nederland, zijn er wel regionale verschillen waardoor associaties kunnen afwijken. Het VGO onderzoeksgebied onderscheidt zich van andere landelijke gebieden in Nederland door relatief hoge achtergrondconcentraties fijnstof (onder meer als gevolg van de nabijheid van industriegebieden in België en Duitsland). Daarnaast was er in andere regio's geen uitbraak van Q-koorts met dezelfde omvang als in het eerdere IVG en VGO onderzoeksgebied – ook voor mogelijke andere pathogenen kunnen er tussen regio's verschillen bestaan in aanwezigheid op bedrijven of mate van verspreiding naar de omgeving. Dit was een belangrijke reden om het VGO onderzoek uit te breiden naar een ander gebied met pluimvee- en geitenhouderijen. Als in dit andere gebied vergelijkbare resultaten worden gevonden als in het eerdere VGO onderzoek is het redelijk te veronderstellen dat deze associaties ook gelden voor andere Nederlandse provincies met betreffende veehouderij. Ook kan uitbreiding naar andere gebieden informatie verschaffen over eventuele verschillen tussen regio's en de betekenis hiervan voor veehouderijdichtheid en gemiddelde afstanden van veehouderijen tot woonkernen in relatie tot gezondheidsrisico's.

Als onderdeel van het VGO-III programma is daarom besloten het onderzoek op basis van huisartsengegevens uit te breiden naar een gebied dat delen van de provincies Gelderland, Overijssel en het oosten van Utrecht omvat. Hierbij wordt gebruik gemaakt van gegevens over de periode 2014 tot en met 2017. Dit gebied heeft gemiddeld genomen een lagere achtergrondconcentratie fijnstof dan het gebied van het eerdere VGO onderzoek, en daarnaast sluit de keuze van deze provincies aan op de ook in deze provincies gevoerde maatschappelijke discussie over de gevolgen voor de gezondheid van het wonen in de nabijheid van veehouderij.



## 2. Methoden

### 2.1 Onderzoeksopzet

In dit onderzoek wordt op drie manieren gekeken naar een mogelijk verband tussen de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen en longontsteking:

#### 1. *Vergelijking onderzoeksgebied en controlegebied*

De prevalentie (het voorkomen) van longontsteking in de afzonderlijke jaren 2014 tot en met 2017 wordt vergeleken tussen twee gebieden: het nieuwe onderzoeksgebied in de provincies Gelderland, Overijssel en Utrecht, en een controlegebied bestaande uit landelijke gebieden met geen/zeer weinig intensieve veehouderij, verspreid door heel Nederland.

#### 2. *Meta-analyse woonafstand tot geitenhouderijen in beide onderzoeksgebieden*

Associaties tussen de woonafstand tot geitenhouderijen en het optreden van longontsteking in het nieuwe onderzoeksgebied (Gelderland, Overijssel en Utrecht) en het oorspronkelijke onderzoeksgebied (Noord-Brabant en Limburg) worden met behulp van een meta-analyse vergeleken, waarin resultaten voor de twee onderzoeksgebieden ook worden gecombineerd. Voor deze analyse zijn gegevens van de jaren 2014 tot en met 2016 beschikbaar.

#### 3. *Aanvullende analyses woonafstand tot veehouderijen in het nieuwe onderzoeksgebied*

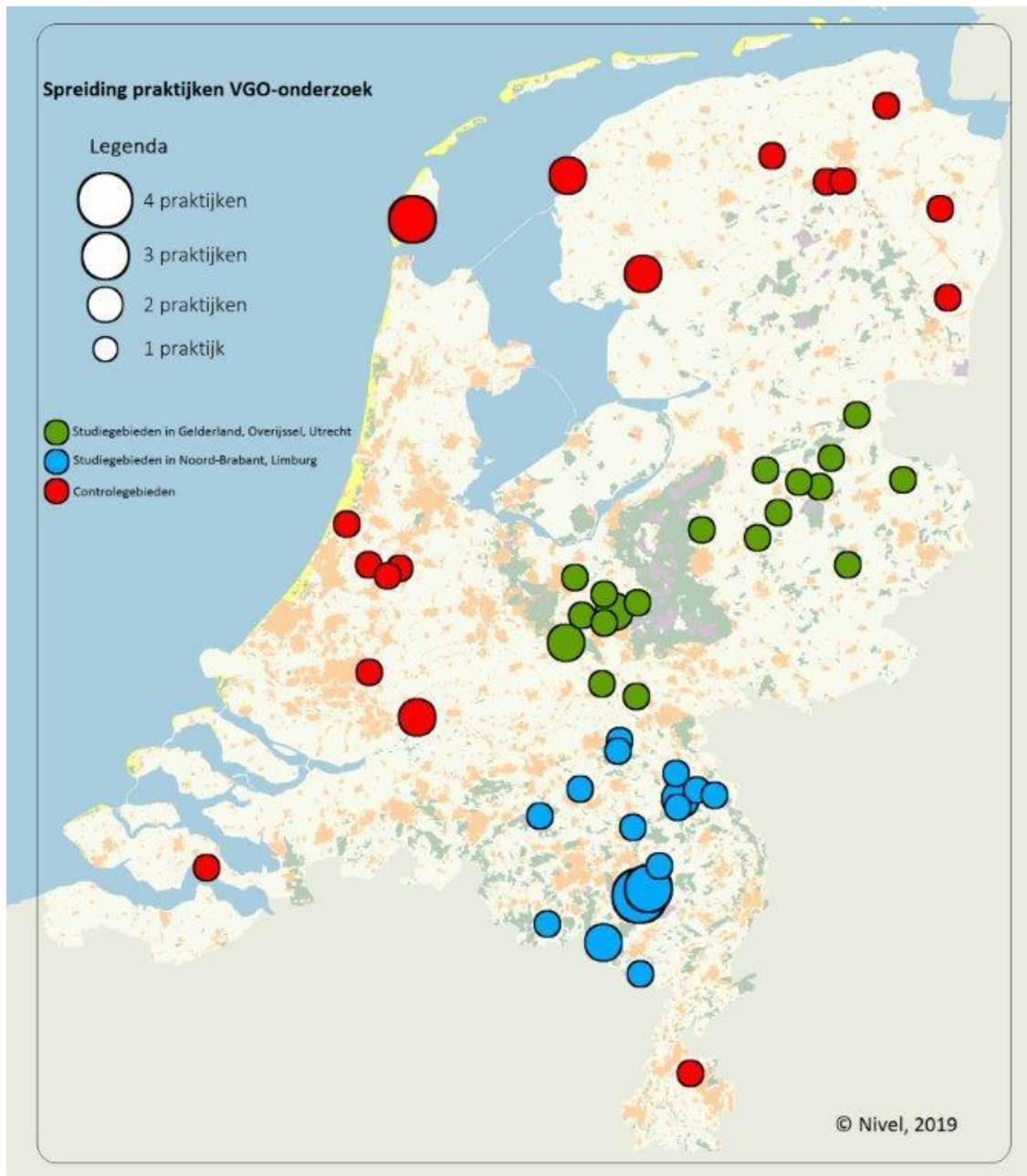
Binnen het nieuwe onderzoeksgebied worden associaties tussen de woonafstand tot veehouderijen en het optreden van longontsteking in 2014 tot en met 2017 aanvullend onderzocht met behulp van verschillende complementaire analysemethoden, waaronder kernel-analyses (zie Statistische analyse, paragraaf 2.5).

### 2.2 Onderzoeksgebied en onderzoeksperiode

Eerdere projecten over de mogelijke effecten op de gezondheid van omwonenden van veehouderijen maakten gebruik van gegevens uit de EPD's van deelnemende huisartspraktijken in het oostelijk deel van de provincie Noord-Brabant en het noordelijk deel van Limburg (IVG: 2007-2009 (Heederik 2011), VGO-I en VGO-II: 2009-2013 (Maassen 2016; Hageraars 2017), VGO-III: 2014-2016 (IJzermans 2018)). In het huidige onderzoek zijn gegevens uit de jaren 2014 tot en met 2017 van huisartspraktijken in Gelderland, Overijssel en Utrecht geïnccludeerd. Als basis gelden praktijken die al langer deelnemen aan Nivel Zorgregistraties eerste lijn (NZR). Daarnaast werden nieuwe (niet-NZR) huisartspraktijken geworven uit dorpen of steden met minder dan 30.000 inwoners. De kwaliteit van registreren van deze praktijken is beoordeeld voordat zij werden meegenomen in het onderzoek.

Uit het door het Nivel beheerde NZR bestand is een referentiebestand opgebouwd over de jaren 2014-2017 van huisartspraktijken in plattelandsgemeenten waar minder intensieve veehouderij is (zie ook IVG en VGO: het controlegebied)(Hooiveld 2016). Figuur 1 laat de ligging in Nederland zien van het controlegebied en beide onderzoeksgebieden.

In dit project is zorgvuldig omgegaan met de privacy van de patiënten en is aan de wettelijke eisen voldaan. De verschillende gegevensbestanden zijn door een 'Trusted Third Party' (TTP) gekoppeld en de gegevens zijn gepseudonimiseerd voordat ze naar de onderzoekers zijn verzonden.



**Figuur 1.** Ligging van deelnemende praktijken in de onderzoeks- en controlegebieden voor de periode 2014-2017

## 2.3 Gegevens uit elektronische patiëntendossiers

Alle gegevens uit de EPD's zijn verkregen via routinematige extractie bij praktijken die deelnemen aan NZR of door een eenmalige specifieke extractie voor niet-NZR deelnemers. In de EPD's wordt per contact bijgehouden met welke symptomen of probleem een patiënt de huisarts bezocht, wat de huisarts deed (anamnese, lichamelijk onderzoek), welke diagnose de huisarts waarschijnlijk achtte, en de therapie (bijvoorbeeld een voorschrift voor medicijnen). Alle huisartsen maken gebruik van een huisartsinformatiesysteem (HIS), waarin zij per contact geautomatiseerd codes aanmaken voor deze vier elementen, of minstens voor het derde element, de diagnose. Hoewel er verschillende HISsen zijn, wordt er geclassificeerd met één systeem, de International Classification of Primary Care (ICPC) (Lamberts 1987).

Longontsteking (ICPC code R81) wordt geclassificeerd als een acute aandoening en dat betekent dat de episode een 'eindpunt' heeft, na een bepaalde symptoomvrije periode, in het geval van longontsteking van drie maanden. Een onomkeerbare, chronische aandoening als COPD heeft (vanzelfsprekend) geen eindpunt. Normaal gesproken worden contacten met symptomen als hoesten en benauwdheid geregistreerd als onderdeel van een bestaande episode, zoals COPD en mogelijk longontsteking. Voor het VGO onderzoek is een episode constructie ontwikkeld waardoor deze symptomen zichtbaar blijven (IJzermans, 2018). Dat betekent dat de hier gepresenteerde symptomen soms wel en soms niet gerelateerd zijn aan een bestaande episode, zoals COPD of longontsteking.

Om te verkennen of huisartsen in het studiegebied verschillende patiënten met luchtwegproblemen eenduidig beoordelen als het gaat om pneumonie of acute bronchitis is een pilot onderzoek uitgezet onder huisartsen die deelgenomen hebben aan het VGO onderzoek (zie Bijlage I). Bij voldoende informatie werd pneumonie door 29 van de 30 respondenten herkend. Bij minder informatie (bijvoorbeeld over resultaten van auscultatie of over duur van de symptomen) of bij een twijfelachtige uitslag van de C-reactieve proteïne (CRP) waarde in het bloed wordt het moeilijker om het onderscheid te maken met acute bronchitis.

De jaarlijkse prevalentie van herpes zoster (gordelroos; ICPC code S70) is onderzocht als "controlediagnose", aangezien er theoretisch geen associatie verwacht wordt met blootstelling aan veehouderijen.

Voor een aantal analyses worden naast longontsteking ook de mogelijke associaties bestudeerd van andere infecties, symptomen en van (chronische) aandoeningen van de luchtwegen, en ook van aandoeningen uit andere orgaansystemen waarvan in de IVG- en/of VGO-studies een associatie of trend werd gevonden met blootstelling aan veehouderij in de omgeving. Van het medicijngebruik, verkregen via de zgn. Anatomisch Therapeutisch Chemisch (ATC)-codes, werd gekeken naar alle voorgeschreven antibiotica (hoofdgroep J: anti-infectiemiddelen voor systemisch gebruik) inclusief de antibiotica die in de NHG-standaard 'Acuut hoesten' als eerste en tweede keus worden genoemd bij pneumonie: amoxicilline en doxycycline.

## **2.4 Woonafstand tot veehouderijen**

De aanwezigheid van veehouderijen in het onderzoeksgebied is bepaald met behulp van het Bestand Agrarische Bedrijfssituatie (BAB) met gegevens uit 2016. Het BAB is een landelijk dekkend bestand dat gemaakt is door de Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (RVO.nl), team Analyse, Selectie en Beschikbaarstellen. In het bestand zijn alle bij RVO bekende locaties van relaties die agrarisch actief zijn en voorkomen in de landbouwtelling dan wel de gecombineerde opgave (GDI). De locatie van pluimvee, varkens en rundvee is in het BAB op stal- en bedrijfsniveau bekend, andere dieren staan alleen op bedrijfsniveau geregistreerd. Om de analyses vergelijkbaar te houden met eerder onderzoek is ervoor gekozen om alleen gegevens op bedrijfsniveau te gebruiken.

Alle adressen van de patiënten uit het onderzoeksgebied zijn gegeocodeerd, waardoor de coördinaten van iedere woning beschikbaar waren. Deze coördinaten zijn gecombineerd met de locatiegegevens van bedrijven in het BAB om te bepalen wat de afstand is van de woning tot de dichtstbijzijnde geitenhouderij, pluimveehouderij, en bedrijven met andere dieren. Een geitenhouderij is gedefinieerd als een locatie waar minimaal 50 geiten worden gehouden. Voor de regressieanalyses zijn pluimveehouderijen gedefinieerd als locaties met meer dan 250 stuks pluimvee, waarbij, waar mogelijk, onderscheid is gemaakt tussen bedrijven met vleeskuikens en bedrijven met leghennen of ouderdieren.

Naast de aanwezigheid van veehouderij zijn jaargemiddelde concentraties van verkeersgerelateerde luchtverontreiniging op het huisadres bepaald met eerder ontwikkelde en gevalideerde modellen uit het Europese ELAPSE project (de Hoogh 2018). De invloed van NO<sub>2</sub> op de associaties tussen veehouderij in de omgeving en longontsteking is onderzocht als aanvullende analyse (zie 2.5).

In de eerdere VGO onderzoeken in de provincies Noord-Brabant en Limburg werd het zogenaamde Bestand Veehouderij Bedrijven (BVB; verplichte milieuvergunningregistratie door gemeenten met centrale verwerking door de provincie) gebruikt om de woonafstand tot veehouderijen te bepalen. Deze bestanden waren niet, of niet in voldoende actuele vorm, beschikbaar voor de provincies Gelderland, Overijssel en Utrecht. Om te onderzoeken wat de invloed is van het analyseren met een verschillend veehouderijbestand zijn de eerder gerapporteerde analyses voor Noord-Brabant en Limburg over de periode 2014-2016 opnieuw uitgevoerd, nu met de BAB in plaats van BVB gegevens. De resultaten van deze vergelijking zijn ook onderdeel van deze rapportage.

## 2.5 Statistische analyse

### *Vergelijking onderzoeksgebied en controlegebied*

Er worden prevalenties van longontsteking gepresenteerd voor de periode 2014-2017, waarbij de prevalenties van het onderzoeksgebied (Gelderland, Overijssel en Utrecht) zijn vergeleken met die van het controlegebied. Resultaten worden weergegeven voor de hele onderzoekspopulatie en in sommige gevallen voor kleinere groepen, met name ouderen en kinderen. De resultaten zijn daarnaast uitgesplitst voor de drie provincies en voor twee gebieden daarbinnen waarin meerdere huisartspraktijken deelnamen (zeven in de Gelderse Vallei en vijf in Salland). De uitgevoerde (multi-level) analyses zijn gecorrigeerd voor de invloed van individuele kenmerken, zoals leeftijd, geslacht en het aantal dagen dat de patiënt in de praktijk stond ingeschreven. De resultaten worden weergegeven als zogenaamde prevalentie odds ratio's (OR's) met 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI).

### *Meta-analyse woonafstand tot geitenhouderijen in beide onderzoeksgebieden*

Associaties tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 500m, 1000m en 2000m van het woonadres en longontsteking zijn met logistische regressie bepaald voor patiënten in beide onderzoeksgebieden (het nieuwe onderzoeksgebied: Gelderland, Overijssel en Utrecht, en het oorspronkelijke onderzoeksgebied: Noord-Brabant en Limburg). In deze analyses zijn mensen met één of meerdere longontstekingen in 2014-2016 vergeleken met mensen die in deze jaren geen longontsteking hadden. Alle associaties zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, en de aanwezigheid van een pluimveebedrijf binnen 2000 meter. De associaties zijn eerst voor alle afzonderlijke huisartspraktijken geanalyseerd, waarna de resultaten zijn gecombineerd in een *random-effects* meta-analyse. Als het aantal patiënten in een praktijk dat binnen een bepaalde straal (bijv. 500m) van een geitenhouderij woont te klein is, is het niet mogelijk om een praktijk-specifieke associatie te berekenen. In dat geval wordt deze praktijk uitgesloten van de meta-analyse voor die specifieke afstand (het aantal praktijken is bij de meta-analyse van 500m dus kleiner dan voor 2000m). In de meta-analyse is een gecombineerde effectschatting bepaald van a) alle praktijken in het nieuwe gebied b) alle praktijken in het oorspronkelijke VGO gebied en c) alle praktijken in beide onderzoeksgebieden samen. De resultaten van individuele praktijken zullen altijd een zekere mate van variatie (onnauwkeurigheid) door toeval laten zien, maar een meta-analyse maakt transparant of de variatie in de resultaten tussen praktijken (of tussen de twee onderzoeksgebieden), groter is dan door toeval is te verwachten. Het percentage variatie in de meta-analyse effectschatting dat toe te schrijven is aan werkelijke verschillen (heterogeniteit) in associaties tussen praktijken of onderzoeksgebieden wordt uitgedrukt met de statistische maat 'I<sup>2</sup>'. Afkappunten om I<sup>2</sup> te interpreteren zijn ruwweg: 0%-40%: mogelijk geen heterogeniteit van belang, 30%-60%: kan

wijzen op matige heterogeniteit, 50%-90%: kan wijzen op substantiële heterogeniteit, 75%-100%: aanzienlijke heterogeniteit (Higgins 2011).

#### *Aanvullende analyses woonafstand tot veehouderijen in het nieuwe onderzoeksgebied*

In het nieuwe onderzoeksgebied zijn associaties tussen de woonafstand tot geitenhouderijen, pluimveehouderijen, en andere veehouderijen en longontsteking met aanvullende analysemethoden bepaald. In deze analyses zijn mensen met één of meerdere longontstekingen in 2014-2017 vergeleken met mensen die in deze jaren geen longontsteking hadden. Naast deze vierjaars-prevalentie zijn ook de vier afzonderlijke jaren geanalyseerd.

De hier gebruikte methoden zijn:

1) Kernel-analyse. In de resultaten van een kernel-analyse wordt een gevonden verband uitgedrukt door middel van de gemiddelde risicoverhoging op het betreffende gezondheidsprobleem berekend voor bewoners met één veehouderij van een gegeven type binnen een gegeven reikwijdte (tot 5 km) van de woning, in vergelijking met bewoners met geen enkele veehouderij van dat type binnen diezelfde reikwijdte. Voor elke extra veehouderij binnen de reikwijdte van de woning neemt het risico verder toe. Daarnaast wordt met de kernel-analyse ook het populatie-attributief risico (PAR) berekend, d.w.z. welk percentage gevallen met het gezondheidsprobleem voorkomen zou worden als niemand in de nabijheid van de betreffende categorie bedrijven zou wonen, als wordt aangenomen dat het een oorzakelijk verband betreft. Voor de technische details van de kernel-analyses wordt verwezen naar Bijlage 1 bij het VGO-II rapport 'aanvullende studies' (Hagenaars 2017).

2) Splines. Waar regressieanalyse aangeeft of en in welke mate longontsteking vaker of minder vaak voorkomt in relatie tot de woonafstand tot een veehouderij, zijn met 'generalized additive modeling (GAM)' splines gecreëerd die meer inzicht kunnen geven in de vorm van het verband. Hierbij kan worden bekeken of de sterkte en de richting van associaties met longontsteking anders zijn voor mensen die dichtbij een geitenhouderij wonen ten opzichte van mensen die verder weg wonen. De associaties zijn daarnaast voor volwassenen en kinderen (18 jaar of jonger in 2017) apart geanalyseerd.

3) Additionele correcties. De invloed van additionele correcties op de resultaten is onderzocht met meta-analyses (zoals hierboven beschreven). Correctie voor andere diersoorten dan geiten en pluimvee, correctie voor NO<sub>2</sub> als marker voor verkeersgerelateerde luchtverontreiniging, en correctie voor leeftijd\*leeftijd vanwege het niet-lineaire verband tussen leeftijd en longontsteking is onderzocht.

De statistische analyses zijn uitgevoerd met de programma's STATA, versie 12.1 (Statacorp LP, College Station, Texas, USA, 2018), R, versie 3.4.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), SAS, versie 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA, 2016). De kernel-analyse is geprogrammeerd in Wolfram Mathematica v.10.4 en uitgevoerd in v11.3 (Wolfram Research, Inc., Mathematica, Version 11.3, Champaign, IL, 2018). De programmeercode van de kernel-analyse is eerder gepubliceerd als supplement (S1 File, Kalkowska 2018).

#### *Powerberekening*

De omvang van de onderzoekspopulatie in Gelderland, Overijssel en Utrecht is kleiner dan in het oorspronkelijke onderzoeksgebied in Noord-Brabant en Limburg. De kans (oftewel de 'statistische power') dat er met deze steekproef een statistisch significante ( $p < 0,05$ ) associatie wordt gevonden, is afhankelijk van de omvang van het 'werkelijke' effect, het aantal pneumoniepatiënten in de populatie, en het percentage mensen dat op korte afstand van een geitenhouderij woont. Om een indruk te krijgen van het onderscheidend vermogen van deze studie in de nieuwe regio's is een zogenaamde 'poweranalyse' uitgevoerd. In de huidige onderzoekspopulatie kan een OR van 1,7 met voldoende 'power' worden aangetoond (>80%, voor buffers vanaf 500m en bij een vierjaars-

prevalentie van 4%). Door multi-level correcties of het uitsluiten van praktijken in de meta-analyse kan de power in de praktijk echter lager uitvallen. Als gevolg hiervan zijn eventuele vals-negatieve resultaten waarschijnlijker. Omdat op basis van eerder onderzoek ORs tussen de 1,2 en 2,0 worden verwacht, zijn de analyses vooral gericht op de meta-analyse van de woonafstand tot geitenhouderijen in beide onderzoeksgebieden, en wordt er bekeken of resultaten in Gelderland, Overijssel, Utrecht afwijken in een heterogeniteitsanalyse.

## 3. Resultaten

### 3.1 Onderzoekspopulatie

Het uiteindelijke bestand voor analyse is afkomstig uit 21 praktijken (20 in 2014) in het onderzoeksgebied (Gelderland, Overijssel en Utrecht) met per jaar gemiddeld 68.000 patiënten en 22 controlepraktijken (21 in 2016 en 18 in 2017) met circa 66.000 patiënten (tabel 1). De twee groepen zijn goed vergelijkbaar naar leeftijd en geslacht, hoewel er in het onderzoeksgebied relatief meer kinderen zijn dan in het controlegebied (zie gegevens voor de jaren 2014 en 2017 onder tabel 1). Met de in tabel 1 genoemde getallen wordt de ecologische (gebieds-)vergelijking uitgevoerd. De landelijke prevalentie van pneumonie, inclusief inwoners van steden met meer dan 30.000 inwoners, is in 2017 16,3/1000 per jaar (NIVEL 2017).

**Tabel 1.** Overzicht van het aantal patiënten en huisartspraktijken in het onderzoeks- en controlegebied per jaar.

| Jaar | Aantal patiënten in het onderzoeksgebied (n praktijken) | Prevalentie (%) pneumonie | Aantal patiënten in het controlegebied (n praktijken) | Prevalentie (%) pneumonie |
|------|---------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|
| 2014 | 58.291 (20)                                             | 1,61                      | 72.469 (22)                                           | 1,27                      |
| 2015 | 68.698 (21)                                             | 1,81                      | 71.908 (22)                                           | 1,43                      |
| 2016 | 71.396 (21)                                             | 1,64                      | 69.806 (21)                                           | 1,37                      |
| 2017 | 74.093 (21)                                             | 1,92                      | 50.139 (18)                                           | 1,41                      |

**Onderzoeksgebied (2014; 2017):** Percentage vrouwen: 49.8%; 49.8%. Gemiddelde leeftijd: 41.3 (SD 23.9); 41.3 (SD 24.2). Percentage kinderen (0-14jaar): 18.3%; 18.5%. Percentage ouderen (65+): 19.8%; 20.4%.

**Controlegebied (2014; 2017):** Percentage vrouwen: 49.7%; 49.4%. Gemiddelde leeftijd: 41.9 (SD 23.5); 42.0 (SD 23.5). Percentage kinderen (0-14 jaar): 16.6%; 15.9%. Percentage ouderen (65+): 19.8%; 20.0%.

Bij de analyses naar woonafstand wordt uitsluitend de populatie in het onderzoeksgebied gebruikt, en worden (iets) minder patiënten meegenomen, mede afhankelijk van keuzes (met/zonder kinderen) en van de beschikbaarheid van adresgegevens. In tabel 2 staan demografische kenmerken van de onderzoekspopulatie in Gelderland, Overijssel en Utrecht. Kenmerken van de eerdere onderzoekspopulatie in Noord-Brabant en Limburg staan in tabel S1 in de Bijlage.

Het gegevensbestand voor deze afstandsanalyses bevatte patiënten van (eveneens) 21 huisartspraktijken. Net als in eerder VGO onderzoek wordt er alleen gekeken naar blootstelling aan veehouderijbedrijven in de omgeving, en niet naar beroepsmatige blootstelling. Om deze reden zijn 2.905 personen uitgesloten die op een veehouderij wonen. Na uitsluiting van 9 patiënten met meer dan één woonadres, bleven 65.251 personen over in de analyse: 50.696 volwassenen (ouder dan 18 jaar in 2016) en 14.555 kinderen. Van deze mensen kregen 2.591 een diagnose longontsteking in de periode 2014-2017 (vierjaars-prevalentie 4,0%; 4,2% bij volwassenen en 3,1% bij kinderen).

**Tabel 2.** Demografische kenmerken van de onderzoekspopulatie in Gelderland, Overijssel en Utrecht.

| <b>Kenmerk</b>                                           | <b>Aantal</b>       | <b>%</b> |
|----------------------------------------------------------|---------------------|----------|
| Totale populatie                                         | 65.251              | 100      |
| Populatie in 2014                                        | 50.577              | 78       |
| Populatie in 2015                                        | 59.377              | 91       |
| Populatie in 2016                                        | 61.577              | 94       |
| Populatie in 2017                                        | 64.041              | 98       |
| Geboren tussen 2014 en 2017                              | 2.287               | 3,5      |
| Geboren tussen 2014 en 2016                              | 1.913               | 2,9      |
| Mannen                                                   | 32.696              | 50,1     |
| Leeftijdscategorie*                                      |                     |          |
| <=19                                                     | 14.555              | 22,3     |
| 19< = < 37                                               | 13.100              | 20,1     |
| 37< = < 52                                               | 11.945              | 18,3     |
| 52< = < 66                                               | 12.679              | 19,4     |
| 66< = < 106                                              | 12.972              | 19,9     |
| Stedelijkheid                                            |                     |          |
| 1 (meest stedelijk)                                      | 450                 | 0,7      |
| 2                                                        | 4.202               | 6,4      |
| 3                                                        | 4.028               | 6,2      |
| 4                                                        | 29.289              | 44,9     |
| 5 (minst stedelijk)                                      | 27.282              | 41,8     |
| Ten minste vier jaar ingeschreven bij huisarts           | 38.524              | 59,0     |
| Patiënt in Gelderland                                    | 31.777              | 48,7     |
| Patiënt in Overijssel                                    | 29.427              | 45,1     |
| Patiënt in Utrecht                                       | 4.047               | 6,2      |
|                                                          |                     |          |
| Leeftijd (gem, std)*                                     | 42,11 (24,03)       |          |
| Geboortejaar (range)                                     | 1911-2017           |          |
| Percentage met laag inkomen (n=64.670, gem, std; range)) | 40,67 (4,19; 17-69) |          |

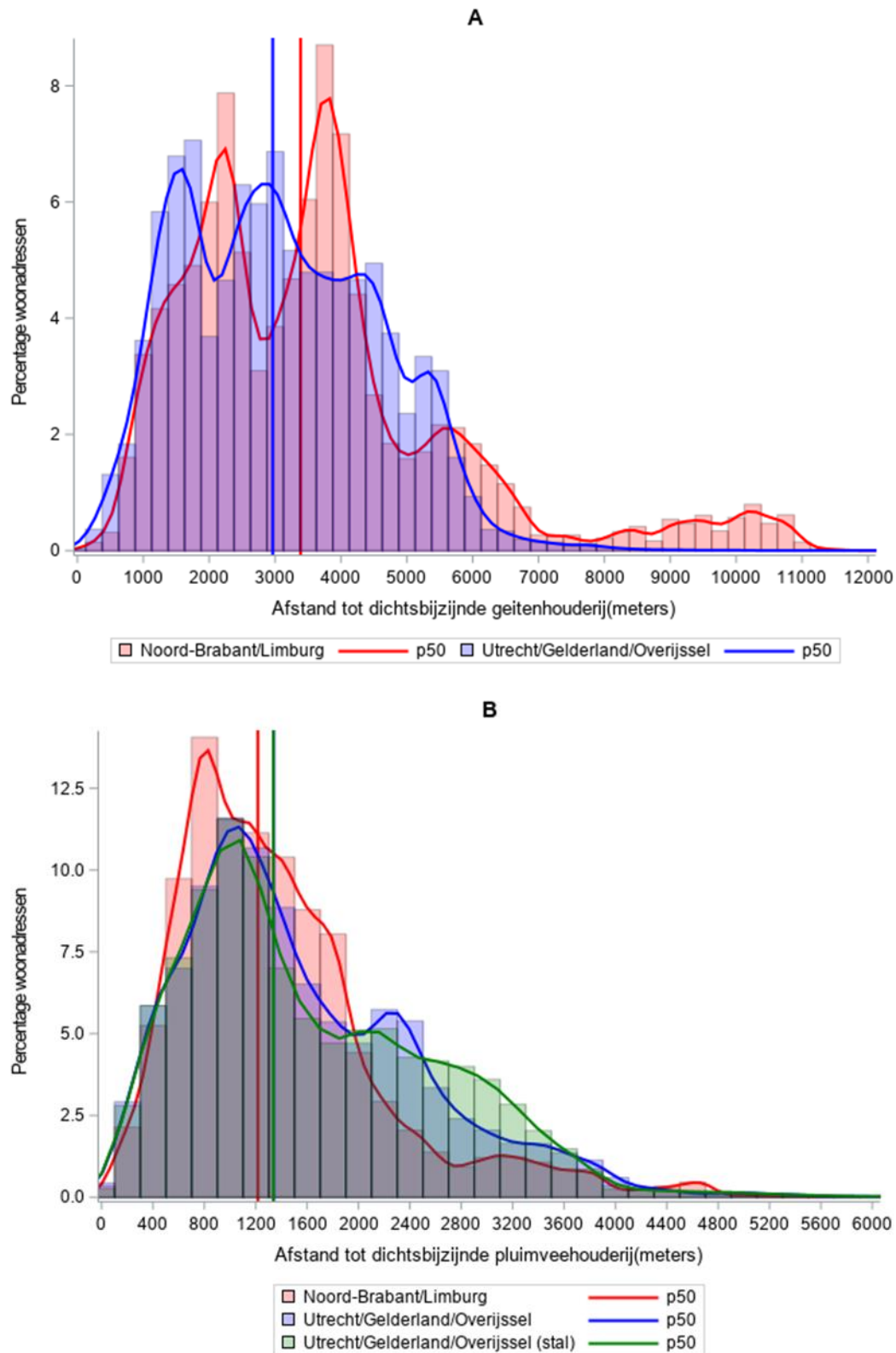
\* Leeftijd in 2017

Tabel 3 laat de woonafstand zien tot dichtstbijzijnde geitenhouderijen en pluimveehouderijen in het onderzoeksgebied, zowel in Gelderland, Overijssel en Utrecht als in Noord-Brabant en Limburg (op basis van de BAB gegevens). De distributie van afstanden is ook weergegeven in figuur 2. De distributie van afstanden tot geitenhouderijen en pluimveehouderijen is redelijk vergelijkbaar tussen de twee gebieden. Tabel S2 laat de verdeling van de afstanden tot andere veehouderijen in het onderzoeksgebied zien.

**Tabel 3.** Aantal en percentage personen in de onderzoekspopulatie met aanwezigheid van minimaal één geitenhouderij of pluimveebedrijf binnen een bepaalde straal rondom de woning.

|                         | <b>Utrecht, Gelderland, en Overijssel<br/>(n=65.251)</b> |          | <b>Noord-Brabant en Limburg<br/>(n=90.169)</b> |          |
|-------------------------|----------------------------------------------------------|----------|------------------------------------------------|----------|
|                         | <b>Aantal</b>                                            | <b>%</b> | <b>Aantal</b>                                  | <b>%</b> |
| Geitenhouderij          |                                                          |          |                                                |          |
| >2000m                  | 46.356                                                   | 71,0     | 70.615                                         | 78,3     |
| 1000-2000m              | 15.575                                                   | 23,9     | 16.250                                         | 18,0     |
| 500-1000m               | 2.796                                                    | 4,3      | 3.041                                          | 3,4      |
| <500m                   | 524                                                      | 0,8      | 277                                            | 0,3      |
| Pluimveehouderij (alle) |                                                          |          |                                                |          |
| >2000m                  | 18.537                                                   | 28,4     | 14.485                                         | 16,1     |
| 1000-2000m              | 26.138                                                   | 40,1     | 41.970                                         | 46,5     |
| 500-1000m               | 14.560                                                   | 22,3     | 26.752                                         | 29,7     |
| <500m                   | 6.016                                                    | 9,2      | 6.976                                          | 7,7      |
| Leghennen/ouderdieren   |                                                          |          |                                                |          |
| >2000m                  | 30.408                                                   | 46,6     | 41.680                                         | 46,2     |
| 1000-2000m              | 18.110                                                   | 27,8     | 26.544                                         | 29,4     |
| 500-1000m               | 11.439                                                   | 17,5     | 17.248                                         | 19,1     |
| <500m                   | 5.294                                                    | 8,1      | 4.711                                          | 5,2      |
| Vleeskuikens            |                                                          |          |                                                |          |
| >2000m                  | 50.849                                                   | 77,9     | 40.083                                         | 44,4     |
| 1000-2000m              | 10.640                                                   | 16,3     | 35.818                                         | 39,7     |
| 500-1000m               | 2.650                                                    | 4,1      | 11.596                                         | 12,9     |
| <500m                   | 1.112                                                    | 1,7      | 2.686                                          | 3,0      |





**Figuur 2.** Distributie van woonafstand tot dichtstbijzijnde geitenhouderij (A) en pluimveehouderij (B) in de onderzoeksgebieden Gelderland, Overijssel en Utrecht en Noord-Brabant en Limburg. Gegevens uit het BAB (2016). De P50 lijn geeft de afstand aan waarop de populatie in twee gelijke delen wordt gesplitst.

## 3.2 Vergelijking onderzoeksgebied en controlegebied

In tabel 4 zijn voor vier achtereenvolgende jaren de verschillen weergegeven tussen prevalenties van longontsteking in het onderzoeksgebied en in het controlegebied. In het onderzoeksgebied wordt in alle jaren ongeveer 40% (odds ratio's van 1,38 tot 1,44) meer longontsteking gediagnosticeerd (in 2014 en 2017  $p < 0,05$ ; in 2015 en 2016  $p < 0,10$ ). Uitgesplitst naar leeftijd lijkt het verschil met het controlegebied iets groter voor kinderen (voor 'bronchopneumonie').

**Tabel 4.** Verschillen (OR, 95% BI) per jaar (periode 2014 – 2017) in prevalentie pneumonie tussen onderzoeksgebied en controlegebied.

|                                           | 2014             | 2015             | 2016             | 2017             |
|-------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Aandoening</b>                         |                  |                  |                  |                  |
| <b>Pneumonie<sup>1</sup></b>              | 1,41 (1,02–1,95) | 1,44 (0,99–2,09) | 1,38 (0,98–1,95) | 1,40 (1,01–1,93) |
| <b>Pneumonie bij kinderen<sup>2</sup></b> | 1,45 (0,94–2,22) | 1,80 (1,03–3,15) | 1,78 (1,02–3,10) | 1,96 (1,17–3,30) |
| <b>Pneumonie bij ouderen<sup>3</sup></b>  | 1,47 (1,03–2,10) | 1,37 (0,95–1,96) | 1,45 (1,03–2,05) | 1,36 (0,99–1,86) |

<sup>1</sup>Totale steekproef, <sup>2</sup>0–14 jaar, <sup>3</sup>≥65 jaar.

Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, registratieduur.

De bij luchtweginfecties behorende symptomen benauwdheid, hoesten en piepende ademhaling worden eveneens vaker gezien in het onderzoeksgebied, waarvan in twee jaren statistisch significant (tabel S3 in de bijlage). Chronische aandoeningen van de luchtwegen zoals astma en COPD worden even vaak gezien in het onderzoeksgebied als in het controlegebied. Bronchiëctasieën komen vaker voor in het onderzoeksgebied, zoals ook het geval was in Noord-Brabant en Limburg (IJzermans 2018).

In de tabellen S4–S8 (zie bijlage) zijn de resultaten van tabel 4 en tabel S3 uitgesplitst voor de drie provincies en voor de Gelderse Vallei en Salland. In Gelderland en Utrecht registreren huisartsen vaker de symptomen hoesten, benauwdheid en piepende ademhaling (voor alle jaren significant). Hooikoorts wordt met name in Overijssel vaker gediagnosticeerd (alleen significant in 2017), terwijl hooikoorts in Noord-Brabant en Limburg minder vaak voorkwam in de nabijheid van veehouderijen (Borlée 2015). Pneumonie komt in alle jaren vaker voor, maar door de kleinere aantallen meestal niet significant.

Voor de "controlediagnose" herpes zoster zijn geen significante verschillen geobserveerd tussen het onderzoeksgebied en het controlegebied (2014: OR 1,05; 95%BI 0,90–1,22 / 2015: OR 0,93; 95%BI 0,78–1,12 / 2016: OR 0,97; 95%BI 0,80–1,17 / 2017: OR 1,12; 95%BI 0,92–1,36).

## 3.3 Meta-analyse woonafstand tot geitenhouderijen in beide onderzoeksgebieden

Figuur 3 laat de meta-analyse zien van de associaties tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van a) 500m, b) 1000m en c) 2000m van het woonadres en longontsteking in 2014–2016. De twee praktijken in de provincie Utrecht konden alleen meegenomen worden in de meta-analyse voor 2000m vanwege het te geringe aantal patiënten dat op minder dan 1000m van een geitenhouderij woont.

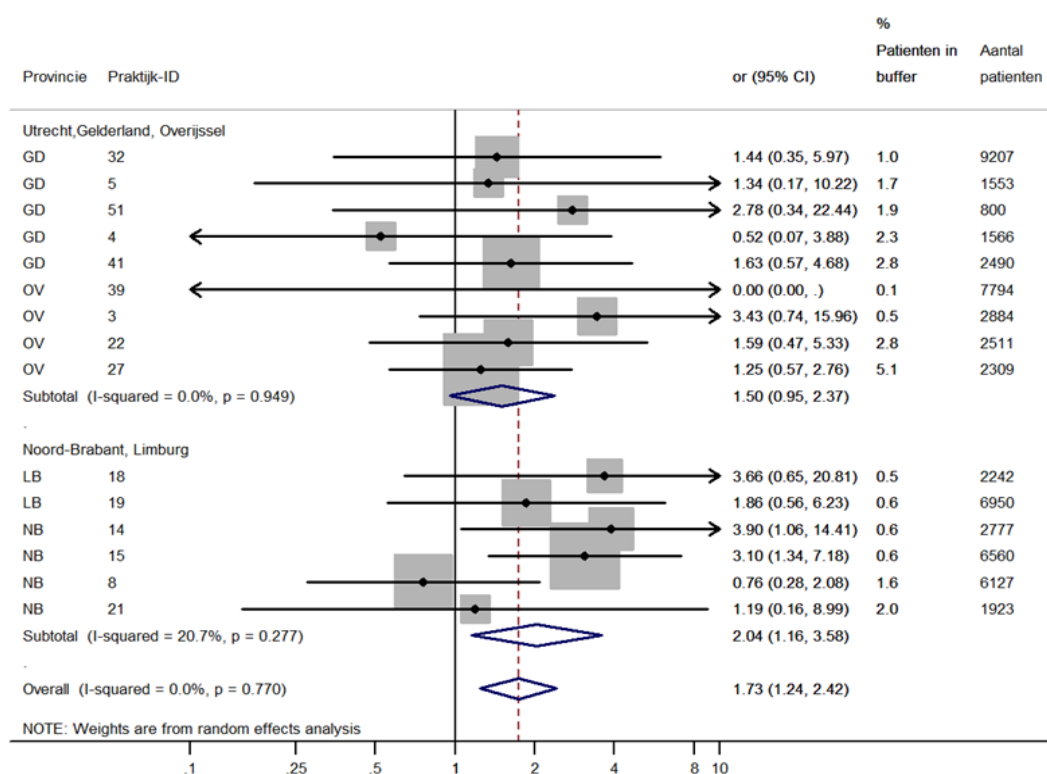
Bij 12 van de 14 huisartsenpraktijken in de meta-analyse voor 500m (Figuur 3a) is een positieve associatie te zien (OR groter dan 1). De gecombineerde effectschatting voor alle geïncludeerde praktijken is statistisch significant (OR 1,73; 95%BI 1,24–2,42), waarbij het gecombineerde effect in Gelderland en Overijssel (OR 1,50; 95%BI 0,95–2,37) iets zwakker lijkt dan in Noord-Brabant en Limburg (OR 2,04; 95%BI 1,16–3,58). Er is echter geen significante heterogeniteit voor de afzonderlijke effectschattingen van de huisartsenpraktijken in het nieuwe ( $I^2=0\%$ ) en

oorspronkelijke onderzoeksgebied ( $I^2=21\%$ ), en ook niet voor de twee onderzoeksgebieden samen ( $I^2=0\%$ ). De verschillen in de OR's tussen praktijken en onderzoeksgebieden zijn dus niet groter dan door toeval is te verwachten.

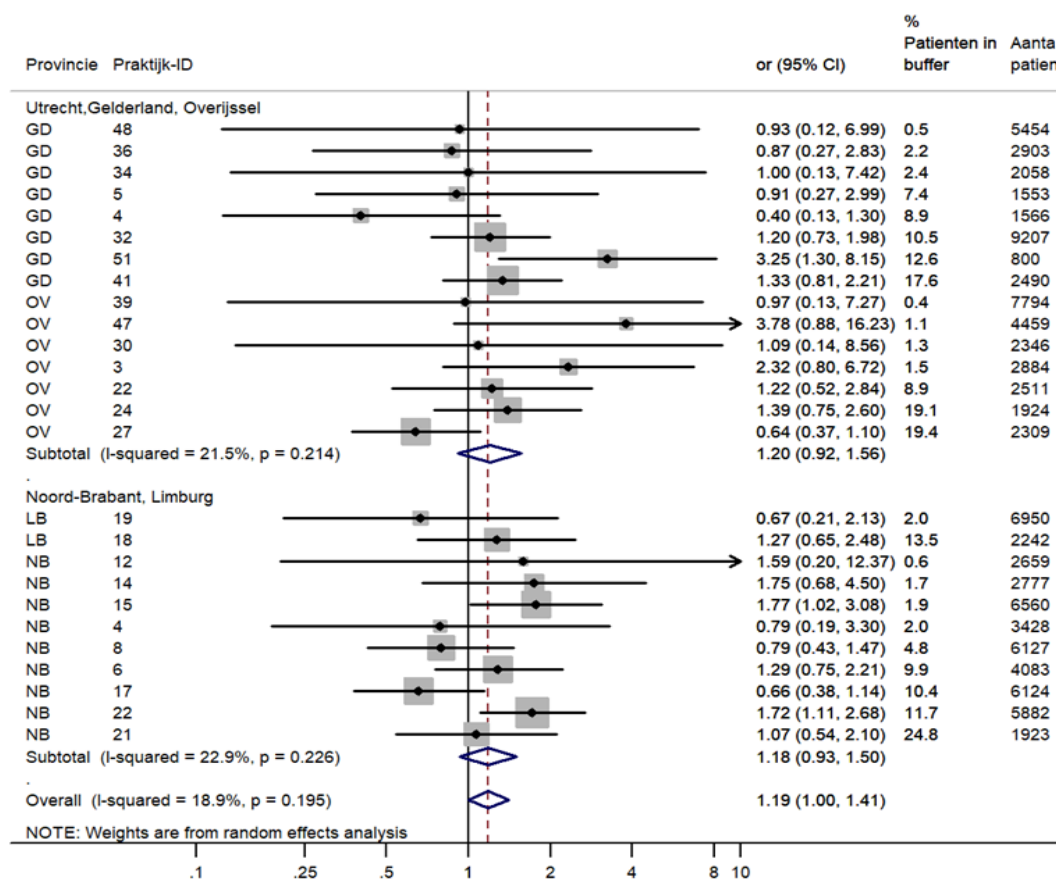
In de meta-analyse voor 1000m (Figuur 3b) is bij 15 van de 26 huisartsenpraktijken een positieve associatie te zien. De gecombineerde effecten in Gelderland en Overijssel (OR 1,20; 95%BI 0,92-1,56) en in Noord-Brabant en Limburg (OR 1,18; 95%BI 0,93-1,50) zijn vrijwel gelijk aan de gecombineerde effectschatting voor alle geïnccludeerde praktijken (OR 1,19; 95%BI 1,00-1,41;  $p=0,06$ ). De afzonderlijke effectschattingen laten geen significante heterogeniteit zien.

De meta-analyse voor 2000m (Figuur 3c) laat voor evenveel huisartsenpraktijken een positieve als een negatieve associatie te zien. De gecombineerde effecten in Gelderland, Overijssel en Utrecht (OR 0,91; 95%BI 0,78-1,07), in Noord-Brabant en Limburg (OR 0,99; 95%BI 0,87-1,13), en de gecombineerde effectschatting voor alle geïnccludeerde praktijken (OR 0,97; 95%BI 0,88-1,07) laten geen effect van geitenhouderij in een buffer van 2000m zien, en er is geen significante heterogeniteit.

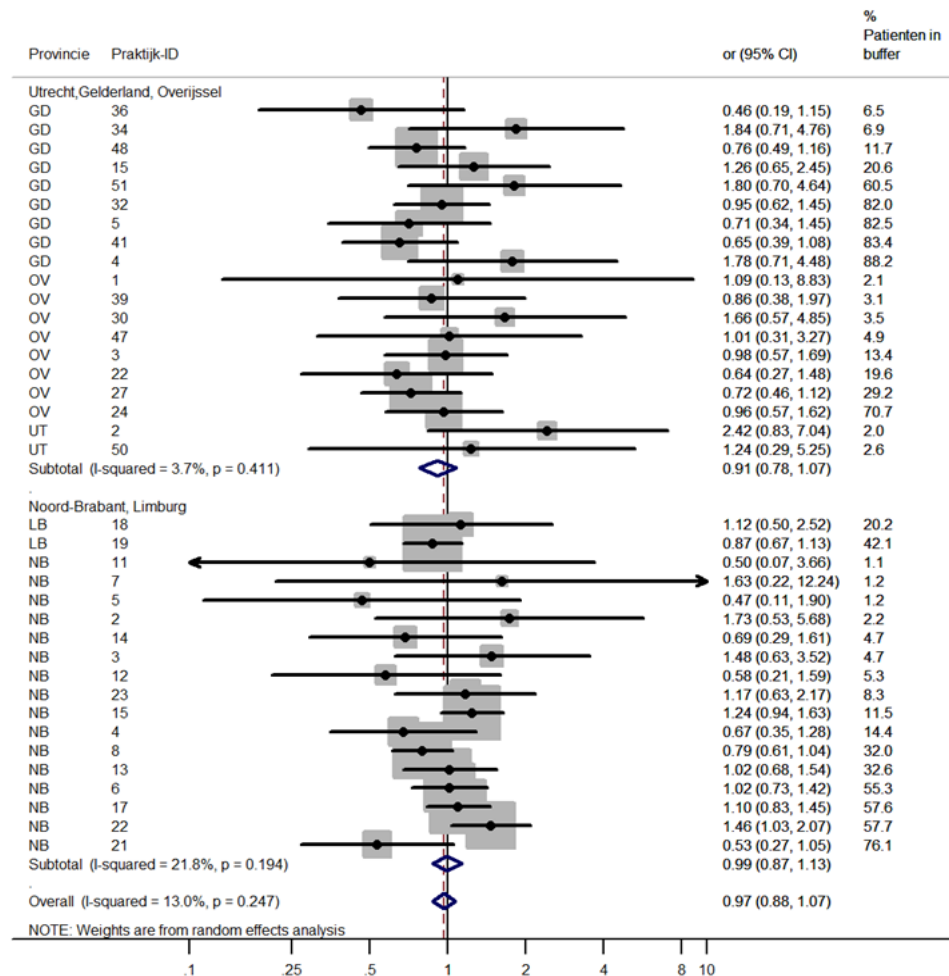
**A)**



B)



c)



**Figuur 3.** Meta-analyse van de logistische regressie voor individuele huisartspraktijken in Gelderland, Overijssel en Utrecht en huisartsenpraktijken in Noord-Brabant en Limburg. De associaties zijn weergegeven tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van a) 500m, b) 1000m en c) 2000m van het woonadres en longontsteking in 2014-2016 (OR (95% BI)) voor de gehele onderzoekspopulatie, gecorrigeerd voor een pluimveebedrijf binnen 2000 meter, leeftijd en geslacht. Voor andere veehouderijen zijn de meta-analyse resultaten te vinden in de Bijlage (Tabel S9).

De ruit geeft het 95%BI weer van de gecombineerde effectschattingen. De grootte van het vierkant van de individuele effectschatting geeft aan in welke mate deze bijdraagt aan het gecombineerde effect en is afhankelijk van de nauwkeurigheid van de schatting. De huisartspraktijken zijn gesorteerd per provincie, en naar het gemiddelde percentage patiënten met een geitenbedrijf aanwezig binnen de onderzochte buffer van hun woonadres.

### 3.4 Aanvullende analyses woonafstand tot veehouderijen in het nieuwe onderzoeksgebied

#### Kernel-analyse

In lijn met de meta-analyses wordt ook in de kernel-analyses in Gelderland, Overijssel en Utrecht een risicoverhoging van pneumonie rondom geitenhouderijen gezien. De bevinding is statistisch minder sterk dan de eerdere bevindingen in Noord-Brabant en Limburg, want in één van de vier jaren (2015) wordt in Utrecht, Gelderland en Overijssel geen significante risicoverhoging gevonden. Een significante verhoging wordt wel gevonden voor de jaren 2014, 2016 en 2017, met als reikwijdte respectievelijk 2 km, 1 km, en 1.5 km. Onder bewoners bij wie rondom de woning één geitenhouderij ligt, treden 1.9% tot 36.1% meer gevallen van longontsteking op. Het percentage vermijdbare gevallen van longontsteking in de populatie (PAR) varieert in deze jaren tussen 0.6 en 2.6. In Gelderland, Overijssel en Utrecht wordt geen significante risicoverhoging gevonden in relatie tot woonafstand tot pluimveehouderijen.

Tabel 5 toont de belangrijkste resultaten van de kernel-analyses. Hierin zijn als referentie ook de eerdere resultaten voor Noord-Brabant en Limburg opgenomen (IJzermans 2018). Deze verbanden tussen het optreden van longontsteking en de nabijheid van de veehouderijen zijn gecorrigeerd voor eventuele verbanden met nabijheid van andere veehouderijtypen. In Gelderland, Overijssel en Utrecht betrof dit risicoverhogingen rondom schapenhouderijen (2014-2017), varkenshouderijen (2014 en 2017) en nertsenhouderijen (2015 en 2016). Omdat de associaties tussen longontsteking en nabijheid tot varkens- en/of nertsenhouderijen ontbreken voor meerdere jaren uit de periode 2014-2017 worden ze hier niet als consistente risicoverhoging beschouwd. Voor schapenhouderijen is dit in deze analyse wel het geval, omdat een risicoverhoging wordt gevonden voor ieder van de vier jaren.

**Tabel 5.** Resultaten voor een mogelijk verband tussen het voorkomen van longontsteking en de nabijheid van geitenhouderijen en schapenhouderijen voor de jaren 2014-2017, gebruikmakend van multivariate kernel-analyses. De resultaten voor Noord-Brabant en Limburg zijn uit IJzermans 2018 en maakten gebruik van de provinciale BVB bestanden (zie paragraaf 2.4).

| Jaar                                                         | 2014 | 2015   | 2016 | 2017 |
|--------------------------------------------------------------|------|--------|------|------|
| <b>Geiten; Gelderland, Overijssel en Utrecht</b>             |      |        |      |      |
| Reikwijdte in km                                             | 2    | n.v.t. | 1    | 1.5  |
| Risicoverhoging (%)                                          | 1.9  | n.v.t. | 36.1 | 12.4 |
| PAR (%)                                                      | 0.6  | n.v.t. | 2.6  | 2.6  |
| <b>Geiten; Noord-Brabant en Limburg (zie IJzermans 2018)</b> |      |        |      |      |
| Reikwijdte in km                                             | 2    | 2      | 2    | -    |
| Risicoverhoging (%)                                          | 31.9 | 23.6   | 25.4 | -    |
| PAR (%)                                                      | 7.8  | 6.0    | 7.2  | -    |
| <b>Schapen; Gelderland, Overijssel en Utrecht</b>            |      |        |      |      |
| Reikwijdte in km                                             | 1.5  | 1.5    | 1.5  | 1.5  |
| Risicoverhoging (%)                                          | 5.3  | 14.1   | 13.3 | 9.0  |
| PAR (%)                                                      | 11.7 | 35.8   | 33.8 | 31.7 |

Geen significante risicoverhoging in 2015 (Gelderland, Overijssel en Utrecht). Gegevens 2017 nog niet beschikbaar voor Noord-Brabant en Limburg.

Als gevoeligheidsanalyse voor het type veehouderijgegevens zijn voor de jaren 2014-2016 de kernel-analyses voor Noord-Brabant en Limburg herhaald met gebruik van BAB in plaats van BVB gegevens. Daarbij werden rondom schapenhouderijen vergelijkbare (niet-consistente) resultaten verkregen als met BVB gegevens. Op grond hiervan is er geen aanwijzing dat de verschillen tussen

de bevindingen voor schapenhouderijen in de kernel-analyses in Gelderland, Overijssel en Utrecht, en die in Noord-Brabant en Limburg sterk bepaald worden door gebruik van BAB in plaats van BVB in de analyses in Gelderland, Overijssel en Utrecht.

Voor de controle-aandoening herpes zoster (gordelroos) werd in Gelderland, Overijssel en Utrecht rondom veehouderij geen verhoogd risico gevonden, voor geen enkel veehouderijtype en voor geen enkel jaar.

#### *Spline plots*

Figuur S1 in de bijlage laat de associatie zien tussen de woonafstand tot de dichtstbijzijnde geitenhouderij en het hebben van een longontsteking in 2014-2017 weergegeven met een spline voor alle leeftijden in Gelderland, Overijssel en Utrecht. Met een spline plot kan gekeken worden naar niet-lineaire effecten. Dit model laat op basis van de AIC zien dat het niet-lineaire model de associatie beter weergeeft dan het lineaire model. De p-waarde van de spline is  $<0,001$ , terwijl een lineair model een p-waarde van 0,06 laat zien. De spline plot laat tot circa 4000m een verhoogde prevalentie zien van 3-4%, waarna deze daalt naar een prevalentie van 1-2%. De niet-lineaire vorm van de spline is vergelijkbaar voor volwassenen en kinderen (Figuur S2).

Figuur S3 laat zien dat er geen associatie wordt gevonden tussen de afstand tot een geitenhouderij en de controlediagnose herpes zoster.

#### *Additionele correcties*

De invloed van aanvullende correcties op de resultaten is onderzocht met meta-analyses (zoals hierboven beschreven). Correctie voor andere diersoorten dan geiten en pluimvee, correctie voor NO<sub>2</sub> als marker voor verkeersgerelateerde luchtverontreiniging, en correctie voor functies van de leeftijd (leeftijd\*leeftijd) om het effect van correctie voor leeftijd als niet lineaire variabele zijn onderzocht.

In tabel S9 (Bijlage) staan de associaties weergegeven tussen de aanwezigheid van geitenhouderijen, pluimveehouderijen (uitgesplitst naar leghennen en vleeskuikens), rundvee-, varkens-, schapen-, en nertsenhouderijen binnen een straal van 500m, 1000m en 2000m van het woonadres en longontsteking in 2014-2017 bij inwoners van Gelderland, Overijssel en Utrecht. De associaties tussen de vierjaars-prevalentie van longontsteking met geitenhouderij lijken iets zwakker dan in 2014-2016 (driejaars-prevalentie). Additionele correcties voor verkeersgerelateerde luchtverontreiniging (NO<sub>2</sub>) en leeftijd\*leeftijd zijn niet van invloed op de associaties. Er wordt in de meta-analyse een associatie met nertsenhouderijen gevonden, maar niet met schapenhouderijen.

Tabel S10 toont de associaties voor de afzonderlijke jaren 2014-2017. De associaties vertonen geen opvallende fluctuaties over deze vier opeenvolgende jaren.

## 4. Discussie

De associatie tussen wonen in de nabijheid van een geitenhouderij en longontsteking in een gebied dat delen van de provincies Gelderland, Overijssel en Utrecht omvat is vergelijkbaar met de eerder gevonden associatie in het oosten van Noord-Brabant en het noorden van Limburg. De eerdere onderzoeken in laatstgenoemde provincies lieten een verhoogd voorkomen van longontsteking zien tot een woonafstand van 2 kilometer van geitenhouderijen in alle onderzochte jaren van 2009 tot en met 2016. In dit rapport is gebruik gemaakt van huisartsengegevens over de periode 2014 tot en met 2017.

### *Belangrijkste resultaten*

- In het nieuwe onderzoeksgebied (Gelderland, Overijssel en Utrecht) wordt jaarlijks circa 40% meer longontsteking gediagnosticeerd dan in het controlegebied, bestaande uit landelijke gebieden met geen/zeer weinig intensieve veehouderij, verspreid over heel Nederland. In het oorspronkelijke onderzoeksgebied (Noord-Brabant en Limburg) wordt jaarlijks 50-60% meer longontsteking gediagnosticeerd dan in het controlegebied.
- Associaties tussen de woonafstand tot geitenhouderijen en het optreden van longontsteking in het nieuwe onderzoeksgebied en het oorspronkelijke onderzoeksgebied komen overeen.
- De toegepaste analysemethoden laten verschillende afstanden zien waarbij associaties worden gevonden: de meta-analyse (driejaars-prevalenties) toont een associatie bij een woonafstand van minder dan 500m (circa 70% meer longontsteking) en 1000m (circa 20% meer longontsteking), terwijl de kernel-analyse voor drie van de vier afzonderlijke jaren een risicoverhoging laat zien tot een afstand van 1 à 2 kilometer (2 tot 36% meer longontsteking, 10 tot 50 vermijdbare gevallen per 100.000 inwoners per jaar).
- De associatie tussen de woonafstand tot geitenhouderijen en longontsteking wordt niet beïnvloed door andere mogelijk relevante lokale bronnen van luchtverontreiniging in de woonomgeving (verkeersgerelateerde luchtverontreiniging en wonen in de nabijheid van andere veehouderijen, bijvoorbeeld pluimvee- of varkenshouderijen).
- De eerder in Noord-Brabant en Limburg gevonden associatie tussen pluimveehouderijen en longontsteking (2009 tot en met 2014) wordt niet gezien in het nieuwe onderzoeksgebied. In het nieuwe onderzoeksgebied worden, alleen in de kernel-analyse, wel associaties met schapen en nertsen in de woonomgeving gevonden. Deze associaties werden eerder in Noord-Brabant en Limburg niet consistent over de onderzochte jaren en analysemethoden gezien.

### *Analysemethoden*

Er zijn verschillende, complementaire analysemethoden toegepast, elk met zowel sterke kanten als beperkingen. De gebiedsvergelijking laat zien of bepaalde diagnoses al dan niet vaker in het onderzoeksgebied voorkomen ten opzichte van een landelijk controlegebied met veel minder veehouderijen in de gemeentes waar de huisartsen zijn gevestigd, maar dat verder zo vergelijkbaar mogelijk is als het onderzoeksgebied (platteland, kleine steden en dorpen). In het oorspronkelijke onderzoeksgebied (Noord-Brabant en Limburg) wordt jaarlijks 50-60% meer longontsteking gediagnosticeerd dan in het controlegebied, terwijl de prevalentie in het nieuwe onderzoeksgebied (Gelderland, Overijssel en Utrecht) circa 40% hoger is dan in hetzelfde controlegebied. Deze relatief grote verhoging van het aantal longontstekingen in plattelandsgemeentes met veel intensieve veehouderijen kan niet alleen door de lokale aanwezigheid van geitenhouderijen worden verklaard. Regionale luchtverontreiniging, met name door (primair en secundair) fijnstof en endotoxine emissies uit veehouderijbedrijven met andere diersoorten, speelt mogelijk ook een rol. De verhoogde prevalentie in het nieuwe onderzoeksgebied suggereert dat de eerder waargenomen verhoging in Noord-Brabant en Limburg niet uitsluitend te verklaren is door factoren die specifiek zijn voor



Zuidoost-Nederland, zoals een mogelijk systematisch verschil in het diagnosticeren van longontsteking of een effect van andere bronnen van luchtverontreiniging dan veehouderijen. De gebiedsvergelijking wordt gezien als startpunt omdat verschillen tussen gebieden in het voorkomen van longontsteking (deels) door veehouderij kan worden veroorzaakt maar mogelijk ook door andere, onbekende factoren, en wordt aangevuld met informatie over blootstelling op individueel patiënt-niveau voor nadere analyses.

Voor de analyses naar woonafstand tot geitenhouderijen en longontsteking is een zogenaamde random-effects meta-analyse toegepast waarbij associaties per praktijk worden geanalyseerd en vervolgens gecombineerd. Voordelen van deze methode zijn dat de bijdrage van individuele huisartspraktijken en gebieden inzichtelijk gemaakt wordt, en dat absolute verschillen in prevalentie van longontsteking tussen praktijken waarschijnlijk minder invloed hebben op de gevonden associaties dan wanneer alle praktijken tegelijk worden geanalyseerd. Een nadeel is dat huisartspraktijken met relatief weinig geiten- of pluimveehouderij in de nabije omgeving niet meegenomen kunnen worden, waardoor deze benadering een beperkter onderscheidend vermogen heeft (minder statistische power).

Naast de meta-analyse is daarom ook een kernel-analyse gebruikt, waarin de volledige studiepopulatie wordt geanalyseerd. Een nadeel van kernel-analyse is dat de methode een aanzienlijke rekencapaciteit vergt. De kernel-analyse heeft als toegevoegde waarde dat de afstand tot iedere veehouderij rondom de woning meeweegt in de gemodelleerde blootstelling, terwijl de meta-analyse een aantal vooraf vastgestelde buffers onderzoekt (minimaal één geitenhouderij binnen 500m, 1000m, of 2000m). Ten slotte suggereren de spline plots, waarin alleen de dichtstbijzijnde geitenhouderij wordt meegenomen, dat een niet-lineair model de associatie beter weergeeft dan een lineair model. De spline plot laat tot circa 4000m een verhoogde prevalentie zien die varieert van 3% tot 4%, waarna deze daalt naar een prevalentie van 1-2%.

Er is niet zonder meer één voorkeursmethode aan te wijzen om de gegevens te analyseren. Overeenkomst tussen de resultaten van verschillende analysemethoden laat zien dat de resultaten robuust zijn voor de onderliggende aannames van de gebruikte modellen, terwijl inconsistente resultaten kunnen ontstaan door bijvoorbeeld te weinig onderscheidend vermogen, de keuze van in de analyse betrokken afkappunten voor afstanden, of de aanwezigheid van meerdere veehouderijen binnen een bepaalde afstand.

### *Beperkingen*

In dit onderzoek is gebruik gemaakt van huisartsendiagnoses. De voordelen van deze aanpak is dat hiermee relatief eenvoudig een voldoende grote steekproef uit de algemene bevolking genomen kan worden, die bovendien niet wordt beïnvloed door selectie omdat het hele patiëntenbestand wordt geanalyseerd, en iedere Nederlander bij één huisartspraktijk ingeschreven staat. Het gegevensbestand dat sinds 2009 gebruikt is voor het VGO onderzoek bestrijkt intussen ruim 70 huisartspraktijken en 250.000 patiënten in heel Nederland. De kwaliteit van registreren bij de deelnemende huisartsen voldoet aan vooraf gestelde minimumeisen (IJzermans 2018), maar desondanks zal er onvermijdelijk misclassificatie bestaan van de diagnose pneumonie. Een longontsteking (pneumonie) is een infectie van de lagere luchtwegen, waarbij sprake is van een ontsteking van de longblaasjes en het omringend longweefsel. Diagnose door de huisarts vindt bijna altijd plaats op grond van klinische bevindingen (NHG standaard 'Acuut hoesten'; Verheij 2011), vooral ook omdat bij een bacteriële pneumonie zo spoedig mogelijk antibiotica wordt voorgeschreven en wachten op de uitslag van een thoraxfoto (de gouden standaard bij diagnostiek) te lang duurt of omdat reizen bezwaarlijk is. In een pilot onderzoek onder aan VGO-III deelnemende huisartsen in beide gebieden is verkend of deze huisartsen in verschillende casus met luchtwegproblemen tot een eenduidig oordeel komen of het gaat om pneumonie of acute bronchitis. Bij voldoende informatie werd pneumonie door vrijwel alle respondenten herkend, terwijl het onderscheid met acute bronchitis lastiger bleek bij minder informatie of bij een twijfelachtige uitslag van de CRP.

Onderscheid tussen bacteriële en virale pneumonie is niet altijd duidelijk, en de specifieke verwekker (welke bacterie of virus) is meestal onbekend. De beperkingen gelden echter voor alle deelnemende huisartsen in de onderzoeksgebieden en in het controlegebied.

De prevalentie van pneumonie varieert over de jaren, wat deels is te verklaren door het verloop van griepiepidemieën. In toekomstige analyses zal aanvullend naar mogelijke verschillen in seizoenspatronen in onderzoeks- en controlegebied worden gekeken.

Als controle op mogelijke systematische verschillen in registratie of op de keuze om de huisarts te consulteren is gebruik gemaakt van herpes zoster (gordelroos) als controlediagnose. Dit bleek niet vaker voor te komen in het onderzoeksgebied, en er werd ook geen associatie gevonden met afstanden tot geiten- en andere veehouderijen.

Een andere beperking van het gebruik van gegevens uit de huisartspraktijk is dat er slechts zeer beperkte informatie beschikbaar is over mogelijk verstorende variabelen. Er is gecorrigeerd voor geslacht en leeftijd, en de invloed van verkeersgerelateerde luchtverontreiniging op de resultaten is onderzocht, wat een verwaarloosbaar effect op de associaties met veehouderij bleek te hebben. Sensitiviteitsanalyses waarin sociaaleconomische status (op basis van postcode-4 niveau) werd geïnccludeerd in de gebiedsvergelijking had in het algemeen geen invloed op de bevindingen. Gegevens op individueel niveau over bijvoorbeeld rookgewoonte en sociaaleconomische status waren niet beschikbaar. Het is echter aannemelijk dat de invloed van deze variabelen op de associaties met woonafstand tot geitenhouderijen zeer beperkt is, gezien parallelle resultaten van vragenlijstonderzoek (Freidl 2017; Borlée 2019). In dat onderzoek is de relatie tussen aanwezigheid van geitenbedrijven op korte afstand van de woning in relatie tot longontsteking gecorrigeerd voor rookgewoonte en een groot aantal andere mogelijk verstorende variabelen (Freidl 2017). Hierin is geen aanwijzing gevonden dat de relatie tussen aanwezigheid van geitenbedrijven en longontsteking werd verstoord door rookgewoonte of andere variabelen.

Een andere bron van onzekerheid in de risicoschattingen betreft de exacte locatie en grootte van veehouderijen. Blootstelling aan veehouderijen wordt hierdoor hoger of lager ingeschat dan deze in werkelijkheid is. In de regel leidt deze misclassificatie van blootstelling tot een associatie die zwakker is dan de werkelijke associatie; in deze studie dus tot een onderschatting van de associatie tussen geitenhouderij en longontsteking. In de voorgaande IVG en VGO onderzoeken is gebruik gemaakt van de provinciale BVB bestanden (met updates in 2009, 2012, en 2015). Dit kan leiden tot een overschatting van het aantal aanwezige dieren ten opzichte van het aantal vergunde dieren, omdat het bestand verouderde vergunningen kan bevatten. Daarnaast kunnen er ook (incidenteel) veehouderijen zijn zonder vergunning, wat juist leidt tot een onderschatting van het aantal veehouderijen rondom de woning. Ter vergelijking zijn de resultaten van het eerdere IVG onderzoek daarnaast ook geanalyseerd op basis van een bestand met Unieke Bedrijfsnummers (UBN), een voorganger van het huidige BAB bestand, wat vergelijkbaar sterke associaties opleverde (Heederik 2011).

In de oorspronkelijke onderzoekspopulatie is de correlatie tussen de minimale woonafstand tot een geitenbedrijf volgens BAB en BVB hoog ( $r=0.85$ ), maar worden ook verschillen gezien, met name het veel lagere aantal relevante geitenbedrijven in BAB ( $n=56$ ) in vergelijking met BVB ( $n=140$ ) (meer dan 50 geiten, en binnen 5 km van een patiënt van een deelnemende praktijk). Er wordt van uitgegaan dat de grotere, melk leverende geitenbedrijven in beide bestanden voorkomen, terwijl er meer kleinere bedrijven of niet-gespecialiseerde geitenbedrijven in het BVB voorkomen. Daarnaast kan zowel het BVB als BAB bedrijven bevatten die inmiddels gestopt zijn, of tijdelijk leeg staan. Er moet opgemerkt worden dat de bestaande Nederlandse veehouderijbestanden voor verschillende doeleinden zijn samengesteld, en dat geen van deze bestanden optimaal is voor toepassing in onderzoek naar gezondheid van omwonenden. De omvang van het bedrijf (aantal geiten) is vanwege de onzekerheden in de bestanden niet geanalyseerd. Hoewel er een consistent signaal komt uit beide gebieden, en met gebruik van beide gegevensbestanden (BAB en BVB), dat longontsteking is

geassocieerd met wonen in de nabijheid van geiten, is het niet zonder meer te zeggen tot welke afstand het risico verhoogd is. De eerder gerapporteerde afstand van 2 km lijkt echter in overeenstemming met de bevindingen in het huidige onderzoek.

#### *Longontsteking rondom pluimvee- en schapenhouderijen*

In Noord-Brabant en Limburg werd eerder in vijf opeenvolgende jaren (2009 – 2013) een associatie tussen pluimveehouderijen en longontsteking gevonden. In 2014 was alleen een lichte verhoging van het aantal longontstekingen rond vleeskuikenhouderijen te zien, terwijl er geen verhoging werd waargenomen in 2015 en 2016. In het nieuwe onderzoeksgebied wordt ook geen verhoging van het aantal longontstekingen gevonden in relatie tot woonafstand tot pluimveehouderijen. In de eerdere VGO onderzoeken was de risicoverhoging rond pluimvee beperkt, en deze varieerde over de jaren. Gezien deze variatie werd door IJzermans (2018) geconcludeerd dat het niet duidelijk was of er daadwerkelijk sprake was van een trendbreuk in de laatste twee jaren. Vanwege de relatief hoge emissie van fijnstof blijven mogelijke gezondheidseffecten in regio's met veel pluimveehouderijen in vervolgonderzoek een punt van aandacht.

De interpretatie van de resultaten van de kernel-analyse rondom schapenhouderijen is op dit moment onduidelijk. Rondom schapenhouderijen werd eerder in de kernel-analyses in Noord-Brabant en Limburg geen consistente risicoverhoging gevonden: in vier van de acht geanalyseerde jaren 2009-2016 was er wel een significante verhoging, in de andere vier jaren geen. Ook in het eerder genoemde vragenlijstonderzoek (Freidl 2017) werd geen associatie tussen de aanwezigheid van schapenhouderijen en longontsteking gevonden. Dit in tegenstelling tot geitenhouderijen, waarvoor in alle acht observatiejaren, met gebruik van de verschillende analysemethoden, en ook in het vragenlijstonderzoek een significante risicoverhoging werd gevonden in Noord-Brabant en Limburg. Daarnaast zijn de resultaten voor schapenhouderijen zoals beschreven in dit rapport ook meerduidig in Gelderland, Overijssel en Utrecht zelf, aangezien de associaties alleen in de kernel analyse worden gezien. In de meta-analyse over de periode 2014-2017 is geen sprake van een risicoverhoging rondom schapenhouderijen. Er kon geen onderscheid gemaakt worden tussen melk- en vleeschapen, terwijl de bedrijfsvoering, en aanwezigheid van de dieren op de bedrijfslocatie, verschillend is. Vanwege de minder consistente bevindingen rond schapenhouderijen en de onzekerheid over bedrijfsvoering is het niet mogelijk om een eenduidige conclusie te trekken over een mogelijk risico op longontsteking rondom schapenhouderijen. In het VGO-III vervolgonderzoek naar oorzaken van longontsteking rondom geitenhouderijen zal de relevantie van eventuele bevindingen voor andere veehouderijen, zoals schapenhouderijen, nader onderzocht worden.

#### *Conclusie*

Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat de associatie tussen wonen in de nabijheid van een geitenhouderij en longontsteking in Gelderland, Overijssel en Utrecht in het algemeen niet afwijkt van de eerder gevonden associatie in Noord-Brabant en Limburg. Gezien deze bevestiging van het eerdere onderzoek in een andere regio, en met gebruikmaking van een andere gegevensbron om veehouderijen in kaart te brengen, is het aannemelijk dat deze associaties ook gelden voor andere Nederlandse provincies met geitenhouderijen. Dit onderzoek levert geen informatie over de specifieke oorzaak van dit verband. Andere deelonderzoeken binnen het VGO-III onderzoeksprogramma naar ziekteverwekkers bij patiënten met een longontsteking, bij geitenhouders, en op geitenbedrijven bij de dieren en in de omgeving, zullen hier uitsluitsel over moeten geven. De betekenis van de associaties met de schapenhouderij in Gelderland, Overijssel en Utrecht, en eerdere associaties met pluimveehouderij in Noord-Brabant en Limburg is nog onvoldoende duidelijk en vraagt nadere studie.

## Literatuurlijst

- Borlée F, Yzermans CJ, van Dijk CE, Heederik D, Smit LAM. 2015. Increased respiratory symptoms in COPD patients living in the vicinity of livestock farms. *Eur Respir J* 46(6):1605-14.
- Borlée F, Yzermans CJ, Oostwegel FS, Schellevis F, Heederik D, Smit LAM. 2019. Attitude toward livestock farming does not influence the earlier observed association between proximity to goat farms and self-reported pneumonia. *Environmental Epidemiology* 3(2):e041.
- de Hoogh K, Chen J, Gulliver J, Hoffmann B, Hertel O, et al. 2018. Spatial PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> and BC models for Western Europe - evaluation of spatiotemporal stability. *Environ Int* 120:81-92.
- Freidl GS, Spruijt IT, Borlée F, Smit LAM, van Gageldonk-Lafeber AB, et al. 2017. Livestock-associated risk factors for pneumonia in an area of intensive animal farming in the Netherlands. *PLoS One* 12(3):e0174796.
- Hagenaars T, Hoeksma P, de Roda Husman AM, Swart A, Wouters I. 2017. Veehouderij en gezondheid omwonenden (aanvullende studies). RIVM rapport 2017-0062. Bilthoven: RIVM.
- Heederik DJJ, IJzermans CJ. 2011. Mogelijke effecten van intensieve veehouderij op de gezondheid van omwonenden: Onderzoek naar potentiële blootstelling en gezondheidsproblemen. Utrecht: IRAS Universiteit Utrecht, Nivel, RIVM.
- Higgins JPT, Green S (red.). 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration. [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- Hooiveld M, Smit LAM, Van der Sman-de Beer F, Wouters IM, van Dijk CE, et al. 2016. Doctor-diagnosed health problems in a region with a high density of concentrated animal feeding operations: a cross-sectional study. *Environ Health* 15:24.
- IJzermans CJ, Smit L, Heederik D, Hagenaars T. 2018. Veehouderij en gezondheid omwonenden III. longontsteking in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen; actualisering van gegevens uit huisartspraktijken 2014 – 2016. Utrecht: Nivel.
- Kalkowska DA, Boender GJ, Smit LAM, Baliatsas C, Yzermans J, et al. 2018. Associations between pneumonia and residential distance to livestock farms over a five-year period in a large population-based study. *PLoS One* 13(7):e0200813.
- Lamberts H, Wood M. 1987. International Classification of Primary Care. Oxford: Oxford University Press.
- Maassen K, Smit L, Wouters I, van Duijkeren E, Janse I, et al. 2016. Veehouderij en gezondheid omwonenden. RIVM rapport 2016-0058. Bilthoven: RIVM.
- NIVEL. 2017. Incidenties En Prevalenties. [www.nivel.nl/nl/zorgregistraties-eerste-lijn/incidenties-en-prevalenties](http://www.nivel.nl/nl/zorgregistraties-eerste-lijn/incidenties-en-prevalenties).
- Post PM, Hogerwerf L, Huss A, Petie R, Boender GJ, et al. 2019. Risk of pneumonia among residents living near goat and poultry farms during 2014-2016. *PLoS One* 14(10):e0223601.
- Poulsen MN, Pollak J, Sills DL, Casey JA, Nachman KE, et al. 2018. High-density poultry operations and community-acquired pneumonia in Pennsylvania. *Environmental Epidemiology* 2(2):e013.
- Smit LAM, Boender GJ, de Steenhuijsen Pijters WAA, Hagenaars TJ, Huijskens EGW, et al. 2017. Increased risk of pneumonia in residents living near poultry farms: Does the upper respiratory tract microbiota play a role? *Pneumonia* 9 (3).
- Smit LAM, van der Sman-de Beer F, Opstal-van Winden AW, Hooiveld M, Beekhuizen J, et al. 2012. Q fever and pneumonia in an area with a high livestock density: A large population-based study. *PLoS One* 7(6):e38843.
- van Dam MHP, Dijkzema SAM. 2017. Reactie op diverse onderzoeken naar de relatie tussen veehouderij en gezondheid. <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/kst-28973-191>.
- Verheij T, Hopstaken RM, Prins JM, Salomé P, Bindels PJ, et al. 2011. NHG-standaard acuut hoesten (eerste herziening). *Huisarts Wet* 54:68-92.

## Lijst van afkortingen

|                     |                                                                            |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| ATC-codes           | Anatomisch Therapeutisch Chemisch (indeling geneesmiddelen)                |
| BI/CI               | Betrouwbaarheidsinterval/Confidence Interval                               |
| BAB                 | Bestand Agrarische Bedrijfssituatie                                        |
| BVB                 | Bestand Veehouderij Bedrijven                                              |
| COPD                | Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronische Obstructieve Longziekte) |
| CRP                 | C-reactieve proteïne                                                       |
| ELAPSE              | Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe                      |
| EPD                 | Elektronisch Patiënten Dossier                                             |
| EZ, ministerie van  | Economische Zaken                                                          |
| GDI                 | Gecombineerde Data Inwinning                                               |
| GIAB                | Geografisch Informatiesysteem Agrarische Bedrijven                         |
| HIS                 | Huisarts Informatie Systeem                                                |
| ICPC                | International Classification of Primary Care                               |
| IRAS/UU             | Institute for Risk Assessment Sciences/ Universiteit Utrecht               |
| I&R                 | Identificatie en registratie (oormerken)                                   |
| IVG                 | Intensieve Veehouderij & Gezondheid                                        |
| LNV, ministerie van | Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit                                       |
| NHG (-standaard)    | Nederlands Huisartsen Genootschap                                          |
| Nivel               | Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg                 |
| NZR                 | Nivel Zorg Registraties (eerste lijn)                                      |
| OR                  | Odds Ratio                                                                 |
| PAR                 | Populatie-Attributief Risico                                               |
| RVO                 | Rijksdienst voor Ondernemend Nederland                                     |
| TTP                 | Trusted Third Party                                                        |
| VGO                 | Veehouderij & Gezondheid Omwonenden                                        |
| VWS, ministerie van | Volksgesondheid, Welzijn en Sport                                          |
| WBVR                | Wageningen Bioveterinary Research, onderdeel van WUR                       |
| WUR                 | Wageningen University & Research                                           |

## **Bijlage I - Samenvatting Vignetten**

### ***Achtergrond***

In eerdere studies over mogelijke associaties tussen wonen in de nabijheid van veehouderijen en het voorkomen van luchtwegproblemen (Heederik 2011; Maassen 2016; Hagenaars 2017; IJzermans 2018) werd in de nabijheid van veehouderijen meer pneumonie gevonden en tegelijkertijd minder acute bronchitis dan in controlegebieden elders in het land. Pneumonie en acute bronchitis zijn beide een ontsteking van de lagere luchtwegen. Een pneumonie verloopt echter vaak ernstiger en komt meer voor bij kwetsbare groepen (jonge kinderen en 75-plussers). Dat komt onder meer omdat pneumonie vaker berust op een bacteriële infectie en acute bronchitis op een virale. Diagnostisering door de huisarts is gebaseerd op het klinische beeld, de voorgeschiedenis en eventuele comorbiditeit. Er is nauwelijks plaats voor aanvullende diagnostische hulpmiddelen, zoals X-thorax, sputum- of bloedonderzoek. Wel heeft de huisarts beschikking over een C-reactieve proteïne (CRP)-test, een hulpmiddel om onderscheid te maken tussen ernstige en minder ernstige infecties van de lagere luchtwegen, respectievelijk een hogere of lagere kans op een bacteriële verwekker.

### ***Doelstelling***

VGO-III is vooral opgezet om te achterhalen waarom er een oorzakelijke associatie is tussen geitenhouderijen in de onmiddellijke omgeving en pneumonie. Diagnostisering van pneumonie door de huisarts kan daarbij een rol spelen. Doel van het huidige onderzoek was om te verkennen of huisartsen in het studiegebied in verschillende casus met luchtwegklachten tot een eenduidig oordeel komen of het gaat om pneumonie of acute bronchitis.

### ***Methode***

Met behulp van vignetten en open vragen is nagegaan welke elementen een rol spelen bij de besluitvorming. Deze vignetten zijn voorgelegd aan ca. 100 huisartsen die deelnamen aan VGO, afkomstig uit de provincies Noord Brabant, Limburg, Utrecht, Gelderland en Overijssel. Dertig huisartsen reageerden.

### ***Bevindingen***

In een open vraag gaven de huisartsen aan dat zij de theorie van het verschil tussen diagnosticeren van pneumonie en acute bronchitis kennen. Zij volgen daarbij de NHG-Standaard 'Acuut hoesten'. Met de betekenis van een lagere waarde van de CRP-test wordt echter relatief liberaal omgegaan. Eén van de vignetten bevatte specifieke informatie over mogelijke pneumonie (verwardheid, lokale longgeluiden, klappertanden, een score >100 op de CRP-test) en dat werd door 29 van de 30 huisartsen herkend. Bij drie andere vignetten werden pneumonie en acute bronchitis beide genoemd, met een aanzienlijke inter-doktervariatie. Bij twee van deze vignetten was een (lichte) overschatting van pneumonie, vooral omdat de Standaard 'Acuut hoesten' niet werd gevolgd.

### ***Implicaties***

Opportunistisch gezien kunnen in VGO-onderzoek acute bronchitis en pneumonie worden samengenomen tot 'acute infecties van de lagere luchtwegen'. Daarbij zou echter voorbij worden gegaan aan de potentiële ernst van een pneumonie, in dit geval ook vanuit het belang van de volksgezondheid. Uit de vignetten en de open vragen ontstaat het beeld dat de huisartsen de theorie grotendeels goed beheersen. De vertaling naar de praktijk volgt echter niet altijd de Standaard. Dit onderzoek moet worden gezien als een eerste pilot onder de aan VGO deelnemende huisartsen. Voor preciezere informatie zouden ook vignetten moeten worden voorgelegd aan de huisartsen van de controlepraktijken en in tweede instantie aan een grote, representatieve steekproef van Nederlandse huisartsen.

## Bijlage II – Appendix Tabellen en Figuren

**Tabel S1.** Demografische kenmerken van de VGO onderzoekspopulatie in Noord-Brabant en Limburg (2014-2016).

| Variabele                     | Frequentie    | Percentage |
|-------------------------------|---------------|------------|
| Totale populatie              | 90.169        | <b>100</b> |
| Geboren tussen 2014 en 2016   | 1.900         | 2,1%       |
| Mannen                        | 45.433        | 50,4%      |
| Leeftijdscategorie* <=19      | 17.897        | 19,85      |
| 19< = < 37                    | 17.912        | 19,86      |
| 37< = < 52                    | 17.265        | 19,15      |
| 52< = < 66                    | 19.462        | 21,58      |
| 66< = < 102                   | 17.633        | 19,56      |
| Drie jaar ingeschreven bij HA | 77.105        | 85,51      |
| Patiënt in Noord-Brabant      | 80.978        | 89,81      |
| Patiënt in Limburg            | 9.191         | 10,19      |
|                               |               |            |
| Leeftijd (gem, std)*          | 44,06 (23,36) |            |
| Geboortejaar (range)          | 1914-2016     |            |

\* Leeftijd in 2016

**Tabel S2.** Aantal en percentage personen in de onderzoekspopulatie met aanwezigheid van een veehouderij binnen een bepaalde straal rondom de woning.

|                 | Gelderland, Overijssel en Utrecht<br>(n=65.251) |      | Noord-Brabant en Limburg<br>(n=90.169) |      |
|-----------------|-------------------------------------------------|------|----------------------------------------|------|
|                 | Aantal                                          | %    | Aantal                                 | %    |
| Varkenshouderij |                                                 |      |                                        |      |
| >2000m          | 9.429                                           | 14,5 | 1.830                                  | 2,0  |
| 1000-2000m      | 25.347                                          | 38,8 | 28.929                                 | 32,1 |
| 500-1000m       | 20.969                                          | 32,1 | 44.021                                 | 48,8 |
| <500m           | 9.506                                           | 14,6 | 15.403                                 | 17,1 |
| Rundveehouderij |                                                 |      |                                        |      |
| >2000m          | 425                                             | 0,7  | 387                                    | 0,4  |
| 1000-2000m      | 9.416                                           | 14,4 | 18.716                                 | 20,8 |
| 500-1000m       | 27.672                                          | 42,4 | 44.708                                 | 49,6 |
| <500m           | 27.738                                          | 42,5 | 26.372                                 | 29,2 |
| Schapenhouderij |                                                 |      |                                        |      |
| >2000m          | 27.387                                          | 42,0 | 63.423                                 | 70,3 |
| 1000-2000m      | 26.699                                          | 40,9 | 14.165                                 | 15,7 |
| 500-1000m       | 8.429                                           | 12,9 | 8.898                                  | 9,9  |
| <500m           | 2.736                                           | 4,2  | 3.697                                  | 4,1  |
| Nertsen         |                                                 |      |                                        |      |
| >2000m          | 61.651                                          | 94,5 | 78.089                                 | 86,6 |
| 1000-2000m      | 2.378                                           | 3,6  | 10.320                                 | 11,4 |
| 500-1000m       | 1.002                                           | 1,5  | 1.587                                  | 1,8  |
| <500m           | 220                                             | 0,3  | 187                                    | 0,2  |

**Tabel S3.** Verschillen (OR, 95% BI) per jaar (periode 2014 – 2017) in diverse relevante aandoeningen en medicatie tussen onderzoeksgebied (Gelderland, Overijssel en Utrecht) en controlegebied.

|                                                      | 2014                    | 2015                    | 2016                    | 2017                    |
|------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Aandoening</b>                                    |                         |                         |                         |                         |
| Pneumonie                                            | <b>1,41 (1,02–1,95)</b> | 1,44 (0,99–2,09)        | 1,38 (0,98–1,95)        | <b>1,40 (1,01–1,93)</b> |
| Pneumonie bij kinderen <sup>†</sup>                  | 1,45 (0,94–2,22)        | <b>1,80 (1,03–3,15)</b> | <b>1,78 (1,02–3,10)</b> | <b>1,96 (1,17–3,30)</b> |
| Pneumonie bij ouderen <sup>L</sup>                   | <b>1,47 (1,03–2,10)</b> | 1,37 (0,95–1,96)        | <b>1,45 (1,03–2,05)</b> | 1,36 (0,99–1,86)        |
| Lage luchtweginfecties                               | 1,29 (0,95–1,74)        | 1,33 (0,91–1,93)        | 1,32 (0,94–1,88)        | 1,37 (1,00–1,89)*       |
| Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling            | <b>1,31 (1,09–1,58)</b> | 1,26 (0,97–1,62)        | 1,26 (0,91–1,73)        | <b>1,37 (1,15–1,60)</b> |
| Astma <sup>a</sup>                                   | 0,99 (0,82–1,18)        | 0,96 (0,81–1,15)        | 0,96 (0,81–1,13)        | 0,98 (0,81–1,18)        |
| Astma bij kinderen <sup>b</sup>                      | 1,23 (0,91–1,65)        | 1,07 (0,81–1,41)        | 1,02 (0,78–1,33)        | 1,00 (0,74–1,34)        |
| Chronische bronchitis/ bronchiëctasieën <sup>c</sup> | 1,25 (0,85–1,83)        | 1,38 (0,94–2,02)        | 1,40 (0,96–2,06)        | <b>1,52 (1,02–2,28)</b> |
| COPD <sup>c</sup>                                    | 0,93 (0,77–1,13)        | 0,98 (0,82–1,18)        | 1,01 (0,83–1,22)        | 1,03 (0,84–1,26)        |
| Coronaire hartziekte <sup>c</sup>                    | 0,94 (0,78–1,12)        | 0,94 (0,80–1,10)        | 0,92 (0,79–1,09)        | 0,97 (0,81–1,16)        |
| Vertigosyndroom                                      | 1,00 (0,69–1,45)        | 0,98 (0,69–1,39)        | 0,96 (0,69–1,34)        | 0,99 (0,74–1,32)        |
| Vertigo/Duizeligheid                                 | 1,06 (0,82–1,38)        | 1,11 (0,84–1,47)        | 1,25 (0,94–1,68)        | <b>1,32 (1,02–1,70)</b> |
| Eczeem                                               | 0,81 (0,57–1,16)        | 0,79 (0,57–1,10)        | 0,81 (0,59–1,12)        | 0,85 (0,62–1,17)        |
| Eczeem bij kinderen <sup>†</sup>                     | 0,94 (0,71–1,23)        | 0,86 (0,66–1,12)        | 0,85 (0,66–1,08)        | 0,89 (0,70–1,12)        |
| Gastro-enteritis                                     | 0,80 (0,63–1,01)        | 0,79 (0,58–1,07)        | 0,87 (0,63–1,20)        | 0,89 (0,68–1,17)        |
| Colitis ulcerosa/ Chronische enteritis               | 1,07 (0,87–1,31)        | 1,09 (0,89–1,32)        | 1,10 (0,90–1,35)        | 1,09 (0,87–1,36)        |
| Hoge luchtweginfecties                               | 0,95 (0,80–1,13)        | 0,82 (0,64–1,04)        | 0,83 (0,60–1,13)        | 0,84 (0,71–1,00)        |
| Hooikoorts                                           | 1,18 (0,92–1,52)        | 1,22 (0,97–1,54)        | 1,14 (0,82–1,57)        | <b>1,35 (1,05–1,72)</b> |
| <b>Medicatie</b>                                     |                         |                         |                         |                         |
| Antibiotica <sup>d</sup>                             | 0,99 (0,82–1,20)        | 0,91 (0,73–1,12)        | 0,93 (0,75–1,16)        | 1,02 (0,85–1,22)        |
| Alle anti-infectiemiddelen                           | 0,88 (0,73–1,05)        | 0,85 (0,68–1,07)        | 0,83 (0,65–1,05)        | 0,95 (0,77–1,17)        |

Associaties zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, registratieduur

Significante ( $p < 0,05$ ) verschillen zijn dikgedrukt,  $\neq p = 0,05$

<sup>†</sup> 0-14 jaar

<sup>L</sup>  $\geq 65$  jaar

<sup>a</sup> Patiënten met leeftijd  $\geq 6$  jaar.

<sup>b</sup> Patiënten met leeftijd 6-14 jaar

<sup>c</sup> Patiënten met leeftijd  $\geq 40$  jaar

<sup>d</sup> Amoxicilline, doxycycline, erytromycine, azitromycine



**Tabel S4.** Verschillen (OR, 95% BI) per jaar (periode 2014 – 2017) in diverse relevante aandoeningen en medicatie tussen onderzoeksgebieden in **Gelderland** (2014, n=23.873; 2015, n=33.919; 2016, n=35.228; 2017, n=36.358) en (alle) controlegebieden.

|                                                     | 2014                    | 2015                    | 2016                    | 2017                    |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Aandoening</b>                                   |                         |                         |                         |                         |
| Pneumonie                                           | 1,41 (0,88–2,24)        | 1,52 (0,94–2,44)        | 1,47 (0,95–2,27)        | 1,42 (0,92–2,19)        |
| Pneumonie bij kinderen <sup>‡</sup>                 | 1,39 (0,78–2,48)        | 1,88 (0,91–3,88)        | 1,84 (0,97–3,49)        | <b>1,85 (1,00–3,40)</b> |
| Pneumonie bij ouderen <sup>Ⓛ</sup>                  | 1,46 (0,87–2,48)        | 1,42 (0,90–2,23)        | 1,48 (0,98–2,25)        | 1,46 (0,96–2,22)        |
| Lage luchtweginfecties                              | 1,24 (0,82–1,90)        | 1,32 (0,82–2,12)        | 1,34 (0,89–2,03)        | 1,34 (0,88–2,02)        |
| Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling           | <b>1,30 (1,03–1,63)</b> | <b>1,37 (1,09–1,72)</b> | <b>1,39 (1,07–1,82)</b> | <b>1,40 (1,14–1,70)</b> |
| Astma <sup>a</sup>                                  | 0,96 (0,75–1,24)        | 0,93 (0,74–1,18)        | 0,92 (0,74–1,14)        | 0,93 (0,73–1,19)        |
| Astma bij kinderen <sup>b</sup>                     | 1,06 (0,70–1,60)        | 0,95 (0,66–1,36)        | 0,90 (0,63–1,29)        | 0,93 (0,64–1,35)        |
| Chronische bronchitis/bronchiëctasieën <sup>c</sup> | 1,31 (0,83–2,08)        | 1,42 (0,90–2,26)        | 1,49 (0,96–2,31)        | 1,54 (0,99–2,40)        |
| COPD <sup>c</sup>                                   | 0,90 (0,71–1,15)        | 0,95 (0,76–1,20)        | 1,01 (0,80–1,28)        | 1,07 (0,85–1,34)        |
| Coronaire hartziekte <sup>c</sup>                   | 0,94 (0,74–1,21)        | 0,97 (0,78–1,20)        | 0,95 (0,77–1,18)        | 1,00 (0,80–1,26)        |
| Vertigosyndroom                                     | 1,01 (0,63–1,63)        | 1,04 (0,68–1,60)        | 1,03 (0,68–1,56)        | 0,98 (0,67–1,43)        |
| Vertigo/Duizeligheid                                | 1,13 (0,82–1,54)        | 1,21 (0,88–1,65)        | <b>1,37 (1,02–1,85)</b> | <b>1,48 (1,08–2,02)</b> |
| Eczeem                                              | 0,65 (0,41–1,04)        | <b>0,65 (0,43–0,98)</b> | 0,67 (0,45–1,00)        | 0,72 (0,50–1,06)        |
| Eczeem bij kinderen <sup>‡</sup>                    | 0,80 (0,55–1,17)        | 0,71 (0,50–1,00)        | <b>0,72 (0,43–0,99)</b> | 0,78 (0,58–1,04)        |
| Gastro-enteritis                                    | 0,87 (0,62–1,22)        | 0,86 (0,59–1,25)        | 0,93 (0,62–1,39)        | 0,89 (0,62–1,29)        |
| Colitis ulcerosa/Chronische enteritis               | 0,95 (0,72–1,25)        | 0,96 (0,75–1,24)        | 0,97 (0,74–1,26)        | 0,97 (0,73–1,27)        |
| Hoge luchtweginfecties                              | 0,95 (0,77–1,22)        | 0,88 (0,71–1,10)        | 0,89 (0,69–1,16)        | 0,82 (0,66–1,02)        |
| Hooikoorts                                          | 1,16 (0,81–1,65)        | 1,21 (0,88–1,66)        | 1,20 (0,86–1,66)        | 1,22 (0,88–1,68)        |
| Acute bronchitis                                    | 0,79 (0,44–1,42)        | 0,63 (0,34–1,17)        | 0,62 (0,33–1,17)        | 0,61 (0,32–1,15)        |
| <b>Medicatie</b>                                    |                         |                         |                         |                         |
| Antibiotica <sup>d</sup>                            | 0,94 (0,72–1,22)        | 0,82 (0,62–1,09)        | 0,93 (0,73–1,18)        | 0,93 (0,74–1,16)        |
| Alle anti-infectie middelen                         | 0,81 (0,62–1,05)        | 0,76 (0,55–1,04)        | 0,83 (0,63–1,09)        | 0,85 (0,65–1,11)        |

Associaties zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, registratieduur

Significante ( $p < 0,05$ ) verschillen zijn dikgedrukt

<sup>‡</sup> 0-14 jaar

<sup>Ⓛ</sup> ≥65 jaar

<sup>a</sup> Patiënten met leeftijd ≥6 jaar

<sup>b</sup> Patiënten met leeftijd 6-14 jaar

<sup>c</sup> Patiënten met leeftijd ≥40 jaar

<sup>d</sup> Amoxicilline, doxycycline, erytromycine, azitromycine

**Tabel S5.** Verschillen (OR, 95% BI) per jaar (periode 2014 – 2017) in diverse relevante aandoeningen en medicatie tussen onderzoeksgebieden **in de Gelderse Vallei** (2014, n=15.373; 2015, n=22.899; 2016, n=24.282; 2017, n=25.368) en (alle) controlegebieden.

|                                                     | 2014                    | 2015                    | 2016                    | 2017                    |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Aandoening</b>                                   |                         |                         |                         |                         |
| Pneumonie                                           | 1,26 (0,75–2,13)        | 1,43 (0,83–2,42)        | 1,34 (0,82–2,20)        | 1,32 (0,81–2,14)        |
| Pneumonie bij kinderen <sup>‡</sup>                 | 1,25 (0,64–2,44)        | 1,74 (0,73–4,13)        | 1,46 (0,71–2,98)        | 1,61 (0,81–3,20)        |
| Pneumonie bij ouderen <sup>L</sup>                  | 1,37 (0,74–2,53)        | 1,31 (0,79–2,18)        | 1,31 (0,80–2,14)        | 1,35 (0,84–2,18)        |
| Lage luchtweginfecties                              | 1,14 (0,71–1,84)        | 1,25 (0,73–2,14)        | 1,22 (0,76–1,97)        | 1,25 (0,79–1,99)        |
| Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling           | 1,25 (0,96–1,61)        | 1,25 (0,95–1,63)        | 1,28 (0,94–1,75)        | <b>1,25 (1,00–1,56)</b> |
| Astma <sup>a</sup>                                  | 0,90 (0,68–1,17)        | 0,95 (0,74–1,22)        | 0,92 (0,73–1,16)        | 0,92 (0,70–1,20)        |
| Astma bij kinderen <sup>b</sup>                     | 0,87 (0,55–1,36)        | 0,90 (0,61–1,32)        | 0,83 (0,56–1,23)        | 0,87 (0,57–1,32)        |
| Chronische bronchitis/bronchiëctasieën <sup>c</sup> | 1,10 (0,65–1,86)        | 1,20 (0,69–2,08)        | 1,25 (0,75–2,10)        | 1,26 (0,75–2,12)        |
| COPD <sup>c</sup>                                   | 0,84 (0,64–1,10)        | 0,88 (0,67–1,15)        | 0,92 (0,71–1,20)        | 0,92 (0,74–1,16)        |
| Coronaire hartziekte <sup>c</sup>                   | 0,82 (0,63–1,07)        | 0,89 (0,70–1,13)        | 0,86 (0,68–1,10)        | 0,91 (0,69–1,18)        |
| Vertigosyndroom                                     | 0,82 (0,48–1,40)        | 0,92 (0,57–1,49)        | 0,92 (0,57–1,49)        | 0,82 (0,53–1,28)        |
| Vertigo/Duizeligheid                                | 1,14 (0,80–1,63)        | 1,15 (0,79–1,69)        | 1,40 (0,98–2,01)        | <b>1,52 (1,05–2,20)</b> |
| Eczeem                                              | 0,62 (0,36–1,04)        | 0,66 (0,41–1,09)        | 0,67 (0,42–1,07)        | 0,74 (0,47–1,17)        |
| Eczeem bij kinderen <sup>‡</sup>                    | 0,70 (0,46–1,06)        | 0,69 (0,47–1,01)        | <b>0,68 (0,48–0,97)</b> | 0,78 (0,57–1,07)        |
| Gastro-enteritis                                    | 0,72 (0,51–1,02)        | 0,74 (0,50–1,10)        | 0,80 (0,52–1,24)        | 0,82 (0,55–1,22)        |
| Colitis ulcerosa/Chronische enteritis               | 0,84 (0,62–1,16)        | 0,86 (0,63–1,16)        | 0,84 (0,61–1,15)        | 0,85 (0,61–1,18)        |
| Hoge luchtweginfecties                              | 0,89 (0,70–1,12)        | 0,83 (0,66–1,05)        | 0,85 (0,64–1,13)        | 0,80 (0,64–1,00)        |
| Hooikoorts                                          | 1,07 (0,72–1,59)        | 1,13 (0,78–1,64)        | 1,09 (0,74–1,61)        | 1,14 (0,78–1,66)        |
| Acute bronchitis                                    | 0,63 (0,33–1,17)        | 0,52 (0,27–1,02)        | 0,51 (0,25–1,01)        | <b>0,49 (0,25–0,96)</b> |
| <b>Medicatie</b>                                    |                         |                         |                         |                         |
| Antibiotica <sup>d</sup>                            | 0,79 (0,62–1,02)        | <b>0,68 (0,51–0,92)</b> | 0,82 (0,63–1,07)        | 0,82 (0,64–1,06)        |
| Alle anti-infectie middelen                         | <b>0,73 (0,55–0,97)</b> | <b>0,68 (0,47–0,97)</b> | 0,79 (0,57–1,08)        | 0,82 (0,60–1,14)        |

Associaties zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, registratieduur

Significante ( $p < 0,05$ ) verschillen zijn dikgedrukt

<sup>‡</sup> 0-14 jaar

<sup>L</sup>  $\geq 65$  jaar

<sup>a</sup> Patiënten met leeftijd  $\geq 6$  jaar

<sup>b</sup> Patiënten met leeftijd 6-14 jaar

<sup>c</sup> Patiënten met leeftijd  $\geq 40$  jaar

<sup>d</sup> Amoxicilline, doxycycline, erytromycine, azitromycine

**Tabel S6.** Verschillen (OR, 95% BI) per jaar (periode 2014 – 2017) in diverse relevante aandoeningen en medicatie tussen onderzoeksgebieden in **Overijssel** (2014, n=29.356; 2015, n=29.647; 2016, n=30.958; 2017, n=32.564) en (alle) controlegebieden.

|                                                     | 2014                    | 2015                    | 2016             | 2017                    |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|
| <b>Aandoening</b>                                   |                         |                         |                  |                         |
| Pneumonie                                           | 1,43 (0,91–2,25)        | 1,28 (0,76–2,15)        | 1,29 (0,78–2,12) | 1,34 (0,86–2,08)        |
| Pneumonie bij kinderen <sup>‡</sup>                 | 1,57 (0,86–2,84)        | 1,71 (0,73–4,01)        | 1,80 (0,82–3,96) | <b>2,18 (1,06–4,51)</b> |
| Pneumonie bij ouderen <sup>L</sup>                  | 1,50 (0,92–2,45)        | 1,25 (0,77–2,03)        | 1,39 (0,85–2,29) | 1,22 (0,81–1,84)        |
| Lage luchtweginfecties                              | 1,36 (0,89–2,07)        | 1,27 (0,75–2,15)        | 1,30 (0,78–2,16) | 1,41 (0,91–2,19)        |
| Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling           | 1,21 (0,94–1,55)        | 1,02 (0,71–1,47)        | 0,99 (0,62–1,59) | <b>1,26 (1,02–1,55)</b> |
| Astma <sup>a</sup>                                  | 1,05 (0,84–1,31)        | 1,03 (0,83–1,28)        | 1,03 (0,83–1,27) | 1,04 (0,82–1,33)        |
| Astma bij kinderen <sup>b</sup>                     | <b>1,51 (1,08–2,12)</b> | 1,30 (0,94–1,81)        | 1,23 (0,89–1,71) | 1,20 (0,82–1,74)        |
| Chronische bronchitis/bronchiëctasieën <sup>c</sup> | 1,15 (0,71–1,88)        | 1,27 (0,77–2,10)        | 1,28 (0,79–2,07) | 1,47 (0,90–2,40)        |
| COPD <sup>c</sup>                                   | 0,95 (0,73–1,23)        | 1,00 (0,78–1,29)        | 1,00 (0,77–1,29) | 1,01 (0,78–1,30)        |
| Coronaire hartziekte <sup>c</sup>                   | 0,86 (0,70–1,06)        | 0,85 (0,70–1,04)        | 0,83 (0,68–1,01) | 0,87 (0,69–1,10)        |
| Vertigosyndroom                                     | 0,87 (0,55–1,39)        | 0,82 (0,52–1,29)        | 0,84 (0,54–1,28) | 0,94 (0,67–1,30)        |
| Vertigo/Duizeligheid                                | 0,92 (0,65–1,30)        | 0,95 (0,65–1,38)        | 0,98 (0,63–1,52) | 1,08 (0,77–1,52)        |
| Eczeem                                              | 0,91 (0,58–1,43)        | 0,88 (0,57–1,35)        | 0,90 (0,59–1,38) | 0,93 (0,61–1,42)        |
| Eczeem bij kinderen <sup>‡</sup>                    | 1,09 (0,77–1,53)        | 1,02 (0,74–1,42)        | 0,97 (0,71–1,33) | 1,05 (0,77–1,43)        |
| Gastro-enteritis                                    | <b>0,73 (0,55–0,96)</b> | 0,70 (0,47–1,04)        | 0,76 (0,48–1,20) | 0,88 (0,62–1,26)        |
| Colitis ulcerosa/Chronische enteritis               | 1,06 (0,84–1,35)        | 1,11 (0,87–1,41)        | 1,13 (0,88–1,45) | 1,10 (0,84–1,45)        |
| Hoge luchtweginfecties                              | 0,89 (0,71–1,10)        | <b>0,71 (0,52–0,98)</b> | 0,69 (0,43–1,10) | 0,84 (0,68–1,04)        |
| Hooikoorts                                          | 1,24 (0,89–1,73)        | 1,28 (0,94–1,74)        | 1,04 (0,64–1,67) | <b>1,56 (1,13–2,15)</b> |
| Acute bronchitis                                    | 0,77 (0,45–1,32)        | 0,73 (0,39–1,35)        | 0,62 (0,29–1,30) | 0,76 (0,40–1,41)        |
| <b>Medicatie</b>                                    |                         |                         |                  |                         |
| Antibiotica <sup>d</sup>                            | 0,99 (0,80–1,22)        | 0,95 (0,74–1,23)        | 0,87 (0,65–1,17) | 1,09 (0,87–1,38)        |
| Alle anti-infectie middelen                         | 0,92 (0,72–1,17)        | 0,94 (0,69–1,28)        | 0,79 (0,56–1,12) | 1,09 (0,81–1,45)        |

Associaties zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, registratieduur

Significante ( $p < 0,05$ ) verschillen zijn dikgedrukt

<sup>‡</sup> 0-14 jaar

<sup>L</sup> ≥65 jaar

<sup>a</sup> Patiënten met leeftijd ≥6 jaar

<sup>b</sup> Patiënten met leeftijd 6-14 jaar

<sup>c</sup> Patiënten met leeftijd ≥40 jaar

<sup>d</sup> Amoxicilline, doxycycline, erytromycine, azitromycine

**Tabel S7.** Verschillen (OR, 95% BI) per jaar (periode 2014 – 2017) in diverse relevante aandoeningen en medicatie tussen onderzoeksgebieden in **Salland** (2014, n=18.644; 2015, n=18.909; 2016, n=19.963; 2017, n=20.416) en (alle) controlegebieden.

|                                                     | 2014                    | 2015                    | 2016                    | 2017                    |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Aandoening</b>                                   |                         |                         |                         |                         |
| Pneumonie                                           | 1,77 (1,00–3,15)        | 1,81 (1,00–3,28)        | 1,72 (0,97–3,05)        | 1,41 (0,79–2,52)        |
| Pneumonie bij kinderen <sup>‡</sup>                 | <b>2,04 (1,01–4,10)</b> | 2,05 (0,75–5,60)        | 2,01 (0,80–5,07)        | <b>2,63 (1,10–6,28)</b> |
| Pneumonie bij ouderen <sup>L</sup>                  | <b>1,90 (1,03–3,54)</b> | <b>1,76 (1,07–2,91)</b> | <b>1,92 (1,16–3,19)</b> | 1,28 (0,75–2,19)        |
| Lage luchtweginfecties                              | <b>1,72 (1,01–2,91)</b> | <b>1,86 (1,02–3,40)</b> | <b>1,86 (1,06–3,26)</b> | 1,60 (0,91–2,82)        |
| Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling           | 1,20 (0,90–1,61)        | 1,25 (0,92–1,70)        | 1,33 (0,94–1,88)        | <b>1,28 (1,02–1,59)</b> |
| Astma <sup>a</sup>                                  | 1,00 (0,74–1,32)        | 0,97 (0,73–1,30)        | 0,98 (0,74–1,29)        | 1,01 (0,74–1,38)        |
| Astma bij kinderen <sup>b</sup>                     | 1,48 (0,95–2,31)        | 1,30 (0,84–2,01)        | 1,20 (0,78–1,84)        | 1,20 (0,74–1,93)        |
| Chronische bronchitis/bronchiëctasieën <sup>c</sup> | 1,54 (0,91–2,62)        | 1,73 (0,99–3,04)        | <b>1,81 (1,07–3,05)</b> | <b>2,09 (1,23–3,53)</b> |
| COPD <sup>c</sup>                                   | 0,99 (0,71–1,37)        | 1,05 (0,77–1,43)        | 1,05 (0,76–1,44)        | 1,05 (0,77–1,45)        |
| Coronaire hartziekte <sup>c</sup>                   | 0,81 (0,62–1,06)        | 0,82 (0,63–1,06)        | 0,81 (0,63–1,05)        | 0,84 (0,62–1,15)        |
| Vertigosyndroom                                     | 1,15 (0,68–1,95)        | 1,23 (0,75–2,00)        | 1,21 (0,77–1,89)        | 1,10 (0,73–1,65)        |
| Vertigo/Duizeligheid                                | 0,75 (0,47–1,20)        | 0,99 (0,67–1,45)        | 1,01 (0,65–1,55)        | 0,89 (0,58–1,37)        |
| Eczeem                                              | 1,13 (0,64–2,02)        | 1,10 (0,63–1,90)        | 1,15 (0,67–1,96)        | 1,23 (0,73–2,07)        |
| Eczeem bij kinderen <sup>‡</sup>                    | 1,22 (0,80–1,87)        | 1,14 (0,75–1,71)        | 1,06 (0,71–1,56)        | 1,22 (0,85–1,75)        |
| Gastro-enteritis                                    | <b>0,70 (0,49–1,00)</b> | 0,85 (0,56–1,29)        | 0,94 (0,57–1,55)        | 0,78 (0,50–1,20)        |
| Colitis ulcerosa/Chronische enteritis               | 1,09 (0,81–1,46)        | 1,13 (0,84–1,51)        | 1,18 (0,87–1,61)        | 1,18 (0,86–1,64)        |
| Hoge luchtweginfecties                              | 0,87 (0,67–1,14)        | 0,90 (0,70–1,15)        | 1,00 (0,72–1,38)        | 0,86 (0,65–1,12)        |
| Hooikoorts                                          | 1,06 (0,69–1,63)        | 1,29 (0,88–1,90)        | 1,42 (0,93–2,18)        | <b>1,61 (1,06–2,46)</b> |
| Acute bronchitis                                    | 0,72 (0,36–1,42)        | 0,92 (0,43–1,95)        | 1,00 (0,46–2,16)        | 0,75 (0,34–1,63)        |
| <b>Medicatie</b>                                    |                         |                         |                         |                         |
| Antibiotica <sup>d</sup>                            | 1,01 (0,78–1,30)        | 1,00 (0,72–1,39)        | 1,08 (0,80–1,46)        | 1,10 (0,83–1,47)        |
| Alle anti-infectie middelen                         | 0,89 (0,65–1,21)        | 0,92 (0,61–1,39)        | 0,93 (0,64–1,34)        | 0,98 (0,68–1,41)        |

Associaties zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, registratieduur

Significante ( $p < 0,05$ ) verschillen zijn dikgedrukt

<sup>‡</sup> 0-14 jaar

<sup>L</sup>  $\geq 65$  jaar

<sup>a</sup> Patiënten met leeftijd  $\geq 6$  jaar

<sup>b</sup> Patiënten met leeftijd 6-14 jaar

<sup>c</sup> Patiënten met leeftijd  $\geq 40$  jaar

<sup>d</sup> Amoxicilline, doxycycline, erytromycine, azitromycine

**Tabel S8.** Verschillen (OR, 95% BI) per jaar (periode 2014 – 2017) in diverse relevante aandoeningen en medicatie tussen studiegebieden **in Utrecht** (2014, n=5.062; 2015, n=5.132; 2016, n=5.210; 2017, n=5.171) en (alle) controlegebieden.

|                                                     | 2014                    | 2015                    | 2016                    | 2017                    |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <b>Aandoening</b>                                   |                         |                         |                         |                         |
| Pneumonie                                           | 1,46 (0,59–3,60)        | 1,94 (0,76–4,90)        | 1,43 (0,59–3,46)        | 1,74 (0,76–3,99)        |
| Pneumonie bij kinderen <sup>‡</sup>                 | 1,53 (0,48–4,87)        | 2,85 (0,60–13,7)        | 1,44 (0,36–5,68)        | 2,40 (0,68–8,48)        |
| Pneumonie bij ouderen <sup>L</sup>                  | 1,48 (0,55–3,95)        | 1,68 (0,76–3,69)        | 1,57 (0,72–3,43)        | 1,59 (0,78–3,25)        |
| Lage luchtweginfecties                              | 1,24 (0,54–2,83)        | 1,70 (0,67–4,32)        | 1,36 (0,59–3,15)        | 1,56 (0,69–3,51)        |
| Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling           | <b>1,94 (1,25–3,02)</b> | <b>2,01 (1,27–3,18)</b> | <b>1,99 (1,16–3,41)</b> | <b>1,64 (1,16–2,30)</b> |
| Astma <sup>a</sup>                                  | 0,82 (0,53–1,26)        | 0,87 (0,56–1,33)        | 0,90 (0,60–1,35)        | 0,91 (0,57–1,44)        |
| Astma bij kinderen <sup>b</sup>                     | 0,76 (0,37–1,56)        | 0,71 (0,36–1,42)        | 0,78 (0,39–1,54)        | 0,73 (0,36–1,46)        |
| Chronische bronchitis/bronchiëctasieën <sup>c</sup> | 1,44 (0,61–3,42)        | 1,71 (0,72–4,07)        | 1,54 (0,67–3,52)        | 1,81 (0,81–4,03)        |
| COPD <sup>c</sup>                                   | 0,96 (0,62–1,50)        | 1,03 (0,67–1,60)        | 0,99 (0,64–1,54)        | 0,97 (0,67–1,41)        |
| Coronaire hartziekte <sup>c</sup>                   | 1,29 (0,87–1,92)        | 1,24 (0,84–1,83)        | 1,25 (0,86–1,82)        | 1,34 (0,85–2,12)        |
| Vertigosyndroom                                     | 1,73 (0,79–3,78)        | 1,58 (0,75–3,31)        | 1,24 (0,61–2,51)        | 1,15 (0,65–2,04)        |
| Vertigo/Duizeligheid                                | 1,55 (0,88–2,74)        | 1,46 (0,83–2,57)        | <b>1,95 (1,05–3,64)</b> | 1,67 (0,92–3,02)        |
| Eczeem                                              | 1,26 (0,49–2,35)        | 1,30 (0,52–3,23)        | 1,34 (0,55–3,27)        | 1,35 (0,56–3,25)        |
| Eczeem bij kinderen <sup>‡</sup>                    | 0,94 (0,48–1,86)        | 0,98 (0,51–1,88)        | 0,97 (0,52–1,81)        | 0,95 (0,54–1,64)        |
| Gastro-enteritis                                    | 0,86 (0,50–1,47)        | 0,90 (0,47–1,73)        | 1,11 (0,50–2,45)        | 1,06 (0,55–2,06)        |
| Colitis ulcerosa/Chronische enteritis               | <b>1,61 (1,01–2,57)</b> | <b>1,62 (1,02–2,59)</b> | <b>1,66 (1,01–2,72)</b> | 1,61 (0,96–2,68)        |
| Hoge luchtweginfecties                              | 1,20 (0,82–1,75)        | 1,03 (0,70–1,52)        | 1,18 (0,71–1,95)        | 1,03 (0,71–1,51)        |
| Hooikoorts                                          | 1,03 (0,54–1,97)        | 1,08 (0,59–2,00)        | 1,22 (0,63–2,37)        | 1,21 (0,64–2,29)        |
| Acute bronchitis                                    | 1,18 (0,44–3,19)        | 1,02 (0,32–3,22)        | 0,87 (0,27–2,81)        | 0,65 (0,21–2,03)        |
| <b>Medicatie</b>                                    |                         |                         |                         |                         |
| Antibiotica <sup>d</sup>                            | 1,25 (0,84–1,87)        | 1,19 (0,73–1,93)        | 1,20 (0,77–1,86)        | 1,22 (0,81–1,86)        |
| Alle anti-infectie middelen                         | 1,02 (0,63–1,67)        | 0,98 (0,52–1,86)        | 0,98 (0,55–1,74)        | 0,97 (0,55–1,71)        |

Associaties zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, registratieduur

Significante ( $p < 0,05$ ) verschillen zijn dikgedrukt

<sup>‡</sup> 0-14 jaar

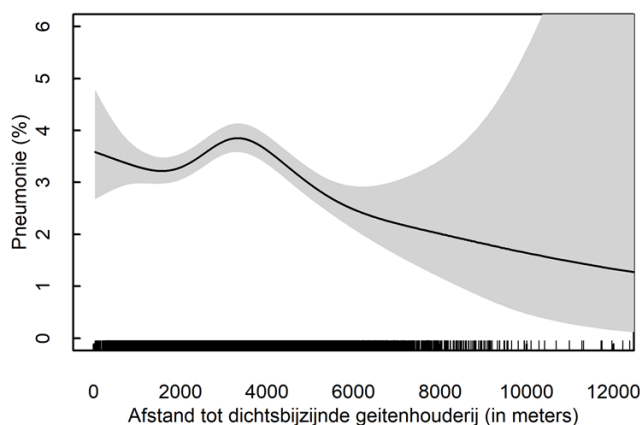
<sup>L</sup> ≥65 jaar

<sup>a</sup> Patiënten met leeftijd ≥6 jaar

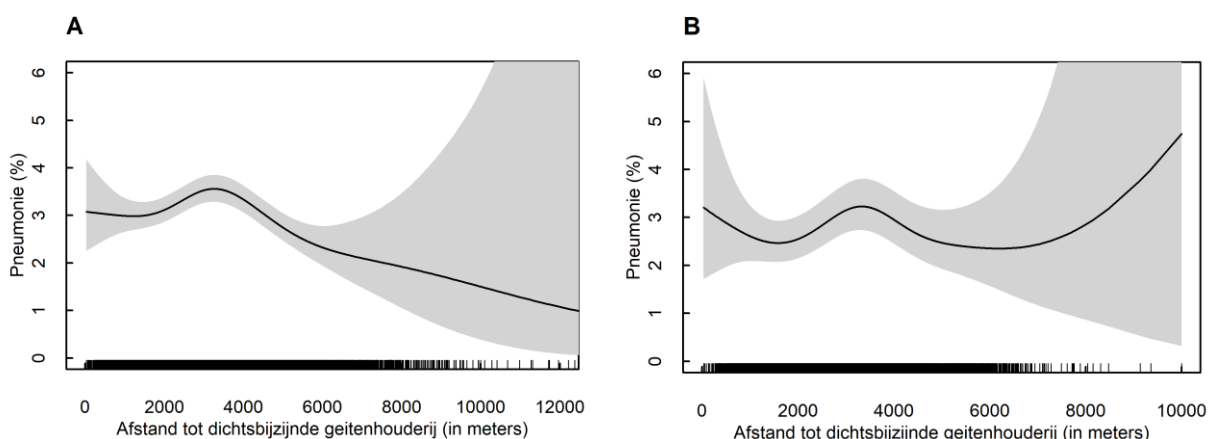
<sup>b</sup> Patiënten met leeftijd 6-14 jaar

<sup>c</sup> Patiënten met leeftijd ≥40 jaar

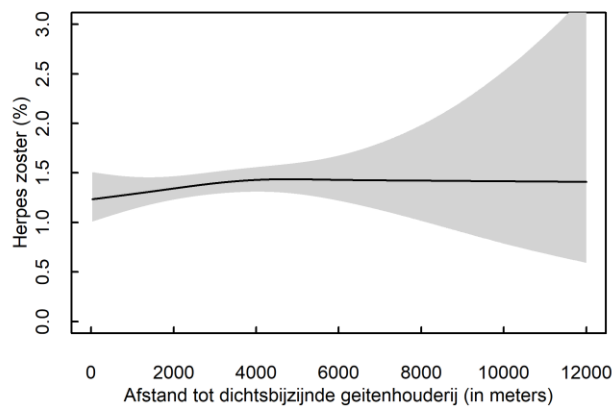
<sup>d</sup> Amoxicilline, doxycycline, erytromycine, azitromycine



**Figuur S1.** Associatie tussen de woonafstand tot de dichtstbijzijnde geitenhouderij en het hebben van een longontsteking in 2014-2017 weergegeven met een spline voor alle leeftijden in Gelderland, Overijssel en Utrecht (n=65.251; gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en de aanwezigheid van een varkensbedrijf binnen 500 meter, een schapen- en nertsenbedrijf binnen 1000 meter en een pluimveehouderij binnen een straal van 2000m). De p-waarde van de spline is  $<0,001$ , terwijl een lineair model een p-waarde van 0,06 laat zien. De spline plot laat tot ca. 4000m een verhoogde prevalentie zien van 3-4%, waarna deze daalt naar een prevalentie van 1-2%.



**Figuur S2.** Associatie gestratificeerd voor volwassenen (A) en kinderen (B) tussen de woonafstand tot de dichtstbijzijnde geitenhouderij en het hebben van een longontsteking in 2014-2017 weergegeven met een spline voor alle leeftijden in Gelderland, Overijssel en Utrecht (n=65.251; 50.696 volwassenen en 14.555 kinderen, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en de aanwezigheid van een varkensbedrijf binnen 500 meter, een schapen- en nertsenbedrijf binnen 1000 meter en een pluimveehouderij binnen een straal van 2000m). De spline is statistisch significant voor volwassenen ( $p<0,001$ ) maar niet voor kinderen ( $p=0,23$ ).



**Figuur S3.** Associatie tussen de woonafstand tot de dichtstbijzijnde geitenhouderij en het hebben van de controlediagnose herpes zoster (gordelroos) in 2014-2017 weergegeven met een spline voor alle leeftijden in Gelderland, Overijssel en Utrecht (n=65.251; gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en de aanwezigheid van een varkensbedrijf binnen 500m, een schapen- en nertsenbedrijf binnen 1000m en een pluimveehouderij binnen een straal van 2000m).

**Tabel S9.** Associaties tussen de aanwezigheid van 6 typen veehouderijen binnen een straal van 500m, 1000m en 2000m van het woonadres en longontsteking in 2014-2017 (OR (95% BI)) geanalyseerd met een meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartspraktijken voor alle leeftijden in Gelderland, Overijssel en Utrecht (n=65.251).

|                                                         | 500m             | 1000m            | 2000m            |
|---------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Geitenhouderij</b>                                   |                  |                  |                  |
| Basismodel <sup>1</sup>                                 | 1,27 (0,83-1,95) | 1,10 (0,89-1,36) | 0,95 (0,83-1,08) |
| Gecorrigeerd voor vijf typen veehouderijen <sup>2</sup> | 1,18 (0,76-1,83) | 1,15 (0,94-1,41) | 0,98 (0,85-1,14) |
| Gecorrigeerd voor NO <sub>2</sub> <sup>3</sup>          | 1,28 (0,83-1,97) | 1,10 (0,89-1,36) | 0,93 (0,81-1,07) |
| Gecorrigeerd voor leeftijd*leeftijd <sup>4</sup>        | 1,26 (0,82-1,95) | 1,12 (0,93-1,37) | 0,93 (0,81-1,06) |
| <b>Pluimveehouderij<sup>2</sup></b>                     | 0,98 (0,82-1,17) | 0,98 (0,88-1,09) | 1,06 (0,93-1,21) |
| Leghennen/ouderdieren <sup>2</sup>                      | 0,97 (0,81-1,18) | 1,01 (0,88-1,16) | 0,96 (0,79-1,16) |
| Vleeskuikens <sup>2</sup>                               | 1,17 (0,80-1,72) | 0,95 (0,77-1,18) | 0,96 (0,83-1,11) |
| <b>Rundveehouderij<sup>2</sup></b>                      | 0,92 (0,81-1,04) | 0,91 (0,79-1,05) | <sup>5</sup>     |
| <b>Varkenshouderij<sup>2</sup></b>                      | 1,07 (0,92-1,25) | 1,03 (0,92-1,15) | 0,98 (0,84-1,15) |
| <b>Schapenhouderij<sup>2</sup></b>                      | 0,85 (0,68-1,06) | 0,99 (0,87-1,13) | 0,96 (0,85-1,07) |
| <b>Nertsenhouderij<sup>2</sup></b>                      | 2,18 (1,13-4,21) | 1,39 (1,01-1,93) | 1,51 (1,15-1,98) |

<sup>1</sup> Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en een pluimveehouderij binnen 2000 meter.

<sup>2</sup> Gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, en voor de aanwezigheid van een varkens- en geitenhouderij binnen 500 meter, een schapen- en nertsenhouderij binnen 1000 meter en een pluimveebedrijf binnen 2000 meter.

<sup>3</sup> Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, een pluimveehouderij binnen 2000 meter en NO<sub>2</sub>.

<sup>4</sup> Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, een pluimveehouderij binnen 2000 meter en leeftijd\*leeftijd.

<sup>5</sup> Geen schatting mogelijk. Slechts 9 patiënten met pneumonie wonen verder dan 2000m van een rundveehouderij.



**Tabel S10.** Associaties tussen de aanwezigheid van geitenhouderijen en pluimveehouderijen binnen een straal van 500m, 1000m en 2000m van het woonadres en longontsteking in 2014, 2015, 2016 of 2017 (OR (95% BI)) geanalyseerd met een meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartspraktijken voor alle leeftijden in Gelderland, Overijssel en Utrecht (n=65.251).

|                           | <b>500m</b>      | <b>1000m</b>     | <b>2000m</b>     |
|---------------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Geitenhouderijen</b>   |                  |                  |                  |
| 2014                      | 1,49 (0,88-2,53) | 1,15 (0,90-1,48) | 1,01 (0,87-1,18) |
| 2015                      | 1,37 (0,81-2,32) | 1,18 (0,94-1,46) | 1,03 (0,89-1,19) |
| 2016                      | 1,30 (0,85-2,00) | 1,11 (0,89-1,39) | 0,98 (0,86-1,13) |
| 2017                      | 1,32 (0,86-2,03) | 1,12 (0,90-1,39) | 0,97 (0,84-1,11) |
|                           |                  |                  |                  |
| <b>Pluimveehouderijen</b> |                  |                  |                  |
| 2014                      | 1,03 (0,86-1,23) | 0,96 (0,85-1,07) | 1,05 (0,92-1,21) |
| 2015                      | 0,98 (0,83-1,16) | 0,96 (0,86-1,07) | 1,05 (0,92-1,20) |
| 2016                      | 0,98 (0,83-1,16) | 0,97 (0,87-1,08) | 1,05 (0,90-1,22) |
| 2017                      | 0,98 (0,83-1,15) | 0,97 (0,87-1,08) | 1,03 (0,90-1,18) |