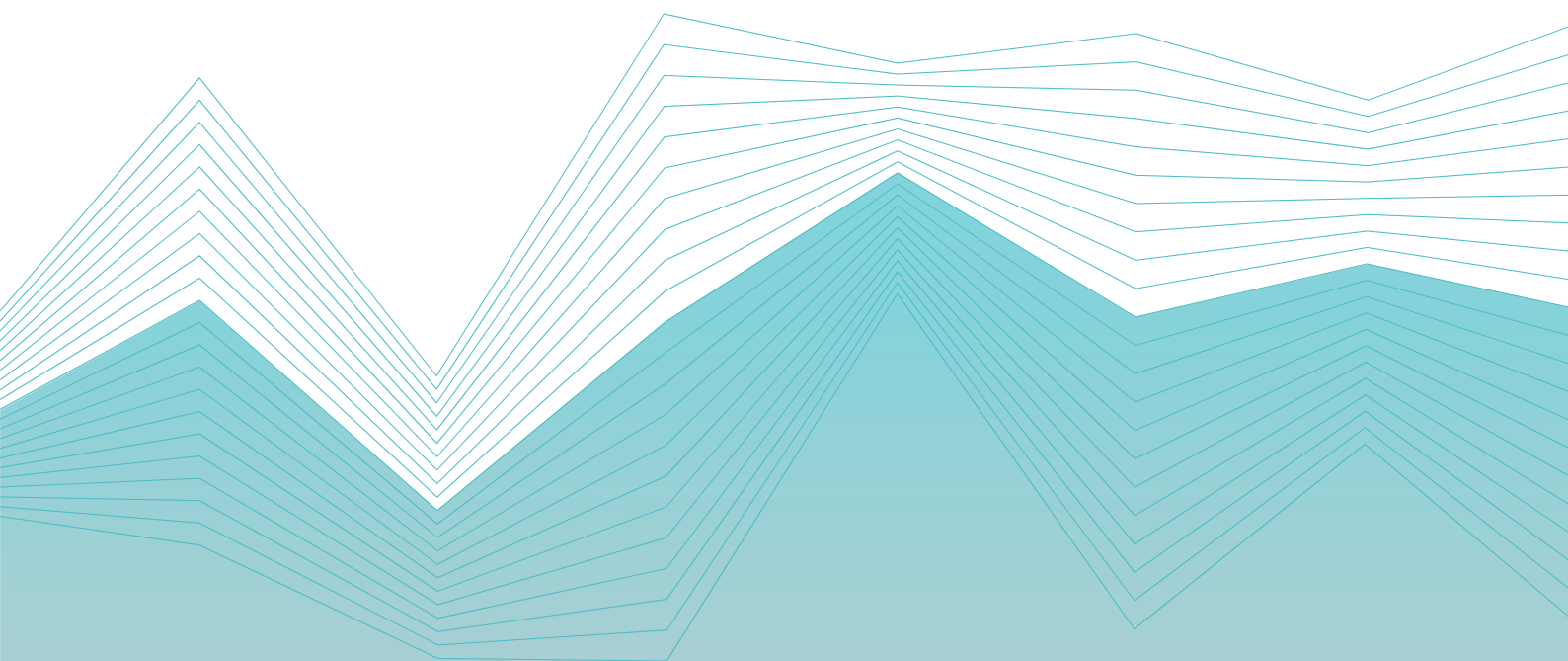


Veehouderij en Gezondheid Omwonenden III

Longontsteking in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen;
actualisering van gegevens uit huisartspraktijken 2014 – 2016



NIVEL
Kennis voor betere zorg



Universiteit Utrecht



WAGENINGEN
UNIVERSITY & RESEARCH

Veehouderij en Gezondheid

Omwonenden III

Longontsteking in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen;
actualisering van gegevens uit huisartspraktijken 2014 – 2016

Redactie

IJzermans CJ, Smit LAM, Heederik DJJ en Hagenaars TJ

Onderzoekers

Baliatsas C, Dückers M, IJzermans CJ (Nivel), Heederik DJJ, Huss A, Smit LAM (IRAS/UU), Hogerwerf L, Post P (RIVM), Boender GJ, Hagenaars TJ, Petie R (WBVR)

ISBN/EA 978-94-6122-515-3

<http://www.nivel.nl>

nivel@nivel.nl

Telefoon 030 2 729 700

© 2018 Nivel, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Gegevens uit deze uitgave mogen worden overgenomen onder vermelding van Nivel en de naam van de publicatie. Ook het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

Voorwoord

De resultaten van de programma's IVG (Intensieve Veehouderij & Gezondheid, 2011) en VGO (Veehouderij en Gezondheid Omwonenden, 2016 en 2017) wijzen op consistente associaties tussen het wonen in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen en een verhoogd risico op longontsteking. Deze risico's werden in kaart gebracht voor de jaren 2007 t/m 2013. Voor analyses van de risico's werd gebruik gemaakt van gegevens uit de elektronische patiënten dossiers van huisartsen in het oosten van de provincie Noord-Brabant en het noorden van de provincie Limburg en van vragenlijstgegevens en resultaten van medisch onderzoek bij 2500 omwonenden. Het risico op longontsteking bleek verhoogd in een straal van 1 kilometer rondom pluimveehouderijen en twee kilometer rondom geitenbedrijven. Afhankelijk van het onderzoeksjaar ging het daarbij om 150-200 vermijdbare gevallen van longontsteking per 100.000 mensen. Over de oorzaken van de gevonden associaties kon alleen worden gespeculeerd.

De voor de financiering van deze studies verantwoordelijke ministeries (VWS en LNV) besloten om hetzelfde consortium opdracht te geven voor vervolgonderzoek naar de oorzaak van de associatie in de nabijheid van geitenhouderijen. Daarbij was gewenst dat er de beschikking zou zijn over recentere gegevens uit de huisartspraktijk. In dit rapport zal deze actualisering worden gepresenteerd voor de jaren 2014 t/m 2016. De onderzoekers hebben de opdrachtgevers voorgesteld de opdracht te verruimen: niet alleen geiten in de nabijheid, maar ook pluimvee (waarvoor in IVG en VGO ook een associatie bestond, zij het zwakker) en andere diersoorten. Daarnaast hebben de onderzoekers in een aantal analyses niet alleen longontsteking, maar meerdere problemen van de luchtwegen en symptomen en aandoeningen meegenomen die al dan niet gerelateerd zouden kunnen zijn aan veehouderij in de nabijheid van de woning.

Het onderzoek werd uitgevoerd door het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (Nivel, Utrecht), het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht en de Wageningen Bioveterinary Research (onderdeel van Wageningen Universiteit & Research). Een deel van de analyses waarvoor het Nivel en IRAS opdracht kregen, werd (onder hun supervisie) uitgevoerd door een promovendus van het RIVM/IRAS en diens begeleider.

Dit onderzoek maakt deel uit van het onderzoeksprogramma Veehouderij en Gezondheid Omwonenden, VGO III.

Wij danken de deelnemende huisartsen, de veldwerkers en databeheerders van het Nivel, Mark Nielen voor zijn hulp bij het omgaan met episodes en de mensen van de Trusted Third Party (Stichting Informatie Voorziening Zorg, IVZ in Houten) die zorg droegen voor de uitvoering van de privacyregeling.

De actualisering zoals hier gepresenteerd zal bijdragen aan de verdere onderbouwing van de voorziene studies in het programma VGO III, maar ook bijdragen aan discussies in het land, in provincies, gemeenten en dorpsraden, bij brancheorganisaties en zorgorganisaties over de inrichting van de veehouderij en de mogelijke effecten voor de gezondheid van omwonenden.

Utrecht, september 2018

Joris IJzermans, Lidwien Smit, Dick Heederik en Thomas Hagenaars

Inhoud

Voorwoord	3
Samenvatting	5
1 Aanleiding	8
2 Methoden	10
2.1 Beschikbare gegevens	10
2.2 Ecologische (gebieds-)vergelijking	13
2.3 Associatie tussen afstand geiten- en pluimveehouderijen en longontsteking; regressieanalyses	14
2.4 Associatie tussen afstand geiten- en pluimveehouderijen en longontsteking; kernel-analyse	14
3 Resultaten	16
3.1 Ecologische analyses	16
3.2 Resultaten regressieanalyses	18
3.3 Resultaten Kernel-analyses 2014-2016	23
3.4 Andere gezondheidsproblemen	25
4 Discussie	26
Literatuurlijst	29
Lijst van afkortingen	30
Bijlagen	31

Samenvatting

Aanleiding

Er wordt discussie gevoerd over de (intensieve) veehouderij in ons land. Naast de zorgen om dierenwelzijn is er, vooral naar aanleiding van de Q-koorts uitbraak, de vogelgriep, antibioticaresistentie en (andere) dreigende zoönosen, aandacht voor de mogelijke gevolgen voor de gezondheid van mensen die in de omgeving van veehouderij wonen. GGD'en en huisartsen zochten de publiciteit omdat zij, en/of hun patiënten een relatie zagen tussen het wonen bij veehouderij en bepaalde aandoeningen, met name van de luchtwegen. Discussies werden eveneens gevoerd in de landelijke politiek en (vooral) op het niveau van provincie, gemeente en dorpsraad. Er was niet veel wetenschappelijke literatuur om op terug te vallen: de meerderheid ervan was afkomstig uit de Verenigde Staten waar vooral de infrastructuur van de veehouderij en het gezondheidszorgsysteem erg verschillen van de Nederlandse situatie.

De afgelopen jaren zijn daarom diverse rapporten en wetenschappelijke artikelen verschenen over de mogelijke gezondheidseffecten van het wonen in de nabijheid van veehouderijen. De projecten IVG (Intensieve Veehouderij & Gezondheid, Heederik & IJzermans, 2011) en VGO (Veehouderij & Gezondheid Omwonenden, Maassen et al, 2016, Hagenaars et al, 2017) werden in opdracht van de ministeries van VWS en EZ/LNV uitgevoerd in het oosten van de provincie Noord-Brabant en het noorden van de provincie Limburg.

Onder omwonenden van pluimvee- en geitenhouderijen bleken zich over een aantal opeenvolgende jaren meer gevallen van longontsteking voor te doen. De associatie tussen het voorkomen van longontsteking en het wonen in de nabijheid van pluimveehouderijen kan mogelijk worden verklaard door de uitstoot van fijnstof en endotoxinen door deze bedrijven, mogelijk in combinatie met de al aanwezige achtergrondblootstelling. De oorzaak van de associatie tussen longontsteking en wonen in de nabijheid van geitenhouderijen is vooralsnog onbekend en een rol voor fijnstof en endotoxinen lijkt minder waarschijnlijk. Deze bevinding is aanleiding voor de genoemde ministeries om vervolgonderzoek te entameren naar de oorzaak van deze associaties.

Als eerste stap in dit onderzoeksprogramma VGO III is aan het Nivel, IRAS en WUR (zie afkortingenlijst achterin dit rapport) opgedragen analyses, uit het eerdere VGO-project, te herhalen voor een recentere periode. Doel van deze actualisering is om na te gaan of de associatie tussen het wonen in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen en het voorkomen van longontsteking nog steeds kan worden aangetoond voor de jaren 2014 t/m 2016.

Methoden

In de analyses is gebruik gemaakt van gegevens uit de elektronische patiënten dossiers van 26 huisartspraktijken in Brabant en Limburg, waarvan 23 bruikbaar waren voor analyses met de woonafstand tot veehouderijen. Het betreft hier, afhankelijk van het type analyse, 90.000 tot 103.000 bij een huisarts ingeschreven patiënten. Voor één van de analyses werd gebruik gemaakt van een referentiebestand van ongeveer 75.000 patiënten van 22 huisartspraktijken uit delen van het land met minder geiten- en pluimveehouderijen die als controlegroep werd gebruikt. In alle gevallen gaat het om huisartspraktijken uit plaatsen met minder dan 30.000 inwoners. Bij de deelnemende huisartspraktijken werd de kwaliteit van de registratie vooraf gecheckt.

Gebruikmakend van strikte privacyregels werden de woningen van huisartspatiënten ge-geocodeerd, zodat precieze afstanden tot veehouderijen konden worden bepaald. Voor het lokaliseren van de veehouderijen werd gebruikgemaakt van BVB-gegevens (Bestand Veehouderij Bedrijven) van 2015. In dit project werden vijf methoden van analyseren gebruikt, in de praktijk allemaal regressieanalyses. In één methode worden twee gebieden vergeleken (Brabant/Limburg met landelijke controlegebieden) in een ecologische (gebieds-)analyse. Bij de andere vier typen regressieanalyses wordt de woonafstand tot veehouderijen op verschillende manieren gerelateerd aan het optreden van longontsteking (binnen Brabant en Limburg). Deze benadering is gekozen om te onderzoeken in welke mate uitkomsten van het onderzoek afhankelijk zijn van aannames die bij de toepassing van verschillende analysemethoden worden gedaan.

Resultaten

In de jaren 2014-2016 zien we dezelfde verhoging van het aantal longontstekingen bij omwonenden van geitenhouderijen als in de jaren ervoor. Een vergelijking tussen het VGO studiegebied en controlegebieden in het land, met minder/geen geitenhouderijen in de omgeving laat zien dat er in het studiegebied statistisch significant vaker longontsteking wordt gediagnosticeerd door huisartsen. Het aantal gevallen van longontsteking is in het studiegebied jaarlijks gemiddeld circa 50% hoger.

Omdat er systematische verschillen kunnen bestaan tussen huisartsen en huisartspraktijken en de classificatie van longontsteking in het registratiesysteem werden diverse analysetechnieken toegepast met ieder hun voor- en nadelen, maar wel complementair aan elkaar. Er is in dit project niet een duidelijke voorkeursmethode naar voren gekomen. Er zijn duidelijke associaties gevonden tussen de afstand van een geitenbedrijf tot het woonadres. Deze associatie is in alle toegepaste analysemethoden aangetoond en daarmee is deze gevonden associatie robuust en niet sterk afhankelijk van de gedane aannames in de verschillende analysemethoden. De associatie is vooral sterk naarmate de afstand tussen woning en geitenhouderij kleiner is: bij één van de analysemethoden is deze tot (minstens) 2000 meter afstand statistisch significant, bij twee andere tot 500 meter afstand. De 'kernel-analyse' laat zien dat de risicoverhoging voor longontsteking rondom geitenhouderijen voor de jaren 2014-2016 vergelijkbaar is met de eerder onderzochte jaren (2009-2013). Onder bewoners bij wie binnen twee kilometer rondom de woning één geitenhouderij ligt, treden 32%, 24% en 25% (resp. 2014, 2015, 2016) meer gevallen van longontsteking op vergeleken met bewoners zonder geitenhouderij binnen twee kilometer van de woning.

Gerekend over de gehele studiepopulatie correspondeert het verhoogde risico op longontsteking in de nabijheid van geitenhouderijen in deze analyse (onder de aanname dat het een causale associatie betreft) met ongeveer 124 (7.8%) vermijdbare gevallen onder ongeveer 1600 gevallen van longontsteking per 100.000 omwonenden (gedefinieerd als huisartspatiënten in de dataset) in 2014, 122 (6.0%) vermijdbare gevallen onder ongeveer 2000 gevallen van longontsteking per 100.000 omwonenden in 2015 en 134 (7.2%) vermijdbare gevallen onder ongeveer 1900 gevallen van longontsteking per 100.000 omwonenden in 2016.

De resultaten van de associatie tussen longontsteking en geitenhouderijen worden nauwelijks beïnvloed door de aanwezigheid van andere typen veehouderij in de omgeving.

De associatie met longontsteking wordt in nagenoeg even grote mate gevonden voor beide grootste risicogroepen: ouderen en kinderen.

De in het VGO-project gevonden associatie tussen het voorkomen van longontsteking en pluimveehouderijen in de nabijheid van de woning kon worden bevestigd voor het jaar 2014. In de jaren 2015 en 2016 was de associatie niet (meer) statistisch significant.

Discussie

De in de eerdere VGO studie (over de periode 2007-2013) gevonden associatie tussen het wonen in de nabijheid van een geitenhouderij en het voorkomen van longontstekingen binnen een reikwijdte van twee kilometer is bevestigd voor de periode 2014-2016. Uit een vergelijking met controlegebieden in delen van het platteland in Nederland met minder veehouderij bleek wederom dat in het studiegebied in Noord-Brabant en Limburg 50 à 60% vaker longontsteking wordt gediagnosticeerd. Vergeleken met de associaties tussen longontsteking en andere diersoorten in de nabijheid van de woning zijn de associaties met geitenhouderijen relatief sterk, in termen van omvang van de verhoging van het risico en van consistentie over de jaren. De associatie tussen het voorkomen van longontsteking en geitenhouderijen in de nabijheid van de woning is over een periode van tien jaar in dezelfde regio consistent. Het niet langer deelnemen van enige huisartspraktijken en de vervanging door nieuwe praktijken bij deze actualisering (onder meer vanwege veranderen van huisartsinformatiesysteem, of het tijdelijk te druk zijn om deel te nemen) heeft geen zichtbaar effect gehad.

De associatie tussen longontsteking en de nabijheid van pluimveehouderijen daarentegen is in de laatste jaren van deze actualisering niet meer statistisch significant, met uitzondering van een associatie rondom bedrijven met vleeskuikens in 2014. Omdat er rond legpluimveebedrijven relatief veel fijnstof voorkomt lijkt het verrassend dat het verband alleen nog bij vleeskuikenbedrijven wordt gezien. Naast eerdere hypothesen (IVG en VGO) dat fijnstof en endotoxinen een rol zouden spelen in het voorkomen van meer longontsteking rondom pluimveehouderijen kan een andere (onbekende) factor hebben meegespeeld die in recente jaren afgenomen is. Het is belangrijk om te vermelden dat voor dit resultaat alleen de afstand van patiënten met longontsteking tot pluimveebedrijven is geanalyseerd en andere factoren zoals fijnstof en endotoxinen niet zijn onderzocht. Monitoring van het voorkomen van longontsteking rondom pluimveehouderijen blijft de komende jaren gewenst. Hoewel de risicoverhoging over de periode 2007-2014 voor elk jaar statistisch significant was, was de omvang van de verhoging ook relatief beperkt, en verschillend tussen de jaren. Gezien de variatie tussen de observaties over eerdere jaren is het belangrijk om na te gaan of er daadwerkelijk sprake is van een trendbreuk na 2014 door op korte termijn de jaren 2017 en 2018 in de analyse te betrekken.

Het herhaalde resultaat maakt de associatie tussen longontsteking en de nabijheid van geitenhouderijen consistent en vraagt daarom om nader onderzoek dat dieper ingaat op de mogelijke causaliteit. Meer zicht op de causaliteit is van belang voor de volksgezondheid in het gebied. Het gaat immers om circa 130 vermijdbare gevallen van longontsteking per 100.000 omwonenden per jaar.

1 Aanleiding

Er wordt discussie gevoerd over de (intensieve) veehouderij in ons land. Naast de zorgen om dierenwelzijn is er, vooral aangezwengeld door de gevolgen van de Q-koorts uitbraak, de vogelgriep, antibioticaresistentie en (andere) dreigende zoönosen, aandacht voor de mogelijke gevolgen voor de gezondheid van mensen die in de omgeving van veehouderij wonen. GGD'en en huisartsen zochten de publiciteit omdat zij, en/of hun patiënten een relatie zagen tussen het wonen bij veehouderijen en het vaker voorkomen van bepaalde aandoeningen, met name van de luchtwegen. Discussies werden eveneens gevoerd in de landelijke politiek en (vooral) op het niveau van provincie, gemeente en dorpsraad. Er was niet veel wetenschappelijke literatuur om op terug te vallen: de meerderheid ervan was afkomstig uit de Verenigde Staten waar vooral de infrastructuur van de veehouderij en het gezondheidszorgsysteem erg verschillen van de Nederlandse situatie.

Er zijn de afgelopen jaren meerdere wetenschappelijke rapporten en artikelen verschenen over de projecten IVG (Intensieve Veehouderij & Gezondheid, Heederik & IJzermans 2011) en VGO (Veehouderij & Gezondheid Omwonenden, Maassen et al 2016, Hagenaars et al 2017). Dit waren projecten naar de mogelijke gezondheidseffecten van het wonen in de nabijheid van intensieve veehouderij in het oosten van de provincie Noord-Brabant en het noorden van de provincie Limburg. In beide projecten ging het onder meer om gezondheidsproblemen zoals geregistreerd door deelnemende huisartsen en om woonafstand van omwonenden tot veehouderijen. In IVG werden huisartsenregistraties van de periode 2007-2009 gebruikt en in VGO werden de jaren 2010-2013 onderzocht. De rapportages zijn uitgevoerd in opdracht van de ministeries van VWS en EZ/LNV (zie ook artikelen o.a. Smit 2012, Borlee 2017, van Dijk 2017, Smit 2017, Freidl 2017, Baliatsas 2017, Kalkowska 2018).

Uit het VGO-onderzoek (Maassen 2016, Hagenaars 2017) bleek, dat zich onder omwonenden van pluimvee- en geitenhouderijen over een aantal opeenvolgende jaren meer gevallen van longontsteking voordeden. Deze bevinding uit gegevens van huisartspraktijken, werd op grond van diverse analyses gedaan.

De relatie tussen het voorkomen van longontsteking bij omwonenden en pluimveehouderijen in de nabijheid van de woning wordt mogelijk veroorzaakt door de uitstoot van fijnstof en endotoxinen door deze bedrijven, naast de al aanwezige hoge achtergrondblootstelling aan fijnstof in deze regio. De oorzaak van de associatie tussen longontsteking en de nabijheid van geitenhouderijen is nog onduidelijk, hoewel de Q-koorts epidemie in elk geval in de jaren 2007-2009 een belangrijke rol zal hebben gespeeld.

Door de ministeries van VWS & EZ/LNV is, ook naar aanleiding van een advies van de Gezondheidsraad (2018) nader onderzoek toegezegd om het risico en de oorzaken beter te begrijpen. Als eerste stap binnen dit programma VGO III, is aan Nivel, IRAS en WUR verzocht eerdere VGO analyses te herhalen voor een recentere periode. Doel van deze actualisering is om na te gaan of met name de associatie tussen het wonen in de nabijheid van geitenhouderijen en het voorkomen van longontsteking (langer na de Q-koorts uitbraak) opnieuw kan worden aangetoond in het studiegebied. Dezelfde associatie wordt eveneens onderzocht voor de nabijheid van pluimveehouderijen. Bovendien wordt nagegaan of andere gevonden effecten zich nog voordoen: het voorkomen van COPD, astma –en de exacerbaties ervan -, en andere problemen van de luchtwegen, van eczeem bij kinderen en van enige inflammatoire aandoeningen van de darm. Ook wordt nagegaan in welke mate

antibiotica worden voorgeschreven. Ten slotte wordt in kaart gebracht welke seizoensinvloed er is bij het voorkomen van longontsteking.

De onderzoekers zijn gestart met het vergaren van meer onderscheidende gegevens van pluimvee- en geitenhouderijen. Deze worden verwerkt in het tweede project van VGO III (associatie pneumonie met geiten- en pluimveehouderijen in de nabijheid van de woning in de provincies Overijssel, Gelderland en Utrecht). Voor het huidige rapport kwamen deze gegevens te laat beschikbaar.

In dit rapport wordt regelmatig naar tabellen in de bijlagen verwezen. Onderstaande tekst is evenwel leesbaar zonder deze bijlagen in detail te raadplegen.

2 Methoden

2.1 Beschikbare gegevens

Onderzoeksopzet

In dit project worden vijf methoden van analyseren gebruikt: één waarbij twee gebieden worden vergeleken (Brabant/Limburg met landelijke controlegebieden) in een ecologische (gebieds-)analyse, en vier verschillende typen regressieanalyses die de woonafstand tot veehouderijen relateren aan het optreden van longontsteking (binnen Brabant en Limburg):

- A) Een analyse, waarin wordt gecorrigeerd voor de individuele huisartspraktijk ('multilevel analyse'). Hiermee wordt gecorrigeerd voor eventuele verschillen in registratiegewoontes tussen huisartspraktijken, wat een gebruikelijke methode is bij het analyseren van gegevens uit verschillende praktijken.

Om meer inzicht te krijgen in de onderzochte associaties zijn de volgende aanvullende analyses uitgevoerd:

- B-1) Een analyse per huisartspraktijk en een berekening van een gemiddeld effect over alle praktijken ('meta-analyse')
- B-2) Een eenvoudige overall analyse, alleen gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht.
- C) De kernel-analyse neemt bij berekening van het risico op longontsteking op een woonadres alle veehouderijen in beschouwing rond die woning en niet alleen het dichtstbijzijnde bedrijf. Een gevonden verband wordt 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 van de woning, in vergelijking met bewoners met geen enkele veehouderij van dat type binnen diezelfde reikwijdte.

De ecologische (gebieds-)vergelijking komt aan bod in paragraaf 2.2. De drie methoden regressieanalyse, multilevel regressieanalyse en meta-analyse worden behandeld in paragraaf 2.3 en de kernel-analyse in paragraaf 2.4. Ook in hoofdstuk 3 (Resultaten) wordt deze indeling gehanteerd.

Onderzoeksgebied en onderzoeksperiode

Het IVG-project maakte gebruik van gegevens uit de elektronische patiëntendossiers (EPDs) van deelnemende huisartspraktijken in de regio (oostelijk deel van de provincie Noord-Brabant en noordelijk deel van Limburg) over de jaren 2007 t/m 2009 en in het VGO project werd dit bestand aangevuld met de jaren 2010 t/m 2013. In het huidige project worden de jaren 2014 t/m 2016 toegevoegd. Uit het door het Nivel beheerde bestand van huisartspraktijken die deel uitmaken van het netwerk Nivel Zorgregistraties eerste lijn (NZR) wordt een referentiebestand opgebouwd over de jaren 2010-2016 van huisartspraktijken in plattelandsgemeenten (minder dan 30.000 inwoners) waar minder intensieve veehouderij is (zie ook IVG en VGO: de controlegebieden).

Bij het IVG- en VGO-onderzoek werd gebruik gemaakt van nagenoeg dezelfde deelnemende huisartspraktijken en hun ruim 100.000 patiënten. Voor het huidige onderzoek bleek dit niet mogelijk, door mutaties onder de deelnemende huisarts(praktijk)en. Daarom werden nieuwe huisartspraktijken geworven in de regio (uit dorpen/steden met <30.000 inwoners) die op hun kwaliteit van registreren werden beoordeeld voordat zij konden deelnemen. Ook de samenstelling van de controlegebieden is

deels veranderd. Voor de verdeling over het land van de controlegebieden en de ligging van het studiegebied zie figuur 1.

Onderzoekspopulatie

Het uiteindelijke bestand voor analyse is afkomstig uit 24 praktijken (25 in 2014) in het studiegebied met per jaar iets meer dan 100.000 patiënten en 22 controlepraktijken met ca 75.000 patiënten. De twee groepen zijn goed vergelijkbaar naar leeftijd en geslacht (zie tabel 1).

Met de in tabel 1 genoemde getallen wordt de ecologische (gebieds-)vergelijking uitgevoerd. Bij de vier overige methoden van analyse worden (iets) minder praktijken en patiënten meegenomen, mede afhankelijk van keuzes (met/zonder kinderen) en van de beschikbaarheid van adresgegevens.

Figuur 1 Verdeling van de deelnemende praktijken in de studie- en controlegebieden voor de periode 2014-2016. In de cirkel het studiegebied in Noord-Brabant en Limburg



Vanzelfsprekend werd in dit project zorgvuldig omgegaan met de privacy van de patiënten en werd aan de wettelijke eisen voldaan. De verschillende databestanden werden door een 'Trusted Third Party' gekoppeld en vervolgens geanonimiseerd naar de onderzoekers verzonden. Deze beschikken derhalve niet over gegevens die tot één individu herleidbaar zijn.

Tabel 1 Overzicht van het aantal patiënten in de studie- en controlegebieden per jaar

jaar	Aantal patiënten in de studiegebieden (n praktijken)	Aantal patiënten in de controlegebieden (n praktijken)
2010	116533 (28)	49201 (14)
2011	128912 (31)	69423 (20)
2012	130698 (31)	71985 (20)
2013	131004 (31)	74109 (21)
2014	106688 (25)	75390 (22)
2015	103621 (24)	74746 (22)
2016	102975 (24)	76704 (22)

Studiegebieden: Geslachtsdistributie in jaar 2010 49.6% vrouwen; Geslachtsdistributie in jaar 2016: 49.5% vrouwen. Gemiddelde leeftijd in jaar 2010: 41.4 (SD 22.8); Gemiddelde leeftijd in jaar 2016: 43.6 (SD 23.3).

Controlegebieden: Geslachtsdistributie in jaar 2010 49.7% vrouwen; Geslachtsdistributie in jaar 2016: 50% vrouwen. Gemiddelde leeftijd in jaar 2010: 41.7 (SD 23.3); Gemiddelde leeftijd in jaar 2016: 43.6 (SD 23.6).

Gegevens uit elektronische patiëntendossiers (EPDs)

In dit onderzoek wordt steeds hetzelfde materiaal gebruikt, afkomstig uit EPDs van de deelnemende huisartspraktijken. In deze EPDs wordt per contact bijgehouden met welk symptoom 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). Deze vier elementen worden geordend in ziekte-episodes. 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 (Lamberts & Wood, 1987).

Alle gegevens uit de EPDs werden verkregen via routinematige extractie bij praktijken die deelnemen aan NZR of door een eenmalige specifieke extractie voor niet-NZR deelnemers.

De data representeren prevalenties van drie typen gezondheidsuitkomsten: chronische, onomkeerbare aandoeningen, langdurige condities en acute symptomen en aandoeningen. Longontsteking wordt geclassificeerd als een acute aandoening en dat betekent dat de episode een 'eindpunt' heeft, na een bepaalde symptoomvrije periode.

In de door NZR gehanteerde procedures werd in 2015 besloten om een alternatieve methode te introduceren voor het vaststellen van ziekte-episodes, met name van belang bij bestudering van chronische aandoeningen. Longontsteking kan door een huisarts worden geregistreerd onder bijvoorbeeld de episode COPD, waardoor er onderrapportage volgt voor longontstekingen. Bij de koppeling van bestanden van verschillende jaren, ook die van voor 2015, moest daarom dezelfde definitie, respectievelijk hetzelfde algoritme van het begrip episode worden gehanteerd, waarbij longontstekingen, en bijvoorbeeld ook symptomen van de luchtwegen, zichtbaar blijven. Voor de ecologische (gebieds-)vergelijking werd op deze wijze een bestand gecreëerd van 2010 – 2016.

Diagnose longontsteking

Een longontsteking (pneumonie) is een onderste luchtweginfectie, waarbij sprake is van een ontsteking van de longblaasjes en het omringend longweefsel. In de huisartspraktijk gaat het in de overgrote meerderheid van de gevallen om zogenaamde community-acquired pneumonia (CAP). De verwekkers van pneumonie zijn vooral bacteriën en virussen (naast schimmels en parasieten). Diagnosticering door de huisarts vindt bijna altijd plaats op grond van klinische bevindingen (zie: NHG standaard 'Acuut hoesten'), 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. Onderscheid tussen bacteriële en virale pneumonie is daarom niet altijd duidelijk. Dit geldt echter voor alle deelnemende huisartsen in studie- en controlegebied. Voorspellende bevindingen voor CAP zijn: acuut hoesten, koorts, verwardheid, benauwdheid, afwijkingen bij auscultatie van de longen (m.b.v. stethoscoop), hoge hartslag en afwezigheid van bovenste luchtwegsymptomen (Bron: *Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas: community-acquired pneumonie; 4 juni 2018*). Bij de ecologische (gebieds-)vergelijking en bij de kernel-analyses wordt naast longontsteking ook naar enige andere symptomen en aandoeningen van vooral de luchtwegen gekeken.

Woonafstand tot veehouderijen

Alle adressen van de patiënten uit het studiegebied zijn ge-geocodeerd, waardoor de coördinaten van iedere woning beschikbaar waren. De provincies Noord-Brabant en Limburg verstrekten gegevens over veehouderijen in 2015, het zogenaamde Bestand Veehouderij Bedrijven (BVB, verplichte milieuvergunningregistratie). Door deze gegevensbronnen samen te voegen kan worden bepaald wat de afstand is van de woning tot de dichtstbijzijnde stal, van de woning tot de dichtstbijzijnde geitenstal, pluimveestal en stallen met andere dieren. Een geitenhouderij werd gedefinieerd als een locatie waar minimaal 50 geiten worden gehouden. Voor de regressieanalyses werden pluimveehouderijen gedefinieerd als locaties met meer dan 250 stuks pluimvee, waarbij, waar mogelijk, onderscheid is gemaakt tussen bedrijven met vleeskuikens, leghennen of ouderdieren, en andere soorten. De afstanden tot veehouderijen worden gecombineerd met gegevens uit de EPDs. Daarbij wordt alleen naar longontsteking gekeken.

2.2 Ecologische (gebieds-)vergelijking

Er worden prevalenties van longontsteking gepresenteerd voor de periodes 2010-2013 en 2014-2016, waarbij de prevalenties van de onderzoeksregio zijn vergeleken met die van de controlegebieden. Er werden vooral analyses uitgevoerd voor de gehele periode 2010-2016, met name om langjarige trends te kunnen overzien. Er werd zoveel mogelijk informatie over de pneumoniegevallen uit de EPDs gehaald en beschreven.

Naast longontsteking zijn de mogelijke associaties bestudeerd van symptomen en van (chronische) aandoeningen van de luchtwegen, en ook van enige aandoeningen uit andere orgaansystemen. Van het medicijngebruik, verkregen via de zgn. ATC-codes, werd gekeken naar alle voorgeschreven antibiotica (hoofdgroep J: anti-infectiemiddelen voor systemisch gebruik) en separaat naar de antibiotica die in de NHG-standaard Acuut Hoesten als eerste en tweede keus worden genoemd bij pneumonie: amoxicilline en doxycycline.

Resultaten worden weergegeven voor alle patiënten/omwonenden en in sommige gevallen voor kleinere groepen, met name ouderen en kinderen en leden van risicogroepen (COPD, astma en ACOS). De uitgevoerde (multilevel) analyses zijn gecontroleerd voor de invloed van individuele kenmerken, zoals leeftijd, geslacht en het deel van het jaar dat de patiënt in de praktijk stond ingeschreven ('jaardeel'). De resultaten worden weergegeven in odds ratio's (ORs) met 99% betrouwbaarheidsintervallen (BI). Het niveau waarop resultaten statistisch significant zijn, werd vastgesteld op 1% ($p < 0.01$), in verband met het grote aantal testen en om de kans op 'vals positieve' associaties te verminderen.

Voor de statistische analyses werd gebruik gemaakt van het programma STATA, versie 15.0 (Statacorp LP, College Station, Texas, USA, 2018).

2.3 Associatie tussen afstand geiten- en pluimveehouderijen en longontsteking; regressieanalyses

Associaties tussen de afstand tot geiten- en pluimveehouderijen en longontsteking zijn met regressieanalyses bepaald voor patiënten in de onderzoeksregio. In deze analyses zijn mensen met één of meerdere longontstekingen in 2014-2016 vergeleken met mensen die in deze jaren geen longontsteking hadden. Naast deze driejaars-prevalentie zijn ook de drie afzonderlijke jaren geanalyseerd. Het databestand voor deze analyses bevatte 94.295 patiënten van 23 huisartsenpraktijken. Na uitsluiting van 4.081 patiënten die op een veehouderij wonen, en 31 patiënten met meer dan één woonadres, bleven 90.183 personen over in de analyse: 73.510 volwassenen (ouder dan 18 jaar in 2016) en 16.673 kinderen. Van deze mensen kregen 3.610 een diagnose longontsteking in de periode 2014-2016 (4,0%, 3.079 volwassenen en 531 kinderen). De analyses bij kinderen zijn herhaald met de gegevens van 14.987 kinderen die niet geboren zijn in de studieperiode.

De drie hier gebruikte regressiemethoden zijn: 1) logistische regressieanalyse; 2) multilevel logistische regressieanalyse (praktijk meegenomen als *random intercept*); en 3) meta-analyse (analyse als in 1, maar dan per praktijk, en gecombineerd effect in een *random-effects* meta-analyse). Deze drie complementaire methodes zijn gebruikt om rekening te houden met verschillende factoren die invloed kunnen hebben op de ruimtelijke associaties. In hoofdstuk 4 (Discussie) wordt verder ingegaan op de interpretatie van de verschillende methodes die zijn gebruikt. Alle analyses zijn gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, en de associaties zijn daarnaast voor volwassenen en kinderen apart geanalyseerd.

De statistische analyses zijn uitgevoerd met het programma R, versie 3.4.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

2.4 Associatie tussen afstand geiten- en pluimveehouderijen en longontsteking; kernel-analyse

Met behulp van kernel-analyses zijn associaties onderzocht tussen longontsteking en de woonafstand tot geiten- en pluimveehouderijen. Hiervoor zijn dezelfde patiëntengegevens gebruikt als voor de analyses met regressietechnieken beschreven in paragraaf 2.3. 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 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 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 causaal verband betreft). Voor de technische details van de kernel-analyses wordt verwezen naar Bijlage 1 bij het VGO rapport 'aanvullende studies' (Hagenaars et al 2017) op www.rivm.nl/vgo.

3 Resultaten

3.1 Ecologische analyses

Gezondheidsverschillen tussen studiegebied en controlegebied, 2010-2016

In tabel 2 zijn voor zeven achtereenvolgende jaren de verschillen weergegeven tussen prevalenties in het studiegebied en die in de controlegebieden voor longontsteking en infecties van de lagere luchtwegen. Allereerst is duidelijk dat er in het studiegebied in alle jaren meer longontsteking wordt gediagnosticeerd, waarvan in de laatste vier jaar (2013-16) statistisch significant meer ($p < 0,01$). Uitgesplitst naar leeftijd is het beeld wat wisselend voor kinderen (voor 'bronchopneumonie') en constanter voor ouderen. Onder de tabel worden enige prevalenties voor longontsteking gegeven voor het eerste en het laatste onderzoekjaar, zoals 20.1/1000 per jaar in het VGO-gebied en 14.3/1000 per jaar in de controlegebieden in 2016. De landelijke prevalentie, inclusief inwoners van steden met meer dan 30.000 inwoners, is 16.3/1000 per jaar (<https://www.nivel.nl/nl/NZR/incidenties-en-prevalenties>, 2017).

Tabel 6 in de bijlage laat een aantal andere symptomen en aandoeningen zien. De bij luchtweginfecties behorende symptomen benauwdheid, hoesten en piepende ademhaling worden iets vaker gezien in het studiegebied, hoewel het verschil alleen in 2015 statistisch significant is. Voor andere infecties van de luchtwegen (hoge luchtweginfecties, hooikoorts, influenza) en aandoeningen uit andere orgaansystemen zijn de verschillen gering en niet statistisch significant, afgezien van depressie (in 2015), gastro-enteritis (in 2016), en vertigosyndromen. Zoals bij eerder onderzoek steeds bleek, komt astma minder vaak voor in het studiegebied, evenwel nooit statistisch significant minder. Het aantal mensen met COPD is de afgelopen jaren zover gestegen in het studiegebied dat er inmiddels geen verschil meer is met de controlegebieden.

In de tabellen 7 - 11 (zie bijlage) zijn de resultaten van tabel 2 en 6 uitgesplitst voor enkele risicogroepen, achtereenvolgens mensen met astma (zonder tevens COPD), astma (alle gevallen), COPD (zonder astma), COPD (alle gevallen), en met ACOS (Astma COPD overlapsyndroom). Bij astmatici zien we in het studiegebied vooral meer symptomen van de luchtwegen en bronchiëctasieën. Zoals eerder in het VGO onderzoek gevonden (zie ook: van Dijk, 2016a) hebben mensen met COPD in het studiegebied (veel) vaker een longontsteking, symptomen van de luchtwegen en depressie, duidend op een groter aantal of een ernstigere vorm van exacerbaties. Mensen met het overlapsyndroom ACOS in het studiegebied hebben vooral meer symptomen van de luchtwegen.

Tabel 2 Verschillen (OR, 99% BI)^a per jaar (periode 2010 – 2016) in acute en chronische aandoeningen tussen studiegebieden en controlegebieden (significante verschillen zijn dikgedrukt)*

Aandoening	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Pneumonie [†]	1.56 (0.99 – 2.47)	1.26 (0.88 – 1.80)	1.29 (0.95 – 1.75)	1.50 (1.03 – 2.17)	1.45 (1.00 – 2.10)	1.58 (1.09 – 2.30)	1.60 (1.13 – 2.28)
Pneumonie bij kinderen [‡]	1.38 (0.74 – 2.55)	1.54 (0.85 – 2.76)	1.59 (0.87 – 2.91)	1.75 (0.94 – 3.26)	1.43 (0.75 – 2.73)	1.98 (0.95 – 4.14)	2.22 (1.20 – 4.10)
Pneumonie bij ouderen [‡]	1.75 (1.08 – 2.83)	1.37 (0.94 – 1.98)	1.33 (0.95 – 1.85)	1.53 (1.07 – 2.17)	1.49 (0.98 – 2.25)	1.55 (1.09 – 2.20)	1.70 (1.18 – 2.45)
Infecties lagere luchtwegen	1.52 (1.00 – 2.31)[‡]	1.18 (0.85 – 1.64)	1.22 (0.93 – 1.61)	1.38 (0.97 – 1.95)	1.31 (0.94 – 1.83)	1.44 (1.01 – 2.05)	1.46 (1.03 – 2.05)

^a Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaardeel.

[†] Prevalentie in jaar 2010: studiegebied 1.63% vs. controlegebied 1.24%; prevalentie in jaar 2016: studiegebied 2.01% vs. controlegebied 1.43%

[‡] 0-14 jaar: N=27073 (studiegebied: 18714, controlegebied: 8359) in jaar 2010; N=25226 (studiegebied: 14108, controlegebied: 11118) in jaar 2016.

[‡] ≥65 jaar: N=29867 (studiegebied: 20651, controlegebied: 9216) in jaar 2010; N=39177 (studiegebied: 22178, controlegebied: 16999) in jaar 2016.

Afkorting: OR, Odds ratio; BI, Betrouwbaarheidsinterval.

* p < 0.01, [‡] p=0.01

In tabel 12 in de bijlage worden verschillen in gebruik van antibiotica beschreven. Deze middelen worden in de controlegebieden wat meer voorgeschreven, maar nergens statistisch significant. In het studiegebied krijgen mensen met COPD wat vaker amoxicilline of doxycycline voorgeschreven, wat ogenschijnlijk past bij het meer voorkomen van exacerbaties, hoewel dit verband ook niet statistisch significant is ($p < 0.10$).

In totaal kreeg 81% van de patiënten met de diagnose pneumonie in het studiegebied antibiotica voorgeschreven (2015 en 2016) en 83% in 2014.

Temporele effecten/Seizoensinvloeden

De figuren 2 en 3 (zie bijlage) laten zien wanneer in het jaar pneumonie vooral wordt gediagnosticeerd (gegevens niet bekeken voor controlegebieden). Daarbij is onderscheid gemaakt in twee perioden: de 'winterperiode' (november t/m maart; 5 maanden) en de overige zeven maanden, waarin pneumonie minder waarschijnlijk een complicatie is van een influenza infectie. Uit de figuren blijkt dat pneumonie maar weinig vaker voorkomt in het winterseizoen, al zijn de twee perioden dus niet precies gelijk. Dat geldt zo nodig nog sterker voor het voorkomen van de belangrijkste symptomen hoesten, benauwd en piepende ademhaling. De verdeling over het jaar wordt niet beïnvloed door het wonen binnen 500 meter van een geitenhouderij (figuren 4 en 5).

In paragraaf 3.4 wordt kort ingegaan op de associaties van een aantal gezondheidsproblemen anders dan pneumonie in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen.

3.2 Resultaten regressieanalyses

Woonafstand tot geitenhouderijen

In tabel 3 staan de associaties weergegeven tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 500 m, 1000 m, 1500 m, en 2000 m van het woonadres en longontsteking in 2014-2016 bij volwassen patiënten. Als gebruik wordt gemaakt van logistische regressieanalyse zijn alle afstanden statistisch significant geassocieerd met een hogere prevalentie van longontsteking, waarbij de associatie sterker is naarmate de afstand tot een geitenhouderij kleiner is. Een vergelijkbaar patroon is te zien voor de multilevel en de meta-analyses. De associaties zijn minder sterk statistisch significant, maar dit werd op voorhand verwacht omdat correctie voor huisartspraktijk (in de multilevel analyse) of analyse per praktijk en berekening van een gemiddeld effect (meta-analyse) tot verlies van onderscheidend vermogen leidt (power).

De meta-analyses laten positieve associaties zien tussen geitenhouderijen binnen 500 m en longontsteking voor zes van de zeven praktijken met voldoende omwonenden binnen deze afstand (om een informatieve analyse per praktijk uit te kunnen voeren) (figuur 6A Bijlage). Bij een afstand van 1000 m laten 12 van de 17 praktijken een positieve associatie zien, terwijl dit voor de helft (2000 m) of minder dan de helft (1500 m) van de praktijken geldt bij grotere afstanden (figuren 6B, 6C en 6D, Bijlage).

In een volgende stap zijn zowel de nabijheid van geiten- als pluimveehouderijen in de regressieanalyses meegenomen. De analyses bij volwassenen laten zien dat de nabijheid van een geitenbedrijf significant geassocieerd blijft met longontsteking en dat de odds ratio (OR) weinig beïnvloed wordt door variabelen voor de nabijheid van pluimveebedrijven. Als de analyses verder gecorrigeerd worden voor afstanden tot andere veehouderijen als geiten- of pluimveehouderijen, blijven de resultaten vergelijkbaar (geitenhouderij op 500 m: OR lopen uiteen van 1.55 tot 1.64 als er

gecorrigeerd wordt voor andere veehouderijen). Resultaten veranderden ook niet als de inschrijfduur bij de huisarts (aantal jaren tussen 2014-2016) als extra variabele werd meegenomen in de analyses. De OR van de analyses bij kinderen waren vergelijkbaar met die van volwassenen (tabel 13 in Bijlage), en uitsluiting van kinderen die geboren waren in de studieperiode had nauwelijks invloed op de OR en 95% BI (tabel 14 in Bijlage).

Woonafstand tot pluimveehouderijen

Voor pluimveebedrijven (alle analyses gecorrigeerd voor aanwezigheid van geitenhouderijen) is alleen voor bepaalde afstanden tot vleeskuikens (1500 en 2000 m) een significante odds ratio voor longontsteking in 2014-2016 te zien in de logistische regressieanalyses (tabel 4). Aanwezigheid van overige pluimveebedrijven (anders dan leghennen, ouderdieren, en vleeskuikens) laat juist een negatieve associatie met longontsteking zien bij de grotere afstanden (meer dan 1500 m, logistische regressie). De associaties bij kinderen laten een ander beeld zien dan bij volwassenen (tabel 15 in bijlage). De OR voor de associatie met leghennen op 1000 m is verhoogd (OR 1.20 95% BI (1.00-1.44), terwijl de associaties met vleeskuikenbedrijven of overige pluimveebedrijven juist een negatief verband laten zien. Uitsluiting van kinderen die geboren waren in de studieperiode had nauwelijks invloed op de OR en 95% BI.

Tabel 3 Associaties voor volwassenen tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 500 m, 1000 m, 1500 m, en 2000 m van het woonadres en longontsteking in 2014-2016 (OR (95% BI)), geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse

	500 m	1000 m	1500 m	2000 m
Volwassenen (n=73.510)†	1.51%	8.47%	19.05%	32.90%
Aanwezigheid geitenhouderij binnen straal rondom de woning				
Logistische regressie ‡	1.60 (1.25-2.03)***	1.36 (1.21-1.53)***	1.25 (1.14-1.37)***	1.17 (1.09-1.27)***
Multi-level§	1.33 (1.03-1.71)*	1.11 (0.97-1.28).	1.08 (0.97-1.20)	1.07 (0.98-1.18)
Meta-analyse ¶	1.58 (1.10-2.27)*	1.22 (0.97-1.55).	1.08 (0.96-1.22)	1.07 (0.97-1.18)

p<0.15; *p<0.05; **p <0.01; ***p<0.001

†Percentages volwassenen met geitenhouderij(en) binnen de aangegeven straal rondom de woning.

‡Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht.

§ Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht, en met huisartsenpraktijk als random intercept.

¶ Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartsenpraktijken (gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht).

Tabel 4 Associaties voor volwassenen tussen de aanwezigheid van een pluimveehouderij binnen een straal van 500 m, 1000 m, 1500 m, en 2000 m van het woonadres en longontsteking in 2014-2016 (OR (95% BI)), geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse en gecorrigeerd voor de aanwezigheid van geitenbedrijven binnen dezelfde straal

	500 m	1000 m	1500 m	2000 m
Pluimveebedrijf				
Volwassenen (n=73.510) †	10.78%	46.76%	79.79%	92.22%
Logistische regressie ‡	0.97 (0.85-1.10)	0.98 (0.91-1.06)	0.96 (0.88-1.05)	0.91 (0.79-1.04)
Multi-level§	0.98 (0.86-1.11)	0.97 (0.89-1.06)	1.02 (0.91-1.13)	0.90 (0.77-1.06)
Meta-analyse ¶	1.01 (0.88-1.15)	0.99 (0.89-1.10)	0.99 (0.87-1.14)	0.85 (0.69-1.04).
Kippen bedrijf				
Volwassenen (n=73.510) †	10.07%	43.13%	74.37%	90.62%
Logistische regressie ‡	1.02 (0.90-1.15)	1.02 (0.95-1.10)	1.07 (0.98-1.17).	1.03 (0.90-1.17)
Multi-level§	0.99 (0.87-1.13)	0.97 (0.89-1.06)	1.04 (0.94-1.15)	0.96 (0.82-1.12)
Meta-analyse ¶	1.01 (0.89-1.16)	0.98 (0.88-1.09)	1.00 (0.88-1.14)	0.87 (0.70-1.08)
met leghennen of ouderdieren				
Volwassenen (n=73.510) †	8.08%	36.73%	62.29%	83.65%
Logistische regressie ‡	1.03 (0.89-1.18)	1.02 (0.95-1.11)	1.00 (0.93-1.08)	0.94 (0.85-1.03)
Multi-level§	0.98 (0.85-1.14)	0.98 (0.89-1.07)	1.02 (0.93-1.12)	0.99 (0.88-1.12)
Meta-analyse ¶	1.03 (0.89-1.20)	1.00 (0.89-1.13)	1.00 (0.91-1.11)	0.92 (0.81-1.05)
met vleeskuikens				
Volwassenen (n=73.510) †	2.51%	12.19%	33.60%	52.55%
Logistische regressie ‡	1.09 (0.86-1.37)	1.08 (0.97-1.21)	1.10 (1.02-1.19)*	1.12 (1.04-1.21)**
Multi-level§	1.11 (0.87-1.40)	1.03 (0.92-1.15)	0.97 (0.89-1.06)	0.98 (0.89-1.07)
Meta-analyse ¶	1.20 (0.94-1.53).	1.01 (0.90-1.15)	0.94 (0.85-1.05)	0.96 (0.86-1.07)

Overig pluimvee				
Volwassenen (n=73.510) †	0.63%	5.27%	14.54%	24.34%
Logistische regressie ‡	0.76 (0.42-1.25)	0.87 (0.72-1.05)	0.78 (0.70-0.87)***	0.85 (0.78-0.93)***
Multi-level§	0.89 (0.52-1.52)	0.99 (0.81-1.20)	0.92 (0.80-1.05)	1.08 (0.96-1.22)
Meta-analyse ¶	1.14 (0.66-1.97)	1.07 (0.88-1.31)	0.91 (0.79-1.06)	1.10 (0.96-1.28)

p<0.15, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

†Percentages volwassenen met pluimveehouderij(en) binnen de aangegeven straal rondom de woning.

‡Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair), geslacht en geitenhouderij(en) binnen dezelfde straal.

§Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair), geslacht, geitenhouderij(en) binnen dezelfde straal, en met huisartsenpraktijk als random intercept.

¶Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartsenpraktijken (gecorrigeerd voor leeftijd (lineair), geslacht en geitenhouderij(en) binnen dezelfde straal).

Associaties in afzonderlijke jaren 2014-2016

De associaties met geitenhouderijen voor volwassenen zijn consistent als in plaats van de driejaars-prevalentie, de afzonderlijke jaren 2014-2016 worden geanalyseerd (tabel 16 in bijlage). Bij kinderen zijn de associaties met afstanden tot geitenhouderijen vooral verhoogd in 2014 en 2015 (tabel 17 in bijlage). De associaties zijn zwakker als kinderen die geboren zijn in de studieperiode uitgesloten worden (tabel 18 in bijlage). Hierbij moet opgemerkt worden dat het aantal pneumoniegevallen op jaarbasis, met name bij de kinderen, relatief gering is, zeker voor analyses met 500 m als afkappunt. Dit leidt tot een beperkter onderscheidend vermogen (statistische power) en als gevolg daarvan bredere betrouwbaarheidsintervallen dan bij de gegevens van een driejaars-prevalentie.

Bij volwassenen laat de nabijheid van vleeskuikenbedrijven voor alle afstanden een significante positieve associatie zien met longontsteking in 2014 (tabel 19 in bijlage). In 2015 worden nog een paar positieve en significante verbanden gezien, met name voor vleeskuikenbedrijven binnen 500 m. In 2016 worden geen statistisch significante associaties meer gevonden. De aanwezigheid van overige pluimveebedrijven laat in alle jaren een negatieve associatie met longontsteking zien bij de grotere afstanden (meer dan 1500 m, logistische regressie). De associaties bij kinderen in de drie afzonderlijke jaren zijn vergelijkbaar in richting en omvang met de associaties voor de driejaars-prevalentie.

Associaties met andere veehouderijbedrijven

Voor andere bedrijven dan geiten- en pluimveehouderijen zijn voor verschillende analyses positieve associaties gevonden maar minder consistent dan bij de geitenbedrijven. Een significant positieve associatie met de aanwezigheid van een schapenbedrijf binnen een afstand van 1500 m is voor volwassenen gevonden voor logistische regressie analyses (OR 1.21, 95% BI: 1.12-1.30), multilevel analyses (OR 1.11, 95% BI: 1.01-1.21) en meta-analyses (OR 1.10, 95% BI: 1.01-1.21), met een consistent beeld over de individuele jaren en alleen significant voor grotere afstanden in de logistische regressieanalyse. Bij kinderen is alleen een positieve associatie met schapen binnen een afstand van 1500 m gevonden voor logistische regressie analyses (OR 1.28, 95% BI: 1.07-1.53). Positieve associaties zijn ook gevonden voor de nabijheid van rundvee en vleesvarkens, maar alleen voor volwassenen en alleen voor logistische regressie analyses en niet consistent significant over periodes van meerdere jaren. Ten slotte is er een positieve associatie gevonden voor de aanwezigheid van nertsen binnen een afstand van 500 m die alleen statistisch significant is in de multilevel analyse en meta-analyse en consistent positief (maar niet significant) over de individuele jaren. Ook hier gaat het alleen om volwassenen en bovendien om een kleine groep (0.51% van de studiepopulatie is blootgesteld), waardoor de basis voor deze associatie zwak is. Als de analyses verder gecorrigeerd worden voor afstanden tot andere veehouderijen als geiten- of pluimveehouderijen blijven de resultaten vergelijkbaar. Ook voor schapen blijft de OR statistisch significant positief voor een afstand van 1500 m in zowel logistische regressie als multilevel analyses.

3.3 Resultaten Kernel-analyses 2014-2016

In de eerdere analyses (VGO aanvullende studies) werd door middel van kernel-analyses een consistent verband gevonden tussen het optreden van longontsteking en de nabijheid van pluimveehouderijen en geitenhouderijen over alle onderzochte jaren 2009-2013. De nieuwe analyses laten zien dat in de periode 2014-2016 de risicoverhoging rondom geitenhouderijen zich op een vergelijkbaar niveau doorzet.

Onder bewoners bij wie binnen twee kilometer rondom de woning één geitenhouderij ligt, treden 32%, 24% en 25% meer gevallen van longontsteking op (resp. voor 2014, 2015 en 2016) in vergelijking met bewoners zonder een geitenhouderij binnen twee kilometer van de woning. Gerekend over de gehele studiepopulatie correspondeert het verhoogde risico op longontsteking nabij geitenhouderijen met ongeveer 124 vermijdbare gevallen onder ongeveer 1600 gevallen van longontsteking per 100.000 omwonenden in 2014 (PAR 7.8%), 122 vermijdbare gevallen onder ongeveer 2000 gevallen van longontsteking per 100.000 omwonenden in 2015 (PAR 6.0%) en 134 vermijdbare gevallen onder ongeveer 1900 gevallen van longontsteking per 100.000 omwonenden in 2016 (PAR 7.2%).

Rondom pluimveehouderijen wordt alleen in het jaar 2014 nog een risicoverhoging gevonden, d.w.z. in 2015 en 2016 wordt geen (statistisch significante) risicoverhoging meer gevonden. Tabel 5 toont de belangrijkste resultaten van de kernel-analyses, waarbij, voor het overzicht, ook de resultaten voor de eerdere periode zijn opgenomen. De verbanden tussen het optreden van longontsteking en de nabijheid van pluimveehouderijen en geitenhouderijen zijn, net als in de eerder onderzochte jaren, gecorrigeerd voor eventuele verbanden met nabijheid tot andere veehouderijtypen. In de jaren 2014-2016 betrof dit risicoverhogingen rondom rundvee- en schapenhouderijen. Omdat dergelijke associaties tussen longontsteking en nabijheid tot rundvee- en/of schapenhouderijen ontbreken voor meerdere jaren uit de periode 2009-2016 worden ze vooralsnog niet als consistent signaal beschouwd. Tussen longontsteking en nabijheid tot varkenshouderijen en tot nertsenhouderijen wordt geen enkel verband gevonden in deze kernel-analyses.

Tabel 5 Resultaten voor een mogelijk verband tussen het voorkomen van longontsteking en de nabijheid van geitenhouderijen en pluimveehouderijen voor de jaren 2009-2016, gebruikmakend van multivariate kernel-analyses. De eerder al gerapporteerde resultaten (2009-2013) zijn grijsgedrukt weergegeven

Jaar	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Aantal gevallen per 1000	17.3	15.4	15.2	16.8	18.0	15.9	20.2	18.7
Veehouderijtype	Geiten							
Reikwijdte in km	2	1.5	1.5	1.5	2	2	2	2
Risicoverhoging (%)	52.1	13.6	31.7	34.0	12.3	31.9	23.6	25.4
PAR (%)	10.1	2.7	5.0	5.0	4.0	7.8	6.0	7.2
Veehouderijtype	Pluimvee							
Reikwijdte in km	1	1	1	1.5	1	1	n.v.t.	n.v.t.
Risicoverhoging (%)	14.8	15.9	14.3	5.6	3.7	0.6	n.v.t.	n.v.t.
PAR (%)	7.9	9.6	8.2	7.3	3.1	0.4	n.v.t.	n.v.t.

Toelichting: Per jaar is in de tweede rij de incidentie (aantal nieuwe gevallen) van longontsteking (geregistreerd bij de huisarts) aangegeven. Voor 2009 bijvoorbeeld is dit 1.730 per 100.000 patiënten. Dat wil zeggen dat bij 1.73% van de huisartspatiënten in de bestudeerde populatie in 2009 door de huisarts longontsteking werd geconstateerd. De reikwijdte geeft de afstand in kilometers van de woning tot een bedrijf van het betreffende type aan binnen welke middels de kernel-analyse werd onderzocht of het risico op longontsteking was verhoogd. Meerdere gekozen reikwijdtes (0.5km, 1.0km, 1.5km, etc.) zijn geanalyseerd; de hier aangegeven reikwijdtes zijn de 'best-fit' reikwijdtes. De aangegeven risicoverhoging beschrijft de gemiddelde procentuele verhoging van de kans op longontsteking voor een bewoner wanneer er één bedrijf van het betreffende type binnen de gekozen reikwijdte van de woning ligt. Bijvoorbeeld: Voor 2011 is de risicoverhoging rondom geitenhouderijen volgens de tabel 31.7% bij een reikwijdte van 1.5 kilometer. Dit betekent dat er onder bewoners bij wie binnen een straal van 1.5 kilometer rondom de woning één geitenhouderij ligt, 31.7% meer gevallen van longontsteking optreden dan onder bewoners zonder geitenhouderij binnen 1.5 kilometer van de woning. Voor elke extra geitenhouderij binnen 1.5 kilometer van de woning neemt het berekende risico verder toe. Het aangegeven PAR beschrijft hoeveel minder longontsteking er in het betreffende jaar zou zijn geweest als er niemand binnen de gekozen reikwijdte van bedrijven van het betreffende type zou hebben gewoond. Bijvoorbeeld: in 2013 is dit 4.0% voor geitenhouderijen bij een reikwijdte van 2 kilometer; dit komt overeen met ongeveer 72 vermijdbare gevallen onder 1.800 gevallen van longontsteking per 100.000 bewoners in 2013.

3.4 Andere gezondheidsproblemen

De vraagstelling van het huidige onderzoek betreft het voorkomen van longontsteking bij omwonenden van geiten- en pluimveehouderijen. Zoals in de tabellen 6-11 in de bijlage al is te zien, werden er echter ook analyses uitgevoerd met andere luchtweginfecties en met symptomen en aandoeningen van andere orgaansystemen. Deze gezondheidsproblemen bleken in het IVG- en/of VGO onderzoek een associatie (of juist helemaal niet) te hebben met het wonen in de nabijheid van veehouderijen. Naast de resultaten zoals in de genoemde tabellen te zien - berustend op een vergelijking tussen twee gebieden - werd daarom tevens gekeken naar associaties met blootstelling aan geiten- en pluimveehouderijen in de nabijheid van de woning. Daarbij bleken aandoeningen als astma en hooikoorts enige jaren statistisch significant minder vaak voor te komen binnen een buffer van 1000 meter van een geitenhouderij.

4 Discussie

De in de eerdere VGO-studie (over de periode 2007-2013) gevonden associatie tussen het wonen in de nabijheid van een geitenhouderij en het voorkomen van longontstekingen binnen een reikwijdte van twee kilometer is bevestigd voor de periode 2014-2016. Uit een vergelijking met controlegebieden in delen van het platteland in Nederland met minder veehouderij bleek wederom dat in het studiegebied in Noord-Brabant en Limburg 50% à 60% vaker longontsteking wordt gediagnosticeerd. Vergeleken met de associaties tussen longontsteking en andere diersoorten in de nabijheid van de woning zijn de associaties met geitenhouderijen relatief sterk, in termen van omvang van de verhoging van het risico, en consistentie over de jaren. De verbanden met varkens, schapen en runderen en, in mindere mate, pluimvee zijn zwakker en niet consistent over de jaren. Dit resultaat werd verkregen met vijf verschillende analysemethoden en is (mede daarom) zowel robuust als consistent.

Veel minder duidelijk is nu de associatie tussen longontsteking en wonen in de nabijheid van pluimveehouderijen. Voor 2014 wordt een dergelijke statistisch significante associatie (beschreven in de eerdere VGO-studie over de periode 2007-2013) nog gevonden, met name voor bedrijven waar vleeskuikens worden gehouden, maar erna niet meer. Hoewel de risicoverhoging over de periode 2007-2014 voor elk jaar statistisch significant was, was de omvang van de verhoging ook relatief beperkt, en verschillend tussen de jaren. Gezien de variatie tussen de observaties over eerdere jaren is het belangrijk om na te gaan of er daadwerkelijk sprake is van een (blijvende) trendbreuk na 2014, door zo spoedig mogelijk de jaren 2017 en 2018 in de analyses te betrekken. Het is belangrijk om te vermelden dat voor dit resultaat alleen de afstand van patiënten met longontsteking tot pluimveebedrijven is geanalyseerd en andere factoren zoals fijnstof en endotoxinen niet zijn onderzocht. Niet kan worden uitgesloten dat andere factoren dan endotoxinen en fijnstof een rol hebben gespeeld. De onderzoekers zijn gestart met het tweede project van VGO III (associatie pneumonie met geiten- en pluimveehouderijen in de nabijheid van de woning in de provincies Overijssel, Gelderland en Utrecht). In dit project zullen meer onderscheidende gegevens van pluimvee- en geitenhouderijen worden verzameld, zodat verdere differentiatie, bijvoorbeeld naar bedrijfsgrootte, aangebracht kan worden. De resultaten worden medio 2019 verwacht.

Alles beschouwend is er op dit moment geen duidelijke causaliteit te vinden voor de gevonden associatie tussen longontsteking en geitenhouderijen in de omgeving. Een relatie met de Q-koorts epidemie van 2007-2009 is zeer onwaarschijnlijk, mede door de uiteindelijk getroffen maatregelen. Positieve Q-koorts serologie komt immers even vaak voor bij patiënten met een longontsteking als bij controles en het verhoogde risico op longontsteking wordt ook gevonden rondom geitenhouderijen die altijd Q-koorts negatief zijn geweest (Maassen et al. 2016).

Dit herhaalde resultaat maakt de associatie met geitenhouderijen consistent en opvallend en vraagt daarom naar nader onderzoek dat dieper ingaat op de mogelijke causaliteit. Meer zicht op de causaliteit is van belang voor de volksgezondheid in het gebied. Het gaat immers om circa 130 vermijdbare gevallen van longontsteking per 100.000 omwonenden per jaar.

Analysmethoden

In deze studie zijn verschillende methoden gebruikt om de associaties tussen afstanden tot veehouderijbedrijven en het voorkomen van longontstekingen te analyseren. Deze methoden hebben ieder enige voor- en nadelen. Er is niet zonder meer een voorkeursmethode aan te wijzen om deze

gegevens te analyseren. De ecologische gebiedsanalyse vergelijkt dorpen/huisartspraktijken in een gebied waarin blootstelling aanwezig is met vergelijkbare dorpen en huisartspraktijken in een gebied zonder zo'n blootstelling. Op beschrijvend niveau geeft een dergelijke vergelijking informatie over het al dan niet vaker voorkomen van bepaalde gezondheidsproblemen in het studiegebied en vormt erna het startpunt voor het toevoegen van informatie over blootstelling voor nadere analyses. In dit specifieke onderzoek kunnen de verschillende gebieden op meer kenmerken van elkaar verschillen dan voor veehouderij alleen. Verschillen in het voorkomen van longontsteking tussen gebieden kunnen daarom ten onrechte worden toegeschreven aan de aanwezigheid van veehouderijen.

Er kunnen systematische verschillen bestaan tussen praktijken in de registratie van longontsteking. Een multilevel analyse houdt rekening met de verschillen in prevalentie tussen praktijken die ten dele het gevolg kunnen zijn van verschillen in registratie. Deze multilevel correctie kan echter ook associaties 'over-corrigeren'. Dit kan het geval zijn als er grote verschillen bestaan tussen praktijken voor wat betreft de aanwezigheid van geiten- of pluimveebedrijven, maar weinig contrast in blootstelling binnen praktijken. In zo'n geval is een 'single-level' analyse mogelijk een betere methode. Hier worden personen vergeleken die op korte en langere afstand van veehouderijen wonen, waarbij niet wordt gecorrigeerd voor praktijkeffecten. Deze single-level analyse is daarentegen weer gevoeliger voor 'ecological bias', bijvoorbeeld als een hoge geiten- of pluimveedichtheid in de omgeving van bepaalde praktijken correleert met een hoge incidentie van longontsteking, terwijl er geen causale samenhang is, maar er andere onderliggende verschillen bestaan (die ook oorzaak zijn van het risico op longontsteking zoals rookgewoonte of beroepsmatige blootstelling) die de associatie met afstand tot veehouderijen verklaren. Om de nadelen van single-level en multilevel logistische regressie (deels) te omzeilen is een random-effects meta-analyse als derde regressiemethode toegepast. Bij deze methode worden associaties per praktijk geanalyseerd en vervolgens gecombineerd. Een nadeel van deze methode is dat deze benadering een beperkter onderscheidend vermogen heeft (minder statistische power) en dat huisartspraktijken zonder geiten- of pluimveehouderij in de nabije omgeving niet meegenomen (kunnen) worden. Een kernel-analyse heeft als toegevoegde waarde dat de afstanden tot *alle* individuele veehouderijen rondom de woning allemaal meewegen in de gemodelleerde blootstelling, terwijl in de regressieanalyses doorgaans wordt gewerkt met, per veehouderijtype, alleen de afstand tot de dichtstbijzijnde veehouderij. Zoals hierboven beschreven laat dit onderzoek zien dat de associatie tussen longontsteking en geitenhouderij in de onmiddellijke omgeving van de woning robuust is en consistent en die met pluimveehouderijen in de omgeving wisselend. Tegelijkertijd zijn de oorzaken niet bekend. Om meer zicht te krijgen op de mogelijke oorzaak van longontsteking en de aard ervan zijn in het kader van het programma VGO III diverse onderzoeksvoorstellen ingediend, waarbij een relatie kan worden gelegd met de door ZonMw gehonoreerde TOP-studie (aan IRAS en anderen). In het huidige rapport wordt daarop niet nader ingegaan.

Sterke en zwakke punten

Het werken met materiaal uit de huisartspraktijk heeft voor- en nadelen. Alle Nederlandse huisartsen werken geautomatiseerd met behulp van een HIS en iedere huisarts maakt bij de registratie van (o.a.) symptomen en aandoeningen gebruik van hetzelfde classificatiesysteem (ICPC). Huisartsen die deelnemen aan Nivel Zorgregistraties (NZR) worden getest op de kwaliteit van registreren die aan bepaalde minimumeisen (per periode) moet voldoen. Toch bestaan er verschillen tussen huisartsen in het benoemen van bepaalde condities bij een patiënt. Voor het huidige onderzoek is getracht zoveel mogelijk gegevens in kaart te brengen, met name van symptomen en ook van symptomen en aandoeningen die mogelijk verbonden zijn met andere ziekte-episodes, zoals pneumonie met COPD. Het is mogelijk dat er misclassificatie is van pneumonie (bijvoorbeeld afgrenzing met acute bronchitis,

of een bovenste luchtweginfectie). Wij verwachten echter dat dit effect minder groot zal zijn door het grote aantal deelnemende huisartsen. Met de huidige kennis is niet bekend of huisartsen in het VGO-gebied sneller tot de diagnose pneumonie besluiten onder invloed van de resultaten van onze eerdere studies en de berichtgeving daaromtrent. In een volgend project binnen het VGO III programma wordt hier nader op ingegaan. Het is beter bekend of patiënten in het VGO-gebied al dan niet vaker hun gezondheidsproblemen presenteren aan een huisarts, onder invloed van het wonen in de nabijheid van veehouderijen. In een eerdere studie in het VGO-gebied werd gevonden dat mensen die in de buurt wonen van veehouderijen hun huisarts juist minder vaak bezoeken (van Dijk 2016b). Ook bleek de associatie tussen afstand tot geitenhouderij en zelf-gerapporteerde longontsteking in VGO niet beïnvloed te worden door de houding ten opzichte van de veehouderij van deelnemers aan het onderzoek. Het uitsluiten van mensen die hun gezondheidsproblemen zeiden te wijten aan veehouderij in de omgeving (7.8% van de deelnemers) had ook geen enkele invloed op deze associatie (Borlée, 2018).

Een ander nadeel van het gebruik van gegevens uit de huisartspraktijk is dat het, met uitzondering van geslacht en leeftijd, niet mogelijk is om te controleren voor de invloed van versturende variabelen, zoals rookgedrag en sociaaleconomische status (SES). Bij het IVG- en het VGO onderzoek werd destijds een vragenlijst gebruikt, waarbij de invloed van onder meer roken en SES op de specifieke bevindingen niet groot leek te zijn (Heederik & IJzermans. 2011, Freidl et al. 2017).

Voordelen van het gebruik van gegevens uit EPD's zijn onder meer: het betreft een grote steekproef over meerdere jaren, patiënten hebben geen last van de gegevensverzameling, er is geen invloed van de herinnering van de patiënt of van selectie van patiënten/respondenten en het is mogelijk om kwetsbare subgroepen in beeld te brengen.

Naast misclassificatie van longontsteking door verschillen in registreren van de (circa 60) deelnemende huisartsen in het studiegebied, is er ook misclassificatie mogelijk van de blootstelling aan geitenhouderijen, met name van het aantal dieren. In deze studie werd gewerkt met BVB gegevens van 2015. Dit kan leiden tot een overschatting van het aantal aanwezige dieren ten opzichte van het aantal vergunde dieren. Vanuit de brancheorganisaties was er enige kritiek op een deel van de BVB data zoals gebruikt in de VGO studie, omdat een deel van de vergunningen verouderde gegevens kon betreffen. Uit krantenberichten werd duidelijk dat er daarnaast (incidenteel) geitenhouderijen kunnen zijn zonder vergunning (Waalre, 2018), wat juist leidt tot een onderschatting van de blootstelling. 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. Buiten het bestek van deze rapportage worden momenteel vergelijkingen geanalyseerd met bestanden zoals I&R en GIAB.

Literatuurlijst

- Baliatsas C. Borlée F. van Dijk CE. van der Star B. Zock JP. Smit LAM. Spreeuwenberg P. Heederik D. Yzermans CJ. *Comorbidity and coexisting symptoms and infections presented in general practice by COPD patients: Does livestock density in the residential environment play a role?* International Journal of Hygiene and Environmental Health. 220(4) (2017):704-710.
- Borlée F. Yzermans CJ. van Dijk CE. Heederik DJJ. Smit LAM. *Increased respiratory symptoms in COPD patients living in the vicinity of livestock farms.* European Respiratory Journal 46(6) (2015):1605-14.
- Borlée F. *Respiratory health effects of livestock farm emissions in neighbouring residents.* Proefschrift Universiteit Utrecht. 2018.
- van Dijk CE. Garcia-Aymerich J. Carsin AE. Smit LAM. Borlée F. Heederik DJJ. Donker GA. Yzermans CJ. Zock J-P. *Risk of exacerbations in COPD and asthma patients living in the neighbourhood of livestock farms: Observational study using longitudinal data.* International Journal of Hygiene and Environmental Health (2016a) May;219(3):278-87.
- Van Dijk CE. Smit LAM. Hooiveld M. Zock J-P. Wouters IM. Heederik DJJ. Yzermans CJ. *Associations between proximity to livestock farms, primary health care visits and self-reported symptoms.* BMC Family Practice (2016b) 17:22. DOI 10.1186/s12875-016-0421-3
- Van Dijk CE. Zock J-P. Baliatsas C. Smit LAM. Borlée F. Spreeuwenberg P. Heederik DJJ. Yzermans CJ. *Health conditions in rural areas with high livestock density: Analysis of seven consecutive years.* Environmental Pollution 222 (2017): 374-82.
- Freidl GS. Spruijt IT. Borlée F. Smit LAM. van Gageldonk-Lafeber AB. Heederik DJJ. Yzermans CJ. van Dijk CE. Maassen CBM. van der Hoek W. *Livestock-associated risk factors for pneumonia in an area of intensive animal farming in the Netherlands.* PLoS ONE (2017): 12(3). e0174796.
- Gezondheidsraad. *Gezondheidsrisico's rond veehouderijen: vervolgadvis.* Den Haag Gezondheidsraad: februari 2018.
- Hagenaars T. Hoeksma P. de Roda Husman AM. Swart A. Wouters I. *Veehouderij en gezondheid omwonenden (aanvullende studies).* Bilthoven: RIVM. RIVM rapport 2017-0062. 2017.
- Heederik DJJ & Yzermans CJ (red.) *Mogelijke effecten van intensieve veehouderij op de gezondheid van omwonenden (IVG).* Utrecht: IRAS/UU. Nivel. 2011.
- Kalkowska DA. Boender GJ. Smit LAM. Baliatsas C. Yzermans CJ. Heederik DJJ. Hagenaars TJ. *Associations between pneumonia and residential distance to livestock farms over a five-year period in a large population-based study.* PLoS ONE (2018). 13(7):e0200813.
- Lamberts H. Wood M. *The international classification of Primary Care (ICPC).* Oxford: Oxford University Press. 1987.
- Maassen K. Smit L. Wouters I. van Duijkeren E. Janse I. Hagenaars T. IJzermans J. van der Hoek W. Heederik D. *Veehouderij en gezondheid omwonenden (VGO).* Bilthoven: RIVM. RIVM rapport 2016-0058. 2016.
- Smit LAM. van der Sman-de Beer F. Opstal-van Winden AW. Hooiveld M. Beekhuizen J. Wouters IM. Yzermans CJ. Heederik DJJ. *Q fever and pneumonia in an area with a high livestock density: a large population-based study.* PLoS One (2012);7(6):e38843.
- Smit LAM. Boender GJ. de Steenhuijsen P. Sanders WAA. Hagenaars TJ. Huijskens EGW. Rossen JWA. Koopmans M. Nodelijk G. Sanders EAM. Yzermans CJ. Bogaert D. Heederik DJJ. *Increased risk of pneumonia in residents living near poultry farms: does the upper respiratory tract microbiota play a role?* Pneumonia (2017) Feb 25;9:3. doi: 10.1186/s41479-017-0027-0.

Lijst van afkortingen

ACOS	Astma COPD Overlap Syndroom
ATC-codes	Anatomisch Therapeutisch Chemisch (indeling geneesmiddelen)
BI/CI	Betrouwbaarheidsinterval/Confidence Interval
BVB	Bestand Veehouderij Bedrijven
CAP	Community Acquired Pneumonia
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronische Obstructieve Longziekte)
EPD	Elektronisch Patiënten Dossier
EZ, ministerie van	Economische Zaken
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
SES	Sociaaleconomische status
VGO	Veehouderij & Gezondheid Omwonenden
VWS, ministerie van	Volksgesondheid, Welzijn en Sport
WBVR	Wageningen Bioveterinary Research, onderdeel van WUR
WUR	Wageningen University & Research
ZonMw	Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

Bijlagen

Tabel 6 Verschillen (OR, 99% BI)^a per jaar (periode 2010 – 2016) in acute en chronische aandoeningen tussen studiegebieden en controlegebieden (significante verschillen zijn dikgedrukt)*

Aandoening	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Hooikoorts / Allergische rhinitis	0.89 (0.60 – 1.31)	0.91 (0.64 – 1.30)	0.95 (0.71 – 1.28)	0.95 (0.73 – 1.22)	0.95 (0.75 – 1.21)	1.00 (0.80 – 1.25)	1.01 (0.78 – 1.30)
Astma ^b	0.74 (0.54 – 1.02)	0.83 (0.64 – 1.08)	0.85 (0.66 – 1.09)	0.84 (0.66 – 1.07)	0.87 (0.68 – 1.12)	0.84 (0.66 – 1.06)	0.85 (0.68 – 1.07)
Astma bij kinderen ^c	1.02 (0.65 – 1.60)	0.98 (0.66 – 1.44)	1.03 (0.72 – 1.49)	1.02 (0.72 – 1.44)	1.05 (0.74 – 1.48)	0.96 (0.69 – 1.35)	1.01 (0.70 – 1.46)
Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling	0.96 (0.59 – 1.54)	1.07 (0.71 – 1.60)	1.09 (0.82 – 1.46)	1.19 (0.91 – 1.55)	1.14 (0.90 – 1.45)	1.27 (1.03 – 1.57)	1.27 (0.98 – 1.66)
Bronchiëctasieën ^d	1.46 (0.82 – 2.60)	1.48 (0.89 – 2.48)	1.43 (0.89 – 2.32)	1.40 (0.86 – 2.27)	1.38 (0.83 – 2.29)	1.42 (0.87 – 2.33)	1.45 (0.93 – 2.27)
COPD ^d	0.83 (0.64 – 1.06)	0.89 (0.70 – 1.12)	0.91 (0.74 – 1.12)	0.97 (0.78 – 1.20)	0.97 (0.77 – 1.22)	0.98 (0.78 – 1.24)	1.01 (0.81 – 1.25)
Longkanker ^d	1.06 (0.62 – 1.79)	1.02 (0.78 – 1.34)	1.13 (0.88 – 1.45)	1.15 (0.92 – 1.43)	1.09 (0.89 – 1.33)	1.09 (0.89 – 1.35)	1.28 (0.92 – 1.78)
Hoge luchtweginfectie	1.04 (0.73 – 1.47)	0.90 (0.68 – 1.20)	0.93 (0.71 – 1.21)	0.89 (0.70 – 1.12)	0.93 (0.76 – 1.14)	0.95 (0.77 – 1.16)	0.98 (0.76 – 1.25)
Influenza	0.99 (0.41 – 2.40)	1.00 (0.51 – 1.95)	1.44 (0.73 – 2.82)	1.23 (0.65 – 2.31)	1.19 (0.59 – 2.38)	1.03 (0.50 – 2.15)	1.15 (0.76 – 1.74)
Colitis ulcerosa/Chronische enteritis	1.04 (0.75 – 1.43)	1.12 (0.88 – 1.43)	1.12 (0.89 – 1.40)	1.10 (0.88 – 1.39)	1.13 (0.92 – 1.40)	1.13 (0.90 – 1.42)	1.15 (0.91 – 1.44)
Vertigo/Duizeligheid	1.01 (0.59 – 1.73)	1.08 (0.71 – 1.65)	1.07 (0.77 – 1.50)	1.08 (0.82 – 1.42)	1.18 (0.86 – 1.63)	1.12 (0.84 – 1.50)	1.16 (0.83 – 1.62)
Eczeem	1.01 (0.61 – 1.69)	1.04 (0.69 – 1.57)	1.07 (0.73 – 1.57)	1.01 (0.64 – 1.58)	1.11 (0.72 – 1.70)	1.12 (0.75 – 1.67)	1.07 (0.72 – 1.59)
Eczeem bij kinderen ^e	1.06 (0.64 – 1.76)	1.12 (0.77 – 1.62)	1.12 (0.80 – 1.57)	1.08 (0.75 – 1.56)	1.11 (0.79 – 1.56)	1.14 (0.84 – 1.55)	1.09 (0.81 – 1.46)
Gastro-enteritis	1.16 (0.73 – 1.83)	1.22 (0.88 – 1.68)	1.22 (0.90 – 1.67)	1.11 (0.80 – 1.54)	1.08 (0.80 – 1.46)	1.14 (0.84 – 1.54)	1.42 (1.02 – 1.98)
Coronaire hartziekten ^d	1.04 (0.79 – 1.37)	1.17 (0.92 – 1.49)	1.18 (0.94 – 1.47)	1.15 (0.92 – 1.43)	1.12 (0.91 – 1.37)	1.07 (0.88 – 1.31)	1.08 (0.90 – 1.29)
Vertigosyndroom ^f	1.29 (0.86 – 1.92)	1.37 (1.02 – 1.83)	1.39 (1.09 – 1.77)	1.31 (1.01 – 1.70)	1.44 (1.12 – 1.85)	1.45 (1.10 – 1.92)	1.40 (1.06 – 1.84)
Depressie	0.93 (0.60 – 1.43)	0.99 (0.74 – 1.32)	1.04 (0.83 – 1.30)	1.10 (0.88 – 1.37)	1.25 (0.97 – 1.60)	1.26 (1.01 – 1.58)	1.23 (0.98 – 1.55)
Hypertensie zonder orgaanbeschadiging ^d	0.86 (0.71 – 1.05)	1.02 (0.83 – 1.25)	1.04 (0.85 – 1.27)	1.01 (0.83 – 1.23)	0.99 (0.82 – 1.20)	0.98 (0.82 – 1.19)	0.98 (0.81 – 1.18)

^a Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaardeel.

^b Patiënten met leeftijd ≥6 jaar. N=157324 (studiegebied: 110778, controlegebied: 46546) in jaar 2010; N=171522 (studiegebied: 98464, controlegebied: 73058) in jaar 2016.

^c Patiënten met leeftijd 6-14 jaar: N=18663 (studiegebied: 12959, controlegebied: 5704) in jaar 2010; N=17069 (studiegebied: 9597, controlegebied: 7472) in jaar 2016.

^d Patiënten met leeftijd ≥40 jaar: N=92024 (studiegebied: 64697, controlegebied: 27327) in jaar 2010; N=103695 (studiegebied: 59343, controlegebied: 44352) in jaar 2016.

^e Patiënten met leeftijd ≤14 jaar. N=27073 (studiegebied: 18714, controlegebied: 8359) in jaar 2010; N=25226 (studiegebied: 14108, controlegebied: 11118) in jaar 2016.

Afkorting: OR, Odds ratio; BI, Betrouwbaarheidsinterval.

^f Vertigosyndromen: bijv. de ziekte van Ménière, labyrinthitis, vestibulitis en benigne paroxismale positieduizeligheid.

* p < 0.01

Tabel 7 Verschillen (OR, 99% BI)^a per jaar (periode 2010 – 2016) tussen studiegebieden en controlegebieden bij patiënten met astma^{b,‡} zonder comorbide COPD (significante verschillen zijn dikgedrukt)*

Aandoening	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Pneumonie	1.17 (0.55 – 2.50)	1.10 (0.63 – 1.92)	1.07 (0.65 – 1.74)	1.13 (0.67 – 1.92)	1.00 (0.65 – 1.55)	1.21 (0.72 – 2.04)	1.42 (0.88 – 2.27)
Infecties lagere luchtwegen	1.28 (0.62 – 2.65)	1.08 (0.66 – 1.78)	1.02 (0.65 – 1.58)	1.05 (0.68 – 1.64)	1.00 (0.70 – 1.44)	1.19 (0.73 – 1.93)	1.39 (0.88 – 2.19)
Hooikoorts / Allergische rhinitis	0.82 (0.54 – 1.25)	0.98 (0.65 – 1.47)	1.02 (0.69 – 1.52)	0.92 (0.65 – 1.28)	0.96 (0.68 – 1.34)	1.01 (0.73 – 1.40)	1.04 (0.75 – 1.44)
Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling	1.01 (0.64 – 1.61)	1.04 (0.64 – 1.70)	1.07 (0.77 – 1.49)	1.26 (0.84 – 1.91)	1.27 (0.86 – 1.88)	1.33 (0.92 – 1.91)	1.45 (1.00 – 2.10)[‡]
Longkanker ^c	1.51 (0.20 – 11.2)	1.10 (0.35 – 3.40)	1.51 (0.53 – 4.30)	1.36 (0.51 – 3.63)	1.03 (0.37 – 2.86)	0.60 (0.20 – 1.81)	0.86 (0.30 – 2.45)
Hoge luchtweginfectie	0.95 (0.60 – 1.50)	0.80 (0.58 – 1.10)	0.88 (0.65 – 1.19)	0.79 (0.61 – 1.02)	0.93 (0.74 – 1.17)	0.92 (0.74 – 1.14)	0.88 (0.64 – 1.19)
Influenza	0.91 (0.27 – 2.99)	0.79 (0.26 – 2.42)	1.23 (0.40 – 3.82)	1.00 (0.47 – 2.12)	0.86 (0.27 – 2.74)	0.95 (0.25 – 3.55)	1.01 (0.56 – 1.82)
Colitis ulcerosa/Chronische enteritis	0.84 (0.44 – 1.61)	1.02 (0.60 – 1.73)	1.06 (0.64 – 1.74)	1.01 (0.62 – 1.63)	1.09 (0.69 – 1.72)	1.00 (0.63 – 1.58)	0.99 (0.63 – 1.56)
Vertigo/Duizeligheid	1.01 (0.53 – 1.91)	0.95 (0.58 – 1.56)	1.20 (0.74 – 1.95)	1.19 (0.80 – 1.75)	1.28 (0.82 – 1.98)	1.17 (0.78 – 1.75)	1.42 (0.91 – 2.20)
Eczeem	1.10 (0.66 – 1.84)	1.12 (0.74 – 1.69)	1.10 (0.75 – 1.60)	1.04 (0.72 – 1.51)	1.04 (0.71 – 1.50)	1.07 (0.73 – 1.56)	1.11 (0.78 – 1.60)
Gastro-enteritis	1.07 (0.56 – 2.03)	1.26 (0.79 – 2.03)	1.12 (0.72 – 1.75)	1.13 (0.69 – 1.85)	0.89 (0.53 – 1.50)	1.18 (0.73 – 1.91)	1.54 (0.93 – 2.55)
Coronaire hartziekten ^c	0.96 (0.68 – 1.36)	1.17 (0.83 – 1.65)	1.13 (0.82 – 1.55)	1.10 (0.77 – 1.56)	1.01 (0.72 – 1.40)	0.97 (0.69 – 1.37)	0.98 (0.71 – 1.36)
Vertigosyndroom	1.22 (0.66 – 2.26)	1.39 (0.77 – 2.51)	1.12 (0.64 – 1.95)	1.44 (0.96 – 2.15)	1.20 (0.79 – 1.82)	1.40 (0.89 – 2.20)	1.16 (0.84 – 1.59)
Depressie	1.11 (0.69 – 1.79)	1.16 (0.81 – 1.66)	1.05 (0.76 – 1.45)	1.17 (0.87 – 1.59)	1.23 (0.80 – 1.87)	1.35 (0.95 – 1.92)	1.16 (0.73 – 1.85)
Hypertensie zonder orgaanbeschadiging ^c	0.81 (0.63 – 1.05)	1.03 (0.80 – 1.33)	1.05 (0.83 – 1.32)	1.11 (0.89 – 1.39)	1.04 (0.81 – 1.34)	1.08 (0.83 – 1.39)	1.08 (0.83 – 1.41)

^a Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaardeel.

^b Leeftijd ≥6 jaar.

^c Leeftijd ≥40 jaar.

‡ N=9190 (studiegebied: 5956, controlegebied: 3234) in jaar 2010; N=13074 (studiegebied: 7063, controlegebied: 6011) in jaar 2016.

Afkorting: OR, Odds ratio; BI, Betrouwbaarheidsinterval.

* p < 0.01.

‡ p=0.01.

Tabel 8 Verschillen (OR, 99% BI)^a per jaar (periode 2010 – 2016) tussen studiegebieden en controlegebieden bij patiënten met astma^{b,‡} (significante verschillen zijn dikgedrukt)*

Aandoening	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Pneumonie	1.28 (0.61 – 2.64)	1.24 (0.69 – 1.21)	1.24 (0.77 – 1.97)	1.31 (0.83 – 2.08)	1.10 (0.72 – 1.66)	1.25 (0.75 – 2.08)	1.38 (0.88 – 2.17)
Infecties lagere luchtwegen	1.30 (0.67 – 2.51)	1.19 (0.72 – 1.99)	1.16 (0.76 – 1.76)	1.20 (0.81 – 1.79)	1.06 (0.74 – 1.51)	1.23 (0.77 – 1.96)	1.36 (0.88 – 2.10)
Hooikoorts / Allergische rhinitis	0.83 (0.55 – 1.24)	0.98 (0.65 – 1.48)	1.03 (0.69 – 1.53)	0.96 (0.68 – 1.34)	0.97 (0.70 – 1.36)	1.02 (0.75 – 1.40)	1.06 (0.77 – 1.45)
Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling	0.99 (0.60 – 1.61)	1.07 (0.66 – 1.74)	1.15 (0.83 – 1.60)	1.31 (0.87 – 1.98)	1.28 (0.86 – 1.89)	1.37 (0.96 – 1.96)	1.53 (1.05 – 2.24)[‡]
Bronchiëctasieën ^d	1.75 (0.72 – 4.23)	1.86 (0.83 – 4.14)	1.70 (0.83 – 3.48)	1.62 (0.84 – 3.13)	1.79 (0.90 – 3.56)	1.87 (1.00 – 3.49)[‡]	1.84 (1.00 – 3.37)[‡]
Longkanker ^c	1.06 (0.22 – 4.97)	1.46 (0.58 – 3.70)	1.53 (0.65 – 3.59)	1.71 (0.80 – 3.69)	1.27 (0.62 – 2.60)	0.99 (0.48 – 2.02)	1.26 (0.65 – 2.47)
Hoge luchtweginfectie	1.00 (0.62 – 1.60)	0.82 (0.59 – 1.14)	0.90 (0.66 – 1.23)	0.81 (0.62 – 1.07)	0.95 (0.74 – 1.22)	0.94 (0.74 – 1.19)	0.85 (0.62 – 1.16)
Influenza	1.11 (0.34 – 3.55)	0.89 (0.29 – 2.69)	1.28 (0.42 – 3.91)	1.00 (0.47 – 2.09)	1.18 (0.38 – 3.63)	0.88 (0.27 – 2.81)	1.00 (0.58 – 1.72)
Colitis ulcerosa/Chronische enteritis	0.78 (0.43 – 1.44)	0.96 (0.59 – 1.58)	0.97 (0.61 – 1.55)	0.92 (0.59 – 1.44)	0.96 (0.63 – 1.45)	0.93 (0.61 – 1.41)	0.95 (0.63 – 1.43)
Vertigo/Duizeligheid	0.92 (0.52 – 1.61)	0.97 (0.60 – 1.57)	1.25 (0.79 – 1.98)	1.15 (0.83 – 1.59)	1.26 (0.82 – 1.94)	1.14 (0.78 – 1.67)	1.46 (0.99 – 2.15)
Eczeem	1.08 (0.65 – 1.81)	1.10 (0.73 – 1.66)	1.09 (0.75 – 1.59)	1.05 (0.72 – 1.53)	1.06 (0.73 – 1.54)	1.08 (0.74 – 1.57)	1.12 (0.78 – 1.60)
Gastro-enteritis	1.20 (0.65 – 2.19)	1.35 (0.84 – 2.16)	1.04 (0.66 – 1.64)	1.16 (0.71 – 1.92)	0.89 (0.55 – 1.43)	1.15 (0.75 – 1.76)	1.43 (0.93 – 2.20)
Coronaire hartziekten ^c	0.87 (0.59 – 1.27)	1.08 (0.75 – 1.57)	1.07 (0.78 – 1.46)	1.06 (0.74 – 1.52)	0.98 (0.69 – 1.39)	0.95 (0.68 – 1.33)	0.94 (0.70 – 1.28)
Vertigosyndroom	1.08 (0.64 – 1.81)	1.21 (0.70 – 2.10)	1.07 (0.64 – 1.78)	1.41 (0.97 – 2.05)	1.27 (0.89 – 1.81)	1.42 (0.99 – 2.05)	1.12 (0.77 – 1.63)
Depressie	1.04 (0.62 – 1.73)	1.13 (0.79 – 1.60)	1.06 (0.76 – 1.49)	1.18 (0.86 – 1.62)	1.26 (0.85 – 1.86)	1.32 (0.95 – 1.84)	1.20 (0.89 – 1.62)
Hypertensie zonder orgaanbeschadiging ^c	0.84 (0.65 – 1.08)	1.03 (0.80 – 1.33)	1.05 (0.83 – 1.34)	1.08 (0.86 – 1.35)	1.06 (0.83 – 1.37)	1.07 (0.84 – 1.38)	1.08 (0.84 – 1.38)

^a Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaardeel.

^b Leeftijd ≥6 jaar, patiënten met comorbide COPD zijn niet geëxcludeerd.

^c Leeftijd ≥40 jaar.

^d N=10519 (studiegebied: 6801, controlegebied: 3718) in jaar 2010; N=14935 (studiegebied: 8098, controlegebied: 6837) in jaar 2016.

Afkorting: OR, Odds ratio; BI, Betrouwbaarheidsinterval.

* p < 0.01

[‡] p=0.01

Tabel 9 Verschillen (OR, 99% BI)^a per jaar (periode 2010 – 2016) tussen studiegebieden en controlegebieden bij patiënten met COPD^{b,†} zonder comorbide astma (significante verschillen zijn dikgedrukt)*

Aandoening	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Pneumonie	1.90 (1.10 – 3.27)	1.55 (0.90 – 2.66)	1.27 (0.78 – 2.06)	1.85 (1.24 – 2.76)	1.70 (1.03 – 2.79)	1.70 (1.07 – 2.71)	1.51 (0.99 – 2.28)
Infecties lagere luchtwegen	1.86 (1.07 – 3.24)	1.47 (0.87 – 2.46)	1.32 (0.86 – 2.04)	1.77 (1.22 – 2.56)	1.58 (1.01 – 2.47)	1.61 (1.04 – 2.49)	1.46 (0.99 – 2.16)
Hooikoorts / Allergische rhinitis	0.55 (0.27 – 1.12)	0.67 (0.36 – 1.22)	0.70 (0.38 – 1.26)	0.58 (0.36 – 0.94)	0.63 (0.39 – 1.01)	0.75 (0.44 – 1.26)	0.93 (0.52 – 1.65)
Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling	1.19 (0.67 – 2.11)	1.57 (1.00 – 2.46)[†]	1.46 (0.97 – 2.21)	1.52 (1.05 – 2.18)	1.36 (0.84 – 2.19)	1.60 (1.06 – 2.42)	1.55 (0.97 – 2.49)
Longkanker	1.14 (0.64 – 2.02)	1.07 (0.69 – 1.66)	1.08 (0.70 – 1.65)	1.08 (0.69 – 1.70)	1.27 (0.85 – 1.91)	1.18 (0.78 – 1.78)	1.17 (0.76 – 1.82)
Hoge luchtweginfectie	0.95 (0.57 – 1.56)	1.21 (0.84 – 1.75)	1.07 (0.76 – 1.50)	0.94 (0.66 – 1.34)	0.97 (0.74 – 1.28)	1.03 (0.72 – 1.46)	0.99 (0.69 – 1.41)
Influenza	0.60 (0.12 – 3.04)	2.22 (0.37 – 13.3)	2.21 (0.67 – 7.26)	0.92 (0.35 – 2.41)	0.62 (0.15 – 2.50)	0.63 (0.13 – 3.09)	1.17 (0.56 – 2.45)
Colitis ulcerosa/Chronische enteritis	1.03 (0.44 – 2.36)	1.25 (0.59 – 2.64)	1.53 (0.78 – 3.01)	1.26 (0.68 – 2.34)	1.09 (0.55 – 2.17)	1.03 (0.49 – 2.20)	1.11 (0.56 – 2.20)
Vertigo/Duizeligheid	1.41 (0.66 – 3.00)	1.20 (0.70 – 2.07)	1.24 (0.73 – 2.09)	1.16 (0.75 – 1.82)	1.39 (0.85 – 2.24)	1.23 (0.64 – 2.37)	1.32 (0.77 – 2.26)
Eczeem	0.96 (0.42 – 2.20)	0.87 (0.44 – 1.70)	0.85 (0.44 – 1.61)	0.84 (0.45 – 1.55)	0.95 (0.53 – 1.70)	1.00 (0.55 – 1.81)	1.07 (0.58 – 2.00)
Gastro-enteritis	1.20 (0.49 – 2.95)	1.69 (0.89 – 3.21)	1.03 (0.51 – 2.06)	0.84 (0.46 – 1.51)	0.98 (0.53 – 1.81)	0.98 (0.53 – 1.81)	0.78 (0.39 – 1.55)
Coronaire hartziekten	1.14 (0.83 – 1.56)	1.27 (0.95 – 1.69)	1.26 (0.98 – 1.63)	1.16 (0.90 – 1.50)	1.15 (0.91 – 1.46)	1.10 (0.88 – 1.37)	1.19 (0.95 – 1.48)
Vertigosyndroom	1.17 (0.64 – 2.11)	1.37 (0.74 – 2.56)	1.26 (0.74 – 2.15)	1.29 (0.82 – 2.03)	1.63 (1.03 – 2.60)	1.94 (1.07 – 3.52)	1.69 (0.91 – 3.15)
Depressie	1.10 (0.64 – 1.87)	1.20 (0.75 – 1.91)	1.46 (0.99 – 2.14)	1.46 (1.01 – 2.10)	1.62 (1.11 – 2.35)	1.65 (1.14 – 2.39)	1.37 (0.89 – 2.11)
Hypertensie zonder orgaanbeschadiging	0.87 (0.65 – 1.17)	0.99 (0.73 – 1.33)	1.08 (0.81 – 1.45)	1.09 (0.80 – 1.47)	1.09 (0.82 – 1.46)	1.13 (0.85 – 1.50)	1.08 (0.80 – 1.46)

^a Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaardeel.

^b Leeftijd ≥40 jaar.

÷ N=4187 (studiegebied: 2783, controlegebied: 1404) in jaar 2010; N=4922 (studiegebied: 2738, controlegebied: 2184) in jaar 2016.

Afkorting: OR, Odds ratio; BI, Betrouwbaarheidsinterval.

* p < 0.01

† p=0.01

Tabel 10 Verschillen (OR, 99% BI)^a per jaar (periode 2010 – 2016) tussen studiegebieden en controlegebieden bij patiënten met COPD^{b,†} (significante verschillen zijn dikgedrukt)*

Aandoening	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Pneumonie	1.76 (1.01 – 3.1)	1.58 (0.94 – 2.64)	1.39 (0.87 – 2.23)	1.81 (1.24 – 2.63)	1.55 (0.98 – 2.44)	1.56 (0.99 – 2.47)	1.44 (0.94 – 2.22)
Infecties lagere luchtwegen	1.69 (0.99 – 2.90)	1.48 (0.9 – 2.42)	1.43 (0.93 – 2.19)	1.72 (1.22 – 2.44)	1.44 (0.96 – 2.15)	1.52 (0.98 – 2.34)	1.41 (0.95 – 2.11)
Hooikoorts / Allergische rhinitis	0.65 (0.32 – 1.35)	0.70 (0.37 – 1.34)	0.73 (0.43 – 1.24)	0.80 (0.50 – 1.28)	0.79 (0.48 – 1.30)	0.89 (0.52 – 1.52)	1.16 (0.67 – 2.00)
Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling	1.18 (0.65 – 2.14)	1.55 (1.01 – 2.38)	1.53 (1.03 – 2.28)	1.50 (1.06 – 2.14)	1.36 (0.85 – 2.17)	1.62 (1.08 – 2.41)	1.68 (1.07 – 2.65)
Longkanker	1.13 (0.63 – 2.03)	1.16 (0.77 – 1.76)	1.11 (0.75 – 1.65)	1.20 (0.79 – 1.82)	1.30 (0.91 – 1.88)	1.22 (0.84 – 1.76)	1.24 (0.82 – 1.88)
Hoge luchtweginfectie	1.01 (0.59 – 1.72)	1.16 (0.80 – 1.70)	1.06 (0.76 – 1.46)	0.97 (0.67 – 1.39)	1.02 (0.77 – 1.36)	1.05 (0.74 – 1.47)	0.89 (0.63 – 1.26)
Influenza	0.83 (0.21 – 3.23)	2.62 (0.44 – 15.6)	1.99 (0.70 – 5.61)	0.82 (0.33 – 2.03)	1.01 (0.31 – 3.28)	0.69 (0.18 – 2.58)	1.28 (0.69 – 2.38)
Colitis ulcerosa/Chronische enteritis	0.83 (0.42 – 1.64)	0.97 (0.52 – 1.83)	1.15 (0.66 – 2.02)	0.99 (0.59 – 1.67)	0.88 (0.52 – 1.49)	0.90 (0.51 – 1.61)	0.98 (0.57 – 1.68)
Vertigo/Duizeligheid	1.08 (0.55 – 2.13)	1.18 (0.69 – 2.01)	1.29 (0.80 – 2.09)	1.11 (0.73 – 1.68)	1.31 (0.85 – 2.00)	1.16 (0.65 – 2.04)	1.35 (0.84 – 2.16)
Eczeem	0.89 (0.38 – 2.10)	0.87 (0.47 – 1.62)	0.88 (0.49 – 1.58)	0.91 (0.52 – 1.58)	1.05 (0.62 – 1.78)	1.04 (0.63 – 1.71)	1.11 (0.65 – 1.87)
Gastro-enteritis	1.36 (0.69 – 2.67)	1.73 (0.94 – 3.16)	0.94 (0.50 – 1.76)	0.96 (0.54 – 1.70)	0.90 (0.51 – 1.57)	0.94 (0.53 – 1.66)	0.80 (0.42 – 1.53)
Coronaire hartziekten	1.02 (0.75 – 1.40)	1.16 (0.87 – 1.56)	1.18 (0.91 – 1.53)	1.10 (0.84 – 1.45)	1.08 (0.83 – 1.41)	1.03 (0.79 – 1.33)	1.09 (0.87 – 1.37)
Vertigosyndroom	1.01 (0.61 – 1.68)	1.11 (0.66 – 1.88)	1.17 (0.73 – 1.88)	1.30 (0.84 – 2.01)	1.59 (1.03 – 2.45)	1.88 (1.14 – 3.10)	1.44 (0.88 – 2.36)
Depressie	0.94 (0.56 – 1.61)	1.13 (0.74 – 1.71)	1.29 (0.93 – 1.80)	1.34 (0.97 – 1.85)	1.53 (1.10 – 2.12)	1.48 (1.07 – 2.05)	1.36 (0.95 – 1.94)
Hypertensie zonder orgaanbeschadiging	0.88 (0.66 – 1.18)	0.99 (0.74 – 1.33)	1.07 (0.81 – 1.41)	1.04 (0.78 – 1.39)	1.09 (0.82 – 1.43)	1.10 (0.83 – 1.44)	1.06 (0.80 – 1.40)

^a Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaardeel.

^b Leeftijd ≥40 jaar.

÷ N=4187 (studiegebied: 2783, controlegebied: 1404) in jaar 2010; N=4922 (studiegebied: 2738, controlegebied: 2184) in jaar 2016.

Afkorting: OR, Odds ratio; BI, Betrouwbaarheidsinterval.

* p < 0.01

† p=0.01

Tabel 11 Verschillen (OR, 99% BI)^a per jaar (periode 2010 – 2016) tussen studiegebieden en controlegebieden bij patiënten met ACOS^{b, †} (significante verschillen zijn dikgedrukt)*

Aandoening	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Pneumonie	1.31 (0.51 – 3.36)	1.73 (0.74 – 4.04)	1.90 (0.94 – 3.84)	1.68 (0.96 – 2.93)	1.24 (0.67 – 2.26)	1.20 (0.58 – 2.47)	1.20 (0.58 – 2.44)
Infecties lagere luchtwegen	1.17 (0.51 – 2.68)	1.55 (0.79 – 3.06)	1.80 (0.96 – 3.38)	1.56 (0.94 – 2.58)	1.12 (0.64 – 1.94)	1.21 (0.61 – 2.38)	1.18 (0.60 – 2.32)
Hooikoorts / Allergische rhinitis	0.83 (0.35 – 1.95)	0.80 (0.35 – 1.80)	0.83 (0.38 – 1.80)	1.37 (0.68 – 2.75)	1.12 (0.55 – 2.31)	1.15 (0.58 – 2.26)	1.47 (0.65 – 3.30)
Hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling	1.14 (0.51 – 2.56)	1.61 (1.00 – 2.59)[†]	1.74 (1.13 – 2.69)	1.57 (0.94 – 2.64)	1.27 (0.69 – 2.34)	1.58 (0.97 – 2.55)	1.96 (1.14 – 3.38)
Longkanker	1.00 (0.23 – 4.29)	2.21 (0.57 – 8.52)	1.42 (0.42 – 4.85)	2.31 (0.75 – 7.05)	1.49 (0.54 – 4.10)	1.36 (0.51 – 3.66)	1.75 (0.67 – 4.57)
Hoge luchtweginfectie	1.29 (0.60 – 2.76)	0.97 (0.57 – 1.65)	1.00 (0.58 – 1.72)	1.02 (0.59 – 1.76)	1.10 (0.68 – 1.78)	1.02 (0.61 – 1.72)	0.63 (0.37 – 1.07)
Influenza	o.a.c.	1.89 (0.18 – 19.5)	1.38 (0.12 – 15.7)	0.55 (0.14 – 2.17)	1.60 (0.28 – 8.99)	0.49 (0.10 – 2.96)	1.65 (0.48 – 5.64)
Colitis ulcerosa/Chronische enteritis	0.56 (0.16 – 1.91)	0.53 (0.15 – 1.82)	0.51 (0.17 – 1.58)	0.48 (0.17 – 1.38)	0.48 (0.170 – 1.37)	0.60 (0.21 – 1.73)	0.61 (0.22 – 1.70)
Vertigo/Duizeligheid	0.61 (0.26 – 1.43)	1.10 (0.32 – 3.75)	1.50 (0.56 – 4.05)	0.96 (0.38 – 2.41)	1.07 (0.50 – 2.29)	0.96 (0.50 – 1.85)	1.57 (0.81 – 3.04)
Eczeem	0.72 (0.23 – 2.27)	0.90 (0.41 – 2.01)	0.92 (0.44 – 1.91)	1.08 (0.53 – 2.19)	1.27 (0.67 – 2.41)	1.15 (0.65 – 2.03)	1.14 (0.65 – 2.00)
Gastro-enteritis	1.97 (0.63 – 6.10)	1.96 (0.51 – 7.48)	0.67 (0.23 – 1.96)	1.33 (0.44 – 3.97)	0.72 (0.26 – 1.96)	0.93 (0.36 – 2.42)	0.85 (0.27 – 2.67)
Coronaire hartziekten	0.68 (0.37 – 1.22)	0.83 (0.49 – 1.40)	0.89 (0.56 – 1.42)	0.91 (0.57 – 1.46)	0.85 (0.52 – 1.39)	0.82 (0.54 – 1.25)	0.82 (0.55 – 1.23)
Vertigosyndroom	0.62 (0.22 – 1.73)	0.58 (0.24 – 1.41)	0.95 (0.41 – 2.20)	1.23 (0.54 – 2.79)	1.40 (0.65 – 3.04)	1.61 (0.71 – 3.66)	1.01 (0.45 – 2.25)
Depressie	0.61 (0.29 – 1.28)	0.98 (0.49 – 1.94)	0.99 (0.59 – 1.64)	1.07 (0.62 – 1.86)	1.32 (0.76 – 2.31)	1.13 (0.70 – 1.83)	1.45 (0.86 – 2.44)
Hypertensie zonder orgaanbeschadiging	0.86 (0.59 – 1.26)	0.99 (0.67 – 1.45)	1.03 (0.70 – 1.54)	0.93 (0.62 – 1.38)	1.09 (0.73 – 1.62)	1.04 (0.71 – 1.53)	1.04 (0.75 – 1.43)

^a Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaardeel.

^b Astma en COPD overlapssyndroom, leeftijd ≥ 40 jaar.

÷ N=1234 (studiegebied: 788, controlegebied: 446) in jaar 2010; N=1754 (studiegebied: 981, controlegebied: 773) in jaar 2016.

Afkorting: OR, Odds ratio; BI, Betrouwbaarheidsinterval; o.a.c. onvoldoende aantal cases.

* $p < 0.01$

[†] $p=0.01$

Tabel 12 Verschillen (OR, 99% BI)^a per jaar (periode 2010 – 2016) in medicatievoorschriften tussen studiegebied en controlegebieden (significante verschillen zijn dikgedrukt)*

Uitkomst	2014	2015	2016
Specifieke Antibiotica (Amoxicilline, Doxycycline)			
Totale steekproef	0.92 (0.75 – 1.13)	0.86 (0.68 – 1.08)	0.96 (0.75 – 1.24)
Kinderen^b	1.03 (0.77 – 1.37)	0.93 (0.69 – 1.25)	0.97 (0.71 – 1.34)
Ouderen^c	0.98 (0.8 – 1.20)	0.95 (0.77 – 1.17)	1.02 (0.81 – 1.29)
Astmapatiënten zonder comorbide COPD^d	0.88 (0.67 – 1.14)	0.84 (0.62 – 1.12)	0.82 (0.60 – 1.13)
Astmapatiënten met comorbide COPD^d	0.95 (0.75 – 1.22)	0.87 (0.65 – 1.15)	0.87 (0.64 – 1.18)
COPD-patiënten zonder comorbide astma^e	1.14 (0.91 – 1.42)	1.08 (0.83 – 1.41)	1.22 (0.92 – 1.60)
COPD-patiënten met comorbide astma^e	1.15 (0.93 – 1.42)	1.05 (0.80 – 1.37)	1.14 (0.86 – 1.50)
ACOS-patiënten^e	1.23 (0.85 – 1.78)	0.93 (0.62 – 1.38)	0.94 (0.59 – 1.50)
Alle antibiotica[‡]			
Totale steekproef	0.94 (0.82 – 1.08)	0.89 (0.77 – 1.03)	0.98 (0.79 – 1.21)
Kinderen^b	0.99 (0.78 – 1.27)	0.90 (0.69 – 1.18)	1.06 (0.81 – 1.37)
Ouderen^c	0.94 (0.81 – 1.09)	0.88 (0.77 – 1.02)	0.99 (0.79 – 1.23)
Astmapatiënten zonder comorbide COPD	0.91 (0.74 – 1.12)	0.88 (0.70 – 1.11)	0.88 (0.70 – 1.10)
Astmapatiënten met comorbide COPD	0.96 (0.79 – 1.17)	0.90 (0.72 – 1.14)	0.93 (0.72 – 1.19)
COPD-patiënten zonder comorbide astma	1.00 (0.83 – 1.21)	0.94 (0.76 – 1.16)	1.01 (0.76 – 1.36)
COPD-patiënten met comorbide astma	1.03 (0.86 – 1.23)	0.95 (0.78 – 1.16)	1.02 (0.75 – 1.38)
ACOS-patiënten^e	1.12 (0.78 – 1.62)	0.95 (0.64 – 1.40)	0.96 (0.57 – 1.63)

^a Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, jaardeel

^b Patiënten met leeftijd 0-14 jaar.

^c Patiënten met leeftijd ≥65 jaar.

^d Leeftijd ≥6 jaar.

^e Leeftijd ≥40 jaar.

Afkorting: OR, Odds ratio; BI, Betrouwbaarheidsinterval.

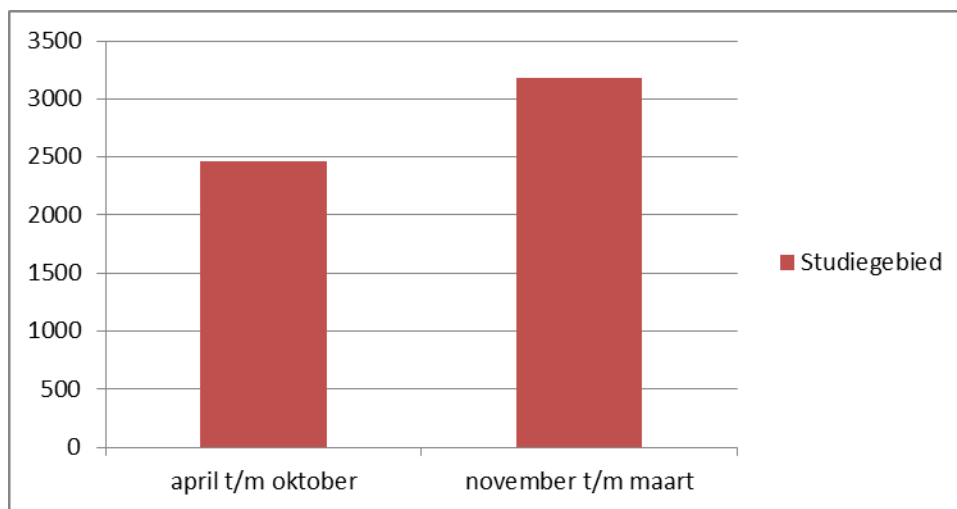
** p < 0.01

*p=0.0

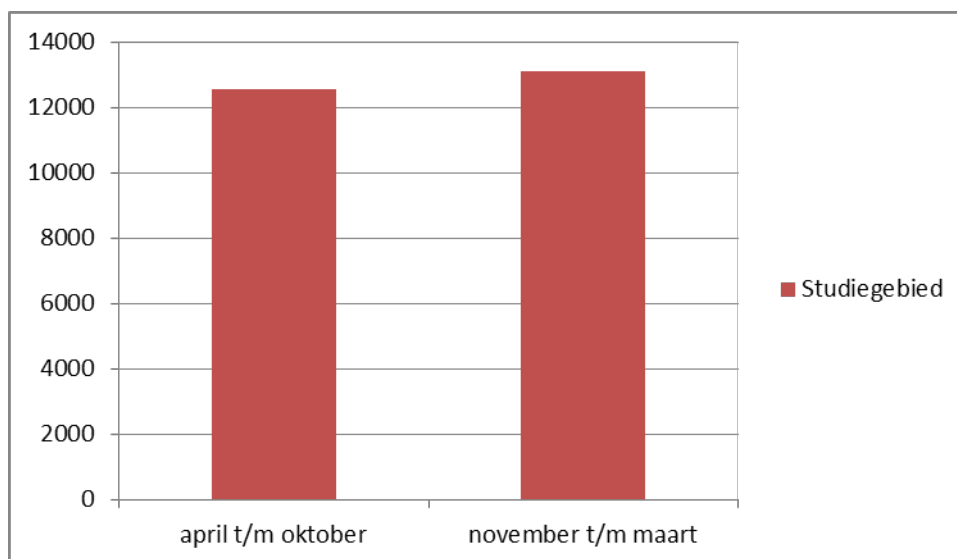
[‡]ATC hoofdgroep "J" (Anti-infectiemiddelen voor systemisch gebruik)

PM In totaal kreeg 81% van de patiënten met de diagnose pneumonie antibiotica voorgeschreven (2015 en 2016) en 83% in 2014.

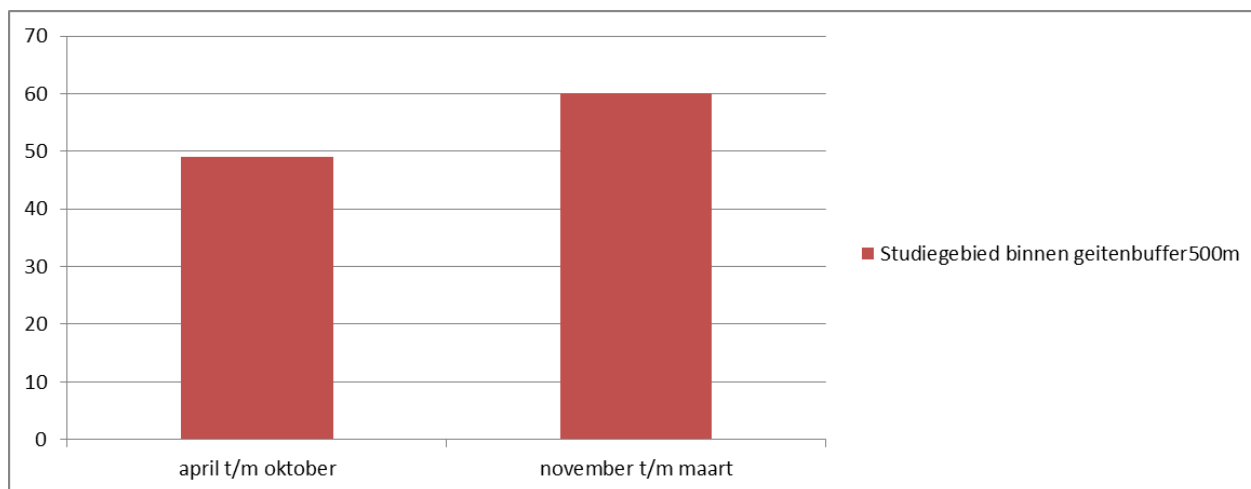
Figuur 2 Aantal contacten voor pneumonie in en buiten het winterseizoen voor de jaren 2014-2016 (4365 unieke patiënten met pneumonie) in het studiegebied. n=3176 (56%) in winter-/griepmaanden en 2460 (44%) in de overige 7 maanden



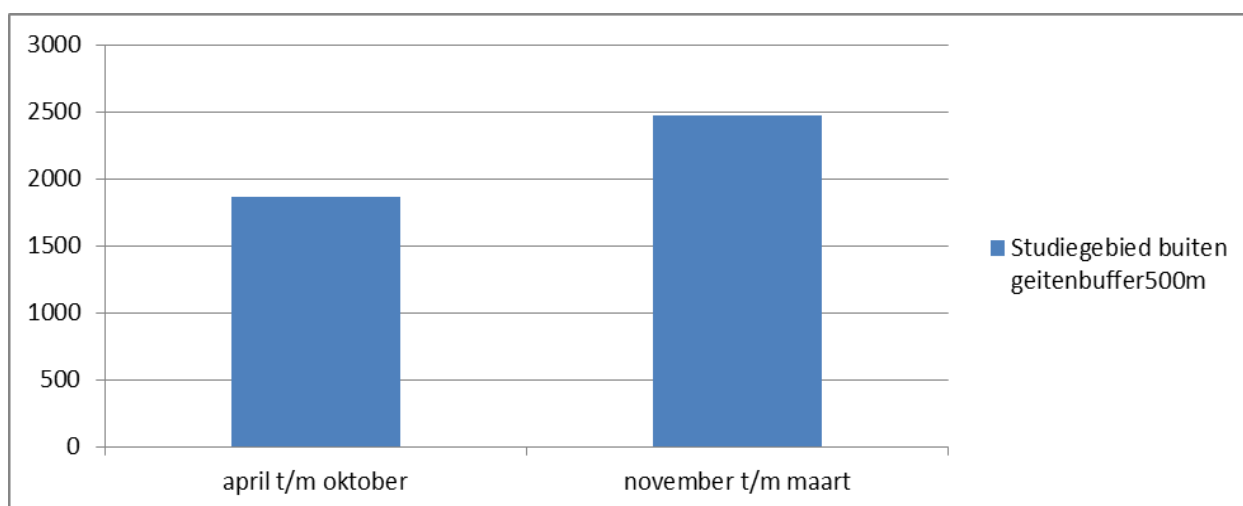
Figuur 3 Aantal contacten voor de symptomen 'hoesten', 'benauwd' en 'piepende ademhaling' in en buiten het winterseizoen voor de jaren 2014-16 bij 16.946 unieke patiënten met die symptomen in het studiegebied. n=13091 (51%) in wintermaanden, en 12565 (49%) in overige 7 maanden



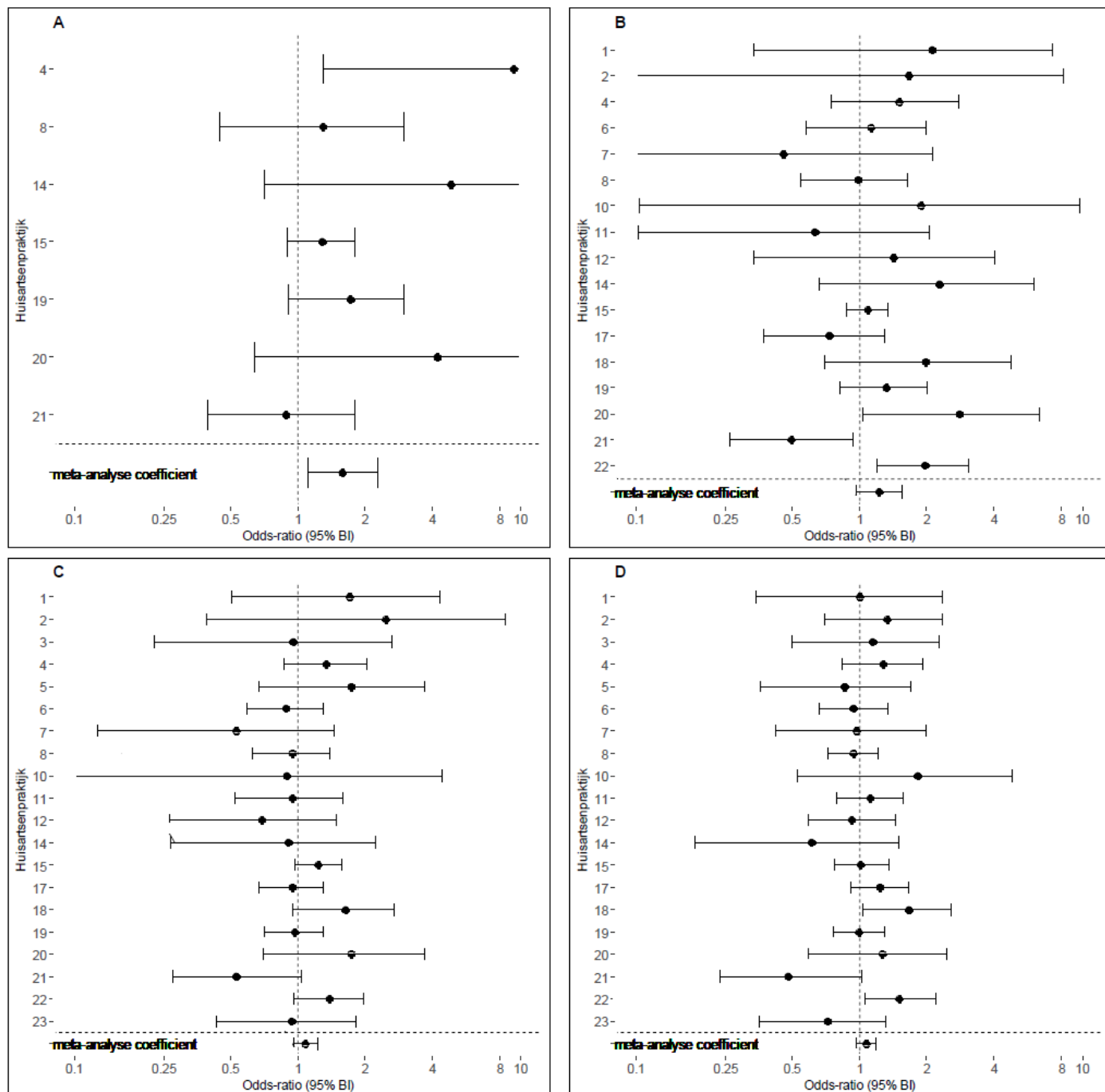
Figuur 4 Aantal contacten voor pneumonie tussen winter en overige periode 2014-2016 binnen buffer geiten 500m (n=85 unieke pneumonie patiënten met 109 contacten voor pneumonie/ n=1369 unieke omwonenden): 60 contacten (55%) in wintermaanden en 49 (45%) in overige 7 maanden



Figuur 5 Aantal contacten voor pneumonie tussen winter en overige periode 2014-2016 buiten buffer geiten 500m (n=3338 unieke pneumonie patiënten met 4343 contacten/ N=87903 unieke omwonenden) 2476 (57%) in wintermaanden en 1867 in de overige 7 maanden (43%)



Figuur 6 Associaties voor volwassenen tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 500 m (A), 1000 m (B), 1500 m (C), en 2000 m (D) van het woonadres en longontsteking in 2014-2016 (OR (95% BI)). Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van 23 individuele huisartsenpraktijken (gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht)



Tabel 13 Associaties voor kinderen tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 500 m, 1000 m, 1500 m, en 2000 m van het woonadres en longontsteking in 2014-2016 (OR (95% BI)), geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse

	500 m	1000 m	1500 m	2000 m
Aanwezigheid geitenhouderij binnen straal rondom de woning				
n=16.673	1.59%	9.73%	21.15%	34.80%
Single-level	1.61 (0.85-2.78).	1.29 (0.97-1.67).	1.27 (1.03-1.55)*	1.15 (0.96-1.37).
Multilevel	1.06 (0.58-1.95)	0.94 (0.69-1.29)	1.07 (0.84-1.37)	0.88 (0.70-1.10)
Meta-analysis	1.56 (0.67-3.63)	1.19 (0.83-1.70)	1.27 (0.90-1.79)	0.94 (0.71-1.23)
.p<0.15, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001				
†Percentages patiënten met geitenhouderij(en) binnen de aangegeven straal rondom de woning.				
‡Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht.				
§ Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht, en met huisartsenpraktijk als random intercept.				
¶ Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartsenpraktijken (gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht).				

Tabel 14 Associaties voor kinderen die niet geboren zijn tijdens de studieperiode tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 500 m, 1000 m, 1500 m, en 2000 m van het woonadres en longontsteking in 2014-2016 (OR (95% BI)), geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse

	500 m	1000 m	1500 m	2000 m
Aanwezigheid geitenhouderij binnen straal rondom de woning				
n=14.987	1.65%	9.83%	21.37%	34.90%
Single-level	1.58 (0.80-2.80).	1.23 (0.91-1.63)	1.29 (1.04-1.59)*	1.15 (0.94-1.38)
Multilevel	1.07 (0.56-2.03)	0.93 (0.67-1.30)	1.13 (0.87-1.47)	0.91 (0.71-1.15)
Meta-analysis	2.14 (0.57-8.03)	1.26 (0.83-1.93)	1.34 (0.94-1.91).	0.99 (0.73-1.33)
.p<0.15, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001				
†Percentages patiënten met geitenhouderij(en) binnen de aangegeven straal rondom de woning.				
‡Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht.				
§ Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht, en met huisartsenpraktijk als random intercept.				
¶ Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartsenpraktijken (gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht).				

Tabel 15 Associaties voor kinderen tussen de aanwezigheid van een pluimveehouderij binnen een straal van 500, 1000 m, 1500 m, en 2000 m van het woonadres en longontsteking in 2014-2016 (OR (95% BI)), geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse en gecorrigeerd voor de aanwezigheid van geitenbedrijven binnen dezelfde straal

	500 m	1000 m	1500 m	2000 m
Pluimveebedrijf				
n=16.673	10.53%	47.86%	80.47%	93.55%
Logistische regressie ‡	0.93 (0.68-1.23)	1.09 (0.91-1.30)	0.86 (0.70-1.07)	1.09 (0.76-1.62)
Multi-level§	0.92 (0.67-1.24)	0.98 (0.80-1.20)	0.78 (0.62-0.99)*	0.86 (0.57-1.30)
Meta-analyse ¶	1.10 (0.79-1.52)	0.94 (0.76-1.17)	0.69 (0.54-0.89)**	0.74 (0.49-1.12)
Kippen bedrijf				
n=16.673	9.88%	43.63%	74.27%	92.07%
Logistische regressie ‡	0.92 (0.67-1.24)	1.17 (0.98-1.40).	1.03 (0.85-1.26)	1.17 (0.84-1.70)
Multi-level§	0.88 (0.64-1.20)	0.98 (0.80-1.20)	0.77 (0.62-0.96)*	0.84 (0.56-1.24)
Meta-analyse ¶	1.16 (0.82-1.63)	0.92 (0.74-1.14)	0.67 (0.53-0.86)**	0.72 (0.48-1.08).
met leghennen of ouderdieren				
n=16.673	7.72%	37.47%	62.26%	85.14%
Logistische regressie ‡	1.02 (0.73-1.41)	1.20 (1.00-1.44)*	1.18 (0.98-1.42).	1.26 (0.98-1.66).
Multi-level§	0.91 (0.64-1.29)	1.00 (0.81-1.24)	0.99 (0.80-1.22)	1.11 (0.82-1.50)
Meta-analyse ¶	1.39 (0.87-2.22)	0.96 (0.77-1.21)	0.92 (0.73-1.15)	0.75 (0.44-1.28)
met vleeskuikens				
n=16.673	2.64%	12.54%	34.35%	54.63%
Logistische regressie ‡	0.59 (0.28-1.09).	0.91 (0.69-1.18)	0.83 (0.69-1.00)	1.01 (0.85-1.21)
Multi-level§	0.69 (0.35-1.36)	0.84 (0.64-1.12)	0.66 (0.54-0.82)***	0.78 (0.63-0.97)*
Meta-analyse ¶	1.65 (0.79-3.45)	0.96 (0.70-1.31)	0.67 (0.54-0.85)***	0.76 (0.59-0.96)*
Overig pluimvee				
n=16.673	0.49%	5.28%	13.36%	22.77%
Logistische regressie ‡	1.06 (0.26-2.87)	0.82 (0.52-1.22)	0.63 (0.47-0.85)**	0.56 (0.44-0.71)***
Multi-level§	1.41 (0.43-4.60)	1.25 (0.79-1.96)	1.06 (0.75-1.49)	0.87 (0.63-1.20)
Meta-analyse ¶	3.34 (0.93-12.05)	1.41 (0.85-2.34)	1.23 (0.72-2.10)	1.23 (0.65-2.32)

.p<0.15, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

†Percentages kinderen met pluimveehouderij(en) binnen de aangegeven straal rondom de woning.

‡Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair), geslacht en geitenhouderij(en) binnen dezelfde straal.

§Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair), geslacht, geitenhouderij(en) binnen dezelfde straal, en met huisartsenpraktijk als random intercept.

¶Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartsenpraktijken (gecorrigeerd voor leeftijd (lineair), geslacht en geitenhouderij(en) binnen dezelfde straal).

Tabel 16 Associaties voor volwassenen tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 500 m, 1000 m, 1500 m, en 2000 m van het woonadres en longontsteking in 2014, 2015 of 2016 (OR (95% BI)), geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse

	2014	2015	2016
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 500 m rondom de woning			
n	66.130	69.335	70.691
Volwassenen†	1.55%	1.52%	1.53%
Logistische regressie ‡	1.71 (1.17-2.40)**	1.64 (1.16-2.24)**	1.59 (1.11-2.20)**
Multi-level§	1.31 (0.90-1.90)	1.35 (0.96-1.90).	1.30 (0.91-1.85)
Meta-analyse ¶	2.04 (1.00-4.16).	1.54 (1.09-2.17)*	1.39 (0.97-2.01).
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 1000 m rondom de woning			
Volwassenen†	8.67%	8.49%	8.57%
Logistische regressie ‡	1.55 (1.29-1.84)***	1.35 (1.14-1.59)***	1.29 (1.08-1.53)**
Multi-level§	1.19 (0.97-1.46).	1.10 (0.91-1.33)	1.03 (0.84-1.26)
Meta-analyse ¶	1.38 (0.99-1.90).	1.19 (0.98-1.45).	1.17 (0.88-1.56)
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 1500 m rondom de woning			
Volwassenen†	19.48%	19.03%	19.13%
Logistische regressie ‡	1.36 (1.19-1.56)***	1.25 (1.10-1.41)***	1.26 (1.11-1.43)***
Multi-level§	1.10 (0.94-1.30)	1.08 (0.93-1.25)	1.11 (0.95-1.30)
Meta-analyse ¶	1.11 (0.94-1.31)	1.09 (0.91-1.30)	1.15 (0.98-1.35).
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 2000 m rondom de woning			
Volwassenen†	33.51%	32.84%	32.92%
Logistische regressie ‡	1.31 (1.16-1.47)***	1.17 (1.05-1.30)**	1.17 (1.04-1.30)**
Multi-level§	1.14 (0.99-1.32).	1.06 (0.93-1.20)	1.08 (0.95-1.24)
Meta-analyse ¶	1.08 (0.90-1.31)	1.05 (0.92-1.20)	1.10 (0.96-1.27)

.p<0.15, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

†Percentages patiënten met geitenhouderij(en) binnen de aangegeven straal rondom de woning.

‡Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht.

§ Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht, en met huisartsenpraktijk als random intercept.

¶ Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartsenpraktijken (gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht).

Tabel 17 Associaties voor kinderen tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 500 m, 1000 m, 1500 m, en 2000 m van het woonadres en longontsteking in 2014, 2015 of 2016 (OR (95% BI)), geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse

	2014	2015	2016
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 500 m rondom de woning			
n	16.377	16.442	16.101
Kinderen†	1.65%	1.58%	1.62%
Logistische regressie ‡	1.59 (0.56-3.51)	1.99 (0.84-3.98).	1.14 (0.35-2.72)
Multi-level§	0.94 (0.37-2.37)	1.22 (0.55-2.70)	0.81 (0.29-2.25)
Meta-analyse ¶	1.21 (0.46-3.16)	1.87 (0.65-5.40)	3.73 (0.49-28.51)
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 1000 m rondom de woning			
Kinderen†	10.09%	9.65%	9.84%
Logistische regressie ‡	1.44 (0.95-2.09).	1.34 (0.90-1.92).	1.13 (0.74-1.66)
Multi-level§	1.03 (0.66-1.61)	0.95 (0.61-1.47)	0.89 (0.56-1.40)
Meta-analyse ¶	1.40 (0.84-2.33)	2.16 (0.94-4.95).	1.62 (0.84-3.12)
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 1500 m rondom de woning			
Kinderen†	21.76%	21.06%	21.25%
Logistische regressie ‡	1.26 (0.92-1.70).	1.25 (0.93-1.66).	1.21 (0.89-1.61)
Multi-level§	1.02 (0.70-1.47)	1.01 (0.72-1.43)	1.08 (0.77-1.53)
Meta-analyse ¶	1.17 (0.78-1.75)	1.43 (0.93-2.20).	1.32 (0.87-1.99)
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 2000 m rondom de woning			
Kinderen†	35.46%	34.68%	34.85%
Logistische regressie ‡	1.11 (0.84-1.46)	1.17 (0.90-1.50)	1.05 (0.81-1.36)
Multi-level§	0.82 (0.58-1.15)	0.85 (0.62-1.17)	0.83 (0.61-1.14)
Meta-analyse ¶	0.83 (0.58-1.19)	0.89 (0.61-1.32)	0.86 (0.60-1.25)
.p<0.15, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001			
†Percentages patiënten met geitenhouderij(en) binnen de aangegeven straal rondom de woning.			
‡Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht.			
§ Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht, en met huisartsenpraktijk als random intercept.			

Tabel 18 Associaties voor kinderen die niet geboren zijn tijdens de studieperiode tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 500 m, 1000 m, 1500 m, en 2000 m van het woonadres en longontsteking in 2014, 2015 of 2016 (OR (95% BI)), geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse

	2014	2015	2016
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 500 m rondom de woning			
n	14.925	15.073	14.611
Kinderen niet geboren in studieperiode†	1.74%	1.63%	1.68%
Logistische regressie ‡	1.02 (0.25-2.71)	1.90 (0.74-3.98).	0.96 (0.23-2.56)
Multi-level§	0.69 (0.21-2.22)	1.24 (0.53-2.90)	0.75 (0.23-2.42)
Meta-analyse ¶	0.82 (0.25-2.74)	2.81 (0.41-19.48)	4.49 (0.26-77.81)
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 1000 m rondom de woning			
Kinderen niet geboren in studieperiode†	10.22%	9.83%	9.93%
Logistische regressie ‡	1.30 (0.82-1.99)	1.16 (0.74-1.75)	0.97 (0.59-1.51)
Multi-level§	1.06 (0.64-1.77)	0.86 (0.53-1.41)	0.81 (0.48-1.36)
Meta-analyse ¶	1.53 (0.84-2.76)	1.93 (0.69-5.44)	1.94 (0.85-4.45).
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 1500 m rondom de woning			
Kinderen niet geboren in studieperiode†	22.02%	21.40%	21.47%
Logistische regressie ‡	1.07 (0.75-1.51)	1.12 (0.80-1.53)	1.20 (0.86-1.65)
Multi-level§	0.95 (0.63-1.45)	0.95 (0.65-1.40)	1.14 (0.78-1.66)
Meta-analyse ¶	1.25 (0.78-1.99)	1.49 (0.90-2.47).	1.44 (0.95-2.17).
Aanwezigheid geitenhouderij binnen 2000 m rondom de woning			
Kinderen niet geboren in studieperiode†	35.71%	34.93%	34.91%
Logistische regressie ‡	1.00 (0.73-1.36)	1.10 (0.83-1.45)	1.05 (0.79-1.40)
Multi-level§	0.84 (0.58-1.23)	0.83 (0.59-1.18)	0.90 (0.64-1.26)
Meta-analyse ¶	0.96 (0.61-1.51)	1.00 (0.64-1.56)	1.00 (0.69-1.46)
.p<0.15, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001			
†Percentages patiënten met geitenhouderij(en) binnen de aangegeven straal rondom de woning.			
‡Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht.			
§ Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht, en met huisartsenpraktijk als random intercept.			
¶ Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartsenpraktijken (gecorrigeerd voor leeftijd (lineair) en geslacht).			

Tabel 19 Associaties voor volwassenen tussen de aanwezigheid van een pluimveehouderij binnen een straal van 500 m, 1000 m, 1500 m en 2000 m van het woonadres en longontsteking in 2014, 2015 of 2016 (OR (95% BI)), geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse en gecorrigeerd voor de aanwezigheid van geitenbedrijven binnen dezelfde straal

	2014	2015	2016
Totaal volwassenen (n)	66.130	69.335	70.691
Aanwezigheid pluimveehouderij binnen 500 m rondom de woning			
Volwassenen†	10.99%	10.85%	10.85%
Logistische regressie ‡	1.05 (0.86-1.27)	0.97 (0.81-1.16)	0.93 (0.77-1.12)
Multi-level§	1.02 (0.83-1.25)	0.98 (0.81-1.17)	0.97 (0.80-1.17)
Meta-analyse ¶	1.12 (0.91-1.38)	1.13 (0.90-1.42)	1.02 (0.84-1.24)
Aanwezigheid pluimveehouderij binnen 1000 m rondom de woning			
Volwassenen†	46.76%	46.89%	47.02%
Logistische regressie ‡	0.99 (0.88-1.12)	0.93 (0.83-1.03)	0.98 (0.88-1.09)
Multi-level§	0.93 (0.81-1.07)	0.90 (0.80-1.02)	0.99 (0.87-1.12)
Meta-analyse ¶	0.97 (0.81-1.16)	0.91 (0.80-1.03)	1.01 (0.86-1.18)
Aanwezigheid pluimveehouderij binnen 1500 m rondom de woning			
Volwassenen†	79.31%	79.81%	79.84%
Logistische regressie ‡	1.06 (0.92-1.24)	0.90 (0.80-1.03)	0.93 (0.82-1.06)
Multi-level§	1.09 (0.92-1.29)	0.91 (0.79-1.05)	0.98 (0.84-1.14)
Meta-analyse ¶	1.08 (0.90-1.29)	0.87 (0.74-1.01)	0.86 (0.67-1.11)
Aanwezigheid pluimveehouderij binnen 2000 m rondom de woning			
Volwassenen†	92.02%	92.24%	92.29%
Logistische regressie ‡	1.19 (0.94-1.52)	0.93 (0.77-1.13)	0.87 (0.72-1.06)
Multi-level§	1.17 (0.90-1.53)	0.87 (0.70-1.09)	0.80 (0.64-1.00)
Meta-analyse ¶	1.06 (0.74-1.50)	0.78 (0.61-1.00)*	0.63 (0.44-0.90)*
Aanwezigheid kippenhouderij binnen 500 m rondom de woning			
Volwassenen†	10.27%	10.14%	10.17%
Logistische regressie ‡	1.08 (0.89-1.30)	1.03 (0.86-1.22)	0.96 (0.80-1.16)

Multi-level§	1.00 (0.82-1.23)	0.99 (0.82-1.19)	0.98 (0.81-1.19)
Meta-analyse ¶	1.12 (0.90-1.38)	1.14 (0.90-1.44)	1.03 (0.85-1.26)
Aanwezigheid kippenhouderij binnen 1000 m rondom de woning			
Volwassenen†	43.07%	43.32%	43.46%
Logistische regressie ‡	1.05 (0.93-1.18)	0.98 (0.88-1.08)	1.00 (0.90-1.12)
Multi-level§	0.94 (0.82-1.08)	0.91 (0.81-1.03).	0.98 (0.87-1.11)
Meta-analyse ¶	0.97 (0.79-1.19)	0.90 (0.79-1.02).	0.99 (0.85-1.16)
Aanwezigheid kippenhouderij binnen 1500 m rondom de woning			
Volwassenen†	73.82%	74.50%	74.56%
Logistische regressie ‡	1.19 (1.04-1.37)*	1.03 (0.91-1.16)	1.02 (0.91-1.16)
Multi-level§	1.12 (0.96-1.31)	0.96 (0.84-1.10)	1.00 (0.87-1.15)
Meta-analyse ¶	1.08 (0.91-1.28)	0.89 (0.76-1.03).	0.90 (0.72-1.14)
Aanwezigheid kippenhouderij binnen 2000 m rondom de woning			
Volwassenen†	90.41%	90.69%	90.74%
Logistische regressie ‡	1.38 (1.11-1.75)**	1.06 (0.89-1.28)	0.93 (0.78-1.11)
Multi-level§	1.30 (1.00-1.69)*	0.95 (0.76-1.18)	0.84 (0.68-1.04).
Meta-analyse ¶	1.11 (0.78-1.58)	0.74 (0.51-1.06).	0.66 (0.46-0.95)*
Aanwezigheid pluimveehouderij met leghennen of ouderdieren binnen 500 m rondom de woning			
Volwassenen†	8.27%	8.13%	8.16%
Logistische regressie ‡	1.00 (0.79-1.23)	0.98 (0.80-1.19)	1.01 (0.82-1.23)
Multi-level§	0.89 (0.71-1.12)	0.93 (0.75-1.15)	1.01 (0.82-1.25)
Meta-analyse ¶	1.00 (0.78-1.27)	1.14 (0.84-1.53)	1.10 (0.88-1.38)
Aanwezigheid pluimveehouderij met leghennen of ouderdieren binnen 1000 m rondom de woning			
Volwassenen†	37.24%	36.86%	36.97%
Logistische regressie ‡	1.00 (0.89-1.13)	0.98 (0.88-1.09)	1.03 (0.92-1.15)
Multi-level§	0.87 (0.75-1.01).	0.92 (0.81-1.05)	1.01 (0.89-1.15)
Meta-analyse ¶	0.92 (0.75-1.13)	0.94 (0.81-1.10)	1.05 (0.88-1.24)
Aanwezigheid pluimveehouderij met leghennen of ouderdieren binnen 1500 m rondom de woning			

Volwassenen†	62.13%	62.32%	62.40%
Logistische regressie ‡	1.07 (0.95-1.21)	0.99 (0.89-1.10)	0.95 (0.85-1.06)
Multi-level§	1.03 (0.89-1.19)	1.01 (0.89-1.14)	0.96 (0.84-1.09)
Meta-analyse ¶	1.00 (0.85-1.17)	0.95 (0.83-1.09)	0.94 (0.81-1.08)
<i>Aanwezigheid pluimveehouderij met leghennen of ouderdieren binnen 2000 m rondom de woning</i>			
Volwassenen†	83.25%	83.71%	83.79%
Logistische regressie ‡	1.09 (0.93-1.28)	0.93 (0.82-1.07)	0.82 (0.72-0.95)**
Multi-level§	1.12 (0.93-1.35)	0.98 (0.83-1.15)	0.84 (0.71-0.98)*
Meta-analyse ¶	1.04 (0.84-1.29)	0.81 (0.64-1.04).	0.71 (0.54-0.91)**
<i>Aanwezigheid pluimveehouderij met vleeskuikens binnen 500 m rondom de woning</i>			
Volwassenen†	2.50%	2.52%	2.53%
Logistische regressie ‡	1.43 (1.01-1.95)*	1.28 (0.93-1.72).	0.78 (0.52-1.14)
Multi-level§	1.48 (1.06-2.06)*	1.30 (0.95-1.77).	0.83 (0.56-1.23)
Meta-analyse ¶	1.94 (1.37-2.75)***	1.53 (1.11-2.11)**	1.04 (0.69-1.57)
<i>Aanwezigheid pluimveehouderij met vleeskuikens binnen 1000 m rondom de woning</i>			
Volwassenen†	11.72%	12.28%	12.34%
Logistische regressie ‡	1.23 (1.04-1.45)*	0.99 (0.84-1.15)	1.07 (0.91-1.25)
Multi-level§	1.18 (0.99-1.40).	0.92 (0.78-1.08)	1.04 (0.89-1.23)
Meta-analyse ¶	1.25 (1.03-1.50)*	0.97 (0.81-1.15)	1.07 (0.89-1.27)
<i>Aanwezigheid pluimveehouderij met vleeskuikens binnen 1500 m rondom de woning</i>			
Volwassenen†	32.18%	33.88%	34.04%
Logistische regressie ‡	1.21 (1.07-1.36)**	1.06 (0.95-1.18)	1.08 (0.96-1.20)
Multi-level§	1.08 (0.94-1.24)	0.88 (0.78-1.00).	0.99 (0.87-1.12)
Meta-analyse ¶	1.07 (0.91-1.26)	0.87 (0.77-1.00)*	0.96 (0.79-1.17)
<i>Aanwezigheid pluimveehouderij met vleeskuikens binnen 2000 m rondom de woning</i>			
Volwassenen†	51.58%	52.88%	53.11%
Logistische regressie ‡	1.23 (1.10-1.39)***	1.11 (1.00-1.23)*	1.08 (0.97-1.20).
Multi-level§	1.10 (0.95-1.26)	0.91 (0.80-1.03).	0.96 (0.85-1.09)

Meta-analyse ¶	1.10 (0.94-1.28)	0.90 (0.78-1.04)	0.93 (0.80-1.08)
Aanwezigheid pluimveehouderij met overig pluimvee binnen 500 m rondom de woning			
Volwassenen †	0.66%	0.64%	0.62%
Logistische regressie ‡	0.84 (0.33-1.72)	0.76 (0.32-1.50)	0.49 (0.15-1.14)
Multi-level§	0.94 (0.42-2.12)	0.88 (0.41-1.87)	0.58 (0.22-1.57)
Meta-analyse ¶	4.36 (1.86-10.20)***	1.30 (0.60-2.79)	1.48 (0.43-5.11)
Aanwezigheid pluimveehouderij met overig pluimvee binnen 1000 m rondom de woning			
Volwassenen †	5.18%	5.27%	5.23%
Logistische regressie ‡	1.02 (0.76-1.33)	0.75 (0.56-0.98)*	0.85 (0.64-1.11)
Multi-level§	1.10 (0.82-1.47)	0.81 (0.61-1.09)	1.01 (0.76-1.34)
Meta-analyse ¶	1.38 (0.98-1.95).	0.89 (0.66-1.20)	1.20 (0.89-1.62)
Aanwezigheid pluimveehouderij met overig pluimvee binnen 1500 m rondom de woning			
Volwassenen †	13.85%	14.46%	14.39%
Logistische regressie ‡	0.83 (0.69-1.00)*	0.78 (0.66-0.92)**	0.70 (0.59-0.83)***
Multi-level§	0.97 (0.79-1.20)	0.89 (0.74-1.07)	0.85 (0.70-1.03).
Meta-analyse ¶	1.00 (0.78-1.30)	0.86 (0.70-1.06)	0.87 (0.70-1.10)
Aanwezigheid pluimveehouderij met overig pluimvee binnen 2000 m rondom de woning			
Volwassenen †	23.01%	24.19%	23.90%
Logistische regressie ‡	0.87 (0.76-1.01).	0.87 (0.77-0.98)*	0.77 (0.68-0.88)***
Multi-level§	1.11 (0.92-1.35)	1.07 (0.91-1.27)	0.98 (0.82-1.16)
Meta-analyse ¶	1.13 (0.89-1.42)	1.10 (0.92-1.32)	1.03 (0.75-1.40)
.p<0.15, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001			
†Percentages patiënten met pluimveehouderij(en) binnen de aangegeven straal rondom de woning.			
‡Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair), geslacht en geitenhouderij(en) binnen dezelfde straal.			
§Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair), geslacht, geitenhouderij(en) binnen dezelfde straal en met huisartsenpraktijk als random intercept.			
¶Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartsenpraktijken (Gecorrigeerd voor leeftijd (lineair), geslacht en geitenhouderij(en) binnen dezelfde straal).			

