

Relatie tussen emissiereducties van bio-aerosolen en gezondheidsrisico's in de omgeving van veehouderijbedrijven: voorstudie

T.J. Hagens
A.J.A. Aarnink
N.W.M. Ogink

CVI report 15/CVI0094
Juli 2013

Colofon

Uitgever

Central Veterinary Institute, onderdeel van
Wageningen UR
Postbus 65, 8200 AB Lelystad
Telefoon 0320 - 238605
E-mail info.cvi@wur.nl
Internet <http://www.wageningenur.nl/cvi>

Copyright

© Central Veterinary Institute (CVI), onderdeel
van Wageningen UR, 2013
Overname van de inhoud is toegestaan,
mits met duidelijke bronvermelding.

Aansprakelijkheid

Central Veterinary Institute (CVI), onderdeel
van Wageningen UR, aanvaardt geen
aansprakelijkheid voor eventuele schade
voortvloeiend uit het gebruik van de resultaten
van dit onderzoek of de toepassing van
adviezen.

Dit onderzoek is uitgevoerd door Central
Veterinary Institute en Wageningen UR
Livestock Research, in opdracht van en
gefinancierd door het
Ministerie van Economische Zaken, in het
kader van het Beleidsondersteunend
onderzoek thema 'Mest, Milieu en Klimaat'
(projectnummer BO-12.2-004-005).

Abstract

This report describes what is presently known about possible health risks, to both humans and livestock, in the neighborhood of livestock farms, due to emission of bio-aerosols from these farms. Subsequently it answers the question to which extent such risks (if present) could be reduced by reducing the emission.

Keywords

Livestock emissions, bio-aerosols, pathogens

Auteurs

T.J. Hagenaars
A.J.A. Aarnink
N.W.M. Ogink

Titel

Relatie tussen emissiereducties van bio-aerosolen en gezondheidsrisico's in de omgeving van veehouderijbedrijven: voorstudie.
CVI rapport nummer:15/CVI0094

Samenvatting

Dit rapport beschrijft wat er op dit moment bekend is over mogelijke gezondheidsrisico's, voor zowel mens als gehouden dier, in de omgeving van veehouderijbedrijven als gevolg van de emissie van bio-aerosolen uit die bedrijven. Vervolgens gaat het in op de vraag in hoeverre dergelijke risico's (indien aanwezig) kunnen worden verlaagd door emissiereductie.

Trefwoorden

Veehouderij emissies, bio-aerosolen,
ziektekiemen

Rapport 15/CVI0094

Relatie tussen emissiereducties van bio-aerosolen en gezondheidsrisico's in de omgeving van veehouderijbedrijven: voorstudie

T.J. Hagens
A.J.A. Aarnink
N.W.M. Ogink

Juli 2013

Voorwoord

In een aantal gebieden in Nederland is sprake van publieke ongerustheid over de effecten van veehouderijbedrijven op de gezondheid van omwonenden, mede als gevolg van de Q-koortscrisis. Deze ongerustheid betreft onder meer de risico's voor omwonenden als gevolg van de uitstoot van bio-aerosolen en mogelijk daaraan gebonden ziektekiemen. Hierbij worden naast Q-koorts ook verbanden gelegd met de problematiek van antibiotica-resistentie.

Via een aantal verschillende onderzoeksprojecten wordt daarom in Nederland gewerkt aan het verkrijgen van verbeterd wetenschappelijk inzicht in de eventuele effecten van (grootschalige) intensieve veehouderij op de gezondheid van omwonenden. Daarnaast is er behoefte aan inzicht in de mogelijkheden die technische maatregelen bieden om de uitstoot door veehouderijbedrijven van bio-aerosolen en daaraan gebonden ziektekiemen te verminderen. Een van de vragen daarbij is hoe dergelijke technische maatregelen, deels nog in ontwikkeling, in potentie kunnen bijdragen aan het verlagen van de mogelijke gezondheidslast in de omgeving. In de voorliggende deskstudie is de wetenschappelijke kennis samengevat over de gezondheidsrisico's (voor zowel mens als dier) in de omgeving van veehouderijbedrijven als gevolg van de emissie van bio-aerosolen uit die bedrijven. Op basis van deze kennis wordt ingegaan op de vraag in hoeverre potentiële gezondheidsrisico's kunnen worden verkleind door de emissie van bio-aerosolen uit stallen te reduceren.

Deze onderzoeksopdracht van het ministerie van Economische Zaken is binnen het kader van beleidsondersteunend onderzoek, thema Verduurzaming Veehouderijketens uitgewerkt. Het rapport is samengesteld door medewerkers van CVI en Livestock Research.

Nico Ogink
Coördinator Beleidsondersteunend onderzoek
Wageningen UR Livestock Research

Samenvatting

Doelstelling en afbakening

De doelstelling van deze voorstudie is de wetenschappelijke kennis samen te vatten over de volgende vraagstukken:

- I. Wat is er bekend over gezondheidsrisico's (voor zowel mens als dier) in de omgeving van veehouderijbedrijven als gevolg van de emissie van bio-aerosolen uit die bedrijven?
- II. In hoeverre kunnen gezondheidsrisico's (indien aanwezig) worden beïnvloed door de emissie van bio-aerosolen te reduceren?

In de beantwoording van de tweede vraag is naast een korte samenvatting van kennis uit de literatuur tevens een nieuwe analyse vervat, waarvan details beschreven worden in een bijlage.

Naast bio-aerosolen stoten veehouderijbedrijven ook gassen uit die irritatie van de luchtwegen (zoals ammoniak) en/of geurhinder (sulfides, mercaptanen e.a.) kunnen veroorzaken; deze vallen echter buiten de scope van deze voorstudie.

Bio-aerosolen

Aerosolen zijn stofdeeltjes of vochtdeeltjes in de lucht. Bio-aerosolen zijn aerosolen die materiaal/deeltjes van biologische oorsprong bevatten. Deze "deeltjes" kunnen zowel micro-organismen zijn als niet-levend biologisch materiaal. In het laatste geval kunnen ze een allergeen of een toxisch effect hebben op dier of mens. Een belangrijk voorbeeld van niet-levend biologisch materiaal in bio-aerosolen uit de veehouderij zijn endotoxines. Dit materiaal is afkomstig van bacterieresten en kan ontstekingseffecten teweeg brengen in de luchtwegen. Bij micro-organismen uit veehouderij-gerelateerde bio-aerosolen kan het zowel gaan om virussen (voorbeeld: aviaire influenza) als om bacteriën (voorbeeld: *Coxiella burnetii*, de veroorzaker van Q-koorts). Een belangrijke categorie van bacteriën zijn die met antibioticaresistentie, zoals meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Achtergrond

Sinds de uitbraken van besmettelijke veeziekten zoals Aviaire Influenza (AI) en vooral Q-koorts is er bij de Nederlandse bevolking een toegenomen bezorgdheid over de negatieve effecten van de veehouderij op de gezondheid van de mens (zie ook het rapport van Commissie van Doorn uit 2011). Hieraan verbonden is er sprake van een groeiende oppositie van omwonenden tegen voorgenomen uitbreidingen (bijvoorbeeld "megastallen") en vestigingen van veehouderijbedrijven. Er bestaan nog vele kennislacunes op dit gebied; zo moeten de werkelijke risico's nog worden gekwantificeerd en uitgesplitst per infectie en bedrijfstype. In deze voorstudie brengen we de kennis en de kennislacunes in beeld. Daarnaast geven we aan wat er op grond van de huidige wetenschappelijke kennis kan worden gezegd over het verwachte effect van emissiereducties op gezondheidsrisico's in de omgeving.

Relevante gezondheidsrisico's en het mogelijke aandeel daarin van bio-aerosolen

Diergezondheid

Er bestaan veel verschillende diergezondheidsrisico's door overdracht (transmissie) tussen veehouderijbedrijven. Hierbij wordt vermoed dat de verspreiding via lucht (via bio-aerosolen) een rol speelt. Voor de meeste van de betrokken pathogenen is er nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs om dit vermoeden onomstotelijk te kunnen bevestigen. Een moeilijkheid hierbij is dat het doorgaans niet goed mogelijk is om vast te stellen wat de bijdrage is van kiemoverdracht via de lucht op de verspreiding van ziekten. Dit is omdat er bij uitbraken naast de luchtroute altijd ook andere mogelijke verspreidingsroutes aanwezig zijn. Het gaat hier om contacten tussen bedrijven, die nooit volledig te traceren zijn. Toch is er voor een paar belangrijke ziektekiemen wel enig wetenschappelijk inzicht verkregen in de mogelijke rol van kiemverspreiding via de lucht. Zo geeft een zeer recente analyse aanwijzingen dat de AI verspreiding tussen pluimveebedrijven in 2003 deels door overdracht via de lucht tot stand is gekomen. De beste schatting voor deze bijdrage was 18%, met een bovengrens van 50%. Voor Mond-en-klauwzeer (MKZ) is er relatief veel inzicht verkregen door experimentele studies van onderliggende processen en de ontwikkeling van modellen voor de verspreiding van aerosolen in de buitenlucht. Het aandeel van luchtverspreiding bij MKZ in de epidemie in Engeland in 2001 wordt ingeschat als gering. Na een epidemie eind jaren zestig in Engeland werd nog wel aangenomen dat aerogene transmissie in die epidemie een cruciale rol speelde. Op grond van het later door experimentele studie verkregen inzicht lijkt die aanname echter niet meer houdbaar.

Volksgezondheid

Er is nog veel onbekend over volksgezondheidsrisico's in de omgeving van veehouderijbedrijven gerelateerd aan bio-aerosolen. Er zijn wel aanwijzingen voor gezondheidseffecten van stoffen die in deze bio-aerosolen voorkomen, waaronder endotoxinen. Daarnaast kan fijnstof een rol spelen. In een studie in de Verenigde Staten is rond veehouderijbedrijven een associatie aangetoond tussen acute klachten van ogen, neus en bovenste luchtwegen (gepaard gaand met een acute, reversibele, verlaging van de longfunctie) en de concentratie van fijnstof, waterstofsulfide (H₂S) en endotoxines in de lucht. Daarbij werden er meer klachten gevonden op dagen met relatief veel veehouderij-gerelateerde luchtverontreiniging. Heederik et al. vonden in Nederland dat astma minder vaak voorkomt bij hogere concentraties van fijnstof in de nabijheid van veehouderijbedrijven. Astmatici en mensen met COPD die in een veehouderijomgeving wonen ondervonden echter wel vaker dan mensen in andere landelijke gebieden complicaties van hun ziekte, met name infecties aan de bovenste luchtwegen en longontsteking. Longontsteking kwam in licht verhoogde mate voor in de nabijheid van intensieve veehouderijbedrijven in het algemeen en in verhoogde mate bij omwonenden van bedrijven met geiten en pluimvee. De aanwezigheid van nertsen was in deze studie geassocieerd met een verhoogd risico op astma en hooikoorts. In een Duitse studie werd bij omwonenden van intensieve veehouderijbedrijven een geringere longfunctie (verminderd uitademvolume) gevonden dan bij mensen die verder weg wonen.

Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de risico's die omwonenden van veehouderijbedrijven lopen om belast te worden met via de lucht verspreide micro-organismen (ziektekiemen) afkomstig van deze bedrijven. De enige ziektekiem waarbij is vastgesteld dat deze vanuit veehouderijbedrijven via de lucht mensen in de omgeving heeft besmet is de Q-koorts bacterie *Coxiella burnetii*. De bedrijven waarom het ging waren melkgeitenbedrijven die waren getroffen door de Q-koorts epidemie in de jaren 2005-2009. Er zijn voor Q-koorts geen aanwijzingen gevonden voor overdracht van de ziekte van mens tot mens.

Kennis over andere zoönotische kiemen uit de veehouderij die mogelijk een risico vormen voor omwonenden concentreert zich vooral op darmbacteriën. Deze bacteriën zijn in diverse studies aangetoond in de nabije omgeving van veehouderijbedrijven. Besmetting van oppervlakte- en grondwater, bronnen voor drinkwater voor humane consumptie, wordt in sommige studies aangeduid als een route voor infectie van omwonenden. In het buitenland zijn statistisch significante verbanden gevonden tussen humane infecties met STEC, een specifieke groep binnen de EHEC-bacteriën, en de nabijheid van rundveebedrijven en/of het toedienen van mest op het land. In Michigan (VS) is een aanwijzing gevonden voor een relatie tussen hoge pluimveedichtheid en humane besmettingen met *Campylobacter jejuni enteritis*. In Nederland laten studies echter zien dat deze infecties relatief weinig voorkomen bij bewoners van landelijke gebieden. De vee-gerelateerde vorm van MRSA is in Duitsland aangetoond in aerosolen in de omgeving van (MRSA-positieve) varkensbedrijven. Als indicatie voor de MRSA-bacterie kan in luchtmonsters worden gezocht naar de aanwezigheid van bepaalde stukjes DNA (DNA-merkers). In een Nederlandse studie werden deze DNA-merkers vaker en in hogere concentraties teruggevonden in luchtmonsters genomen binnen een straal van 1000 meter rond veehouderijbedrijven. In een recente Nederlandse studie naar dragerschap van vee-gerelateerde MRSA bij omwonenden van veehouderijbedrijven werd echter geconcludeerd dat de veehouderij-gerelateerde MRSA niet naar omwonenden was verspreid.

Lopend onderzoek dat door een consortium van RIVM, het IRAS van de Universiteit Utrecht, het NIVEL en WUR-ASG zal worden uitgevoerd, heeft onder meer als doel beter inzicht te verkrijgen in de verschillende micro-organismen die rondom intensieve veehouderijbedrijven voorkomen. Een ander doel van dat onderzoek is om met volksgezondheidsgegevens een inschatting te maken van de gezondheidsrisico's die deze micro-organismen veroorzaken voor omwonenden. Nader onderzoek zal ook worden gedaan naar de gevonden verergering van klachten bij omwonenden van veehouderijbedrijven met astma en COPD: zijn er oorzaken aan te wijzen door blootstelling aan fijnstof en microbiële contaminanten in het stof? Ook zal nader onderzoek plaatsvinden naar (de oorzaken van) het vaker voorkomen van pneumonie rondom pluimveehouderijbedrijven.

Vermindering gezondheidsrisico's door reductie emissie bio-aerosolen

In dit rapport beredeneren we welk effect een reductie van de emissie van bio-aerosolen heeft op de gezondheidsrisico's in de omgeving. Dit doen we op basis van mogelijke dosis-responsrelaties en modellen voor variatie in blootstelling. Als we aannemen dat er met de emissie van bio-aerosolen uit

veehouderijbedrijven een bepaalde gezondheidslast is verbonden voor omwonenden, willen we op de volgende vraag een antwoord geven: welke effecten op die gezondheidslast kunnen worden verwacht als de emissie van bio-aerosolen met een bepaald percentage (x%) wordt gereduceerd? Voor het beantwoorden van deze vraag onderscheiden we twee situaties, namelijk 1) een infectie met organismen die een ziekte veroorzaken en 2) blootstelling aan niet-levend biologisch materiaal. Het antwoord op deze vraag luidt als volgt:

- 1) In het geval van gezondheidslast door infectie met zoönotische micro-organismen onderscheiden we twee situaties:
 - a) In de situatie dat slechts een kleine minderheid van de aan het micro-organisme blootgestelde omwonenden geïnfecteerd raakt (lage infectiekans door lage dosis), kan een reductie van de gezondheidslast worden verwacht met ongeveer hetzelfde percentage van x%.
 - b) In de situatie dat een substantieel deel van de aan het micro-organisme blootgestelde omwonenden geïnfecteerd raakt (hoge infectiekans door hoge dosis), kan een reductie van de gezondheidslast met minder of veel minder dan x% worden verwacht.
- 2) In het geval van gezondheidslast door blootstelling aan niet-levend biologisch materiaal in bio-aerosolen uit de veehouderij kan een reductie van de gezondheidslast met minder of veel minder dan x% worden verwacht.

In de gevallen 1b en 2 zal daarom moeten worden gedacht aan emissiereducties met minstens een factor 10 of wellicht 100 om een substantiële reductie van de gezondheidslast te verkrijgen. In het geval 1a zouden ook emissiereducties met minder dan een factor 10 een substantiële bijdrage aan het verlagen van de betreffende gezondheidslast leveren.

Ook risico's van infectie met micro-organismen voor dieren op andere bedrijven worden verlaagd door het reduceren van emissie van bio-aerosolen. Als de emissie met een percentage van x% kan worden gereduceerd, worden deze risico's naar verwachting minder dan x% kleiner. Dit is omdat transmissie tussen bedrijven naar alle waarschijnlijkheid deels (of voor bepaalde micro-organismen zelfs grotendeels) verloopt via contacten tussen die bedrijven, dus niet alleen (of voor bepaalde micro-organismen zelfs hooguit in geringe mate) via uitgestoten bio-aerosolen. Ook hier geldt de dosis-afhankelijkheid: als de meeste buurtbedrijven die geïnfecteerd raken (via uitgestoten bio-aerosolen) blootgesteld zijn aan een hoge dosis, kan een reductie van de diergezondheidslast met veel minder dan x% worden verwacht.

Conclusies:

Concluderend kunnen de volgende antwoorden worden gegeven op de vragen gesteld onder doelstelling.

- I. Wat is er bekend over gezondheidsrisico's (voor zowel mens als dier) in de omgeving van veehouderijbedrijven als gevolg van de emissie van bio-aerosolen uit die bedrijven?
Risico's voor het dier: Het totale transmissierisico tussen bedrijven is voor een aantal (epidemische) kiemen goed bekend. De onderverdeling van dit totaal naar transmissie via de lucht en transmissie via contacten is echter grotendeels onbekend. Voor enkele belangrijke gevallen (MKZ, AI) is er enig kwantitatief wetenschappelijk inzicht verkregen.
Risico's voor de mens: de effecten van bio-aerosoluitstoot door veehouderijbedrijven op de gezondheid van omwonenden zijn tot op heden nog maar beperkt onderzocht. Q-koorts en, in het buitenland, enkele gastro-intestinale infecties zijn tot op heden de enige waarbij een verhoogde incidentie is gevonden bij omwonenden van (intensieve) veehouderij bedrijven. Daarnaast werden in een recente Nederlandse studie de volgende statistische verbanden gevonden: verergering van klachten bij omwonenden van veehouderijbedrijven met astma en COPD, en verhoogde aanwezigheid van pneumonie rondom pluimveebedrijven. In de komende jaren zal in vervolgonderzoek worden gekeken naar mogelijke oorzaken van deze verbanden. In dezelfde recente Nederlandse studie werd tevens gevonden dat allergie en astma vaker voorkwamen bij omwonenden van nertsbedrijven.
- II. In hoeverre kunnen gezondheidsrisico's (indien aanwezig) worden beïnvloed door de emissie van bio-aerosolen te reduceren?
De verwachte effecten van emissiereducties op de gezondheidslast voor omwonenden (of anderen die zich in de omgeving ophouden), gesteld dat die gezondheidslast aanwezig is, zijn als volgt: We verwachten dat als de bio-aerosolenemissie van een bedrijf met een bepaald percentage (x%) wordt gereduceerd, de met micro-organismen in die bio-aerosolen verbonden gezondheidsrisico's met ongeveer eenzelfde percentage van x% worden gereduceerd, mits de meeste omwonenden die geïnfecteerd raken blootgesteld zijn aan lage doses (m.a.w. doses met lage infectiekans). Gaat het bij deze geïnfecteerden juist om doses

met een hoge bijbehorende infectiekans (m.a.w. hoge doses) dan moet een lagere of veel lagere reductie van de gezondheidslast dan x% worden verwacht. Voor diergezondheidsrisico's geldt dezelfde afhankelijkheid van dosis; echter, vanwege het feit dat verspreiding via de lucht niet de enige mogelijke transmissieroute is, wordt een lager reductiepercentage verwacht. Voor gezondheidslast door blootstelling aan niet-levend biologisch materiaal in bio-aerosolen geldt het volgende: Indien een substantiële reductie wordt nagestreefd van een dergelijke gezondheidslast, moet worden gedacht aan emissiereducties met minstens een factor 10 of wellicht 100.

Summary

Aim and scope

The aim of this study is to summarize the present scientific understanding of the following questions:

- I. What are the health risks (for humans as well as farmed animals) in the neighbourhood of livestock farms due to the emission of bio-aerosols from those farms?
- II. To which extent can such health risks (if present) be reduced by a reduction of the emission of bio-aerosols?

Our answer to the second question contains not only a brief summary of the scientific literature, but also a new analysis, of which the details are described in an appendix.

Bio-aerosols

Aerosols are dust particles or small droplets in the air. Bio-aerosols are defined as aerosols containing material or particles of biological origin. These particles can be either micro-organisms or non-living biological material. In the latter case they can have an allergenic or a toxic effect on animals of humans. An important example of non-living biological material in bio-aerosols from farms is endotoxin. This material originates from the remains of bacteria and can cause inflammation of the respiratory tract. Micro-organisms from farming-related bio-aerosols can be viruses (example: Avian Influenza) or bacteria (example: *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever). An important category of bacteria are those possessing antibiotic resistance, such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Background

Since the epidemics of diseases in livestock such as Avian Influenza (AI) and most importantly Q fever there is increased concern within the Dutch public about the negative effects of (intensive) livestock farming on public health (see also the report by the "Commissie van Doorn" from 2011). Concomitantly there is growing opposition of nearby residents against plans for expansion or relocation of farming activities. There are many scientific unknowns surrounding the public health effects of livestock farming; for example, the true risks are still unknown to a great extent; these have to be determined in some detail, distinguishing between different farm types. In this report these unknowns are described. In addition we indicate what can be said, on the basis of the current scientific understanding, about the expected effect emission reductions on health risks around livestock farms.

Relevant health risks and the possible contribution of bio-aerosols

Animal health

Many different animal health risks may arise from transmission between farms. Often air-borne spread (via bio-aerosols) is thought to play a role. For most of the pathogens involved there is insufficient scientific evidence to confirm or quantify the role of air-borne spread. A problem limiting the possibility for quantification is that there are typically several further possible transmission routes that may contribute to between-farm transmission, in particular between-farm contacts (through persons or fomites) that can never be fully traced. Notwithstanding this problem, some scientific insight has been obtained for a few important pathogens into the possible role of air-borne transmission. A very recent analysis indicates that the AI transmission between Dutch poultry farms in 2003 was partly caused by the airborne route. The best estimate for the contribution of airborne spread was 18%, with an upper bound of 50%. For Foot-and-Mouth Disease (FMD) relatively good insight has been gained through experimental studies of underlying processes and the development of mathematical models for the spread of aerosols in the open air. The contribution of air-borne spread to the FMD epidemic in Britain in 2001 is thought to be small. In contrast, after an earlier epidemic in the late 1960s in Britain it had been assumed that airborne transmission had played a major role in that epidemic. However, the quantitative insight gained through the experimental studies now points against such a major role..

Human health

There are major gaps in the scientific understanding of the possible human health risks around livestock farms related to bio-aerosols. Evidence does exist that health risks are arising from toxic substances that are present in these bio-aerosols, such as endotoxin. In addition fine dust could play a role. In a study in the United States a statistical association has been found between acute complaints of eyes, nose and upper respiratory tract (accompanied by an acute and reversible reduction of the lung function) and the concentration fine dust, hydrogen sulphide (H₂S) and endotoxin in the air. A higher number of complaints was found on days with a relatively high farming-related air pollution. Heederik et al. found that in The Netherlands asthma is less prevalent in areas with high

concentrations of fine dust in the neighbourhood of livestock farms. However asthma and COPD patients living in areas with many farms did experience infections of the upper respiratory tract more often than people in other areas of the countryside. Pneumonia incidence was slightly higher in people living close to intensive livestock farming in general and higher in people living close to dairy goat and poultry farms. In the same study the presence of mink farming was found to be associated with a higher risk for asthma and hay fever. In a study in Germany residents living close to intensive livestock farming were found to have a reduced lung function in comparison to people living further away.

Little research has been carried out into the question to which extent communities living close to farms are exposed to infection risks through micro-organisms spread through the air from these farms. The only agent for which has been established with some certainty that it has been transmitted via the air from livestock farms to neighbouring residents is the bacteria *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q-fever. The agent spread from dairy goat farms that experienced a Q-fever epidemic in their animals in the period 2005-2009. For Q-fever there is no evidence for human-to-human transmission.

Knowledge about other zoonotic agents from livestock farms that could present a possible risk to nearby communities is mainly concentrated on intestinal bacteria. These have been demonstrated to be present in the neighbourhood of livestock farm in many studies. Contamination of surface and ground water, sources of drinking water for human consumption, has been implicated in some studies as a route of infection for nearby residents. Statistical associations have been found (outside The Netherlands) between human infection with STEC, a specific group within the EHEC-bacteria, and both the near presence of livestock farming and/or the application of manure on farm land. An indication for a possible relationship between high poultry densities and human infections *Campylobacter jejuni enteritis* has been found in a study in Michigan (USA). In The Netherlands however studies point to a relatively low prevalence of this infection in residents in the countryside. The livestock-associated form of the antibiotic-resistant bacteria MRSA has been found in Germany in aerosols in the vicinity of (MRSA-positive) pig farms. As an indicator for MRSA in air samples one can look for the presence of combinations of certain DNA markers. In a Dutch study combinations indicating livestock-associated MRSA were found more often and in higher concentrations in air samples taken within a radius of 1000 meter around livestock farms. However, in a recent Dutch study of carriage of livestock-associated MRSA amongst residents living close to livestock farms it was concluded that livestock-associated MRSA had not spread to those residents. Current research to be carried out by a consortium of RIVM, IRAS of Utrecht University, NIVEL and WUR-ASG seeks to obtain a better insight in the different micro-organisms that are present near intensive livestock farming operations. Another aim of that research is to use public health information to estimate the risks to human health that are posed to nearby residents by these micro-organisms. Further research will also be done into the exacerbation of complaints found earlier in asthma and COPD patients living close to livestock farms: can causes be found in terms of exposure to fine dust and to microbial contaminants in dust? Finally, further investigations will be done of the causes of the higher prevalence of pneumonia found in people living close to poultry farms.

Possible reduction of human health risks through reducing bio-aerosol emission

In this report we reason which effect on the health risks in the neighborhood can be expected from a reduction of the bio-aerosol emission from livestock farms. Our reasoning is based on possible dose-response relationships and models for variation in exposure. Assuming that a certain human health burden is caused to nearby residents by the emission of bio-aerosols from livestock farms, we seek to answer the following question: which effects on that health burden can be expected if the emission of bio-aerosols is reduced by a certain percentage (x%)? In answering this question we distinguish two situations, namely an infection with a zoonotic micro-organism and exposure to non-living biological material.

1. In case of health burden caused by infection with a zoonotic micro-organism we distinguish two scenarios:
 - a. In the scenario that only a small minority of the people exposed to the micro-organism becomes infected (low infection probability), a reduction of the health burden by approximately the same percentage (x%) can be expected.
 - b. In the scenario that a substantial part of the people exposed to the micro-organism become infected (high infection probability), a reduction of the health burden with less of much less than x% is expected.

2. In the case of health risks due to exposure to non-living biological material in bio-aerosols from livestock farming a reduction of the health burden of less or much less than x% is expected.

In the cases 1b and 2 one would have to aim for reductions in emission by at least factor 10 or perhaps 100 in order to achieve a substantial reduction of the health burden. In case 1a also emission reductions by less than a factor 10 would make a substantial contribution to reducing the corresponding health burden. If the infection risks to animals on other farms are reduced by reducing the emission of bio-aerosols. If the emission can be reduced by a percentage of x%, these risks are expected to be reduced by less than x%. The rationale for this is that transmission between farms is likely mediated in part (or for certain infections even predominantly) by (person or fomite) contacts between these farms, i.e. not solely (or even only for at most a minor part) through emitted bio-aerosols. Also in this case there is a dose dependence: if the majority of neighbouring farms that become infected (through emitted bio-aerosols) are exposed to a high dose, a reduction of the animal health burden by less than x% is expected.

Conclusions:

- I. What are the health risks (for humans as well as farmed animals) in the neighbourhood of livestock farms due to the emission of bio-aerosols from those farms?
Current knowledge about possible effects of emission reduction on health risks is as follows:
Risks to animals: The total transmission risk between livestock farms is well described for a number of epidemic (exotic) agents. The subdivision of this total between transmission via the air and contact-mediated transmission however is largely unknown. For a few important diseases (FMD, AI) some quantitative scientific insight has been obtained.
Risks to humans: Research on the effects of bio-aerosol emission by livestock farms on the health of nearby residents has been very limited up until now. Q-fever and - outside The Netherlands - some types of gastro-intestinal infections are the only micro-organisms for which an increased incidence has been found in people living close to (intensive) livestock farms. In addition, in a recent Dutch study the following statistical associations were found: exacerbation of complaints in asthma and COPD patients living close to livestock farms, slightly higher pneumonia incidence in people living close to intensive livestock farming in general and higher in people living close to dairy goat and poultry farms, and an enhanced prevalence of asthma and hay fever in communities living close to mink farming. In next few years further research will be carried out to look into the possible causes of the first two associations.
- II. To which extent can such health risks (if present) be reduced by a reduction of the emission of bio-aerosols?
The expected effects of emission reductions on the health burden in nearby residents, assuming that there is such a health burden, are as follows: We expect that if the bio-aerosol emission of a livestock farm is reduced by a certain percentage (x%), the health risks associated with micro-organisms in these aerosols will be reduced with approximately the same percentage x%, provided that the majority of the infected residents were exposed to a dose corresponding to a low infection probability. In the scenario that a substantial part of the people exposed to the micro-organism become infected (high infection probability), a reduction of the health burden with less or much less than x% is expected. For animal health risks the same dependence on dose holds; however, due to the fact that air-borne transmission is not the only possible transmission route, a lower reduction percentage is expected. In the case of health risks due to exposure to non-living biological material in bio-aerosols from livestock farming, the situation is as follows. If the aim is a substantial reduction of the health burden, one would have to think about emission reductions by a factor of 10 or perhaps 100.

Inhoudsopgave

Samenvatting

1	Inleiding	12
2	Gezondheidsrisico's gerelateerd aan emissie van bio-aerosolen uit veehouderijbedrijven .	14
2.1	Diergezondheid	14
2.1.1	Inleiding.....	14
2.1.2	Exotische dierziekten	14
2.1.3	Endemische dierziekten.....	15
2.2	Volksgesondheid.....	16
2.2.1	Inleiding.....	16
2.2.2	Luchtwegontsteking door blootstelling aan veehouderij-gerelateerd fijnstof en endotoxines.....	16
2.2.3	Infectie met pathogene micro-organismen	17
2.2.4	Infectie met antibiotica-resistente bacteriën	18
2.2.5	Volksgesondheid: kennislacunes.....	18
3	Mogelijke reductie gezondheidsrisico's middels reductie emissie bio-aerosolen	18
4	Conclusies	22
5	Bijlage	23

Referenties

1 Inleiding

Doelstelling en afbakening

De doelstelling van deze voorstudie is de wetenschappelijke kennis samen te vatten over het volgende vraagstuk: In welke mate hangen de gezondheidsrisico's (voor zowel mens als dier) in de omgeving van een veehouderijbedrijf af van de emissie van bio-aerosolen uit dat bedrijf, en in hoeverre kunnen de risico's worden beïnvloed door emissiereductie? Er zal een overzicht worden gegeven van relevante kennislacunes waaraan in de komende jaren zal moeten worden gewerkt. Onder bio-aerosolen verstaan we stofdeeltjes en vochtdeeltjes in de lucht die biologisch materiaal bevatten, zoals micro-organismen (vnl. bacteriën of virussen) of endotoxines. Bij emissiereductie gaat het zowel om het verminderen van de uitstoot van bio-aerosolen als (eventueel) om het afdoden van hierin voorkomende micro-organismen (ziektekiemen in levende vorm).

Het biologisch materiaal in bio-aerosolen kan dus zowel bestaan uit micro-organismen (in welk geval soms wordt gesproken van "infectieuze aerosolen") als niet-levend biologisch materiaal. In het laatste geval kunnen ze een allergeen, toxisch of farmacologisch effect hebben op dier of mens. Een belangrijk voorbeeld van niet-levend biologisch materiaal in bio-aerosolen uit de veehouderij zijn endotoxines, materiaal afkomstig van bacteriën dat ontstekingseffecten teweeg kan brengen in de luchtwegen. Bij micro-organismen uit veehouderij-gerelateerde bio-aerosolen kan het zowel gaan om micro-organismen die alleen een risico voor dieren vormen (voorbeeld: klassieke varkenspest) als om zoönotische kiemen, d.w.z. micro-organismen die (vanuit dieren) ook een gezondheidsrisico voor de mens vormen, zoals *Coxiella burnetii*, de veroorzaker van Q-koorts, aviaire influenza ofwel vogelgriep, en bacteriën met veehouderij-gerelateerde ("vr") antibioticaresistentie, zoals vee-gerelateerde MRSA.

Naast bio-aerosolen stoten veehouderijbedrijven ook gassen uit die irritatie van de luchtwegen (zoals ammoniak) en/of geurhinder (sulfides, mercaptanen e.a.) kunnen veroorzaken [1]; deze vallen buiten het bestek van deze voorstudie.

Achtergrond

Sinds de uitbraken van besmettelijke veeziekten zoals AI en vooral Q-koorts [2] is er bij de Nederlandse bevolking een toegenomen bezorgdheid over de negatieve effecten van de veehouderij op de gezondheid van de mens (zie ook het rapport van commissie van Doorn uit 2011). Toenemende oppositie van omwonenden ontstaat tegen voorgenomen uitbreidingen (bijv. "megastallen") en verplaatsingen van veehouderijbedrijven. Er bestaan nog vele kennislacunes op dit gebied [3-5], die recent ook zijn belicht in een rapport van de Gezondheidsraad over gezondheidsrisico's rond veehouderijen [6]; zo moet er nog verder onderzoek worden gedaan naar de werkelijke risico's, onder meer afhankelijk van het bedrijfstype. In deze voorstudie zullen we deze kennislacunes in beeld brengen, en daarnaast aangeven wat er op grond van de huidige wetenschappelijke kennis op dit moment al wel kan worden gezegd over het verwachte effect van kiemreducties op gezondheidsrisico's in de omgeving.

Emissie van bio-aerosolen uit veehouderijen kan op verschillende manieren plaatsvinden; voor de meeste soorten veehouderijen in Nederland is de belangrijkste daarvan uitstoot uit stallen via de ventilatielucht. Ook kunnen bio-aerosolen gevormd worden bij het uitrijden van mest, bij het afvoeren van dieren, bij het schoonmaken van stallen, en wanneer uitdrogende, op het bedrijf opgeslagen mest in de vorm van kleine deeltjes in de lucht verwaait. In de nabije toekomst zal mest meer en meer verwerkt gaan en moeten worden. Dit kan via mestbewerking op het veebedrijf zelf of centraal op een mestverwerkingsbedrijf gebeuren. Voor mestverwerking gaan we hierbij uit van de volgende definitie [7]: het zodanig behandelen van dierlijke mest dat het eindproduct niet langer aangemerkt wordt als dierlijke mest (verbranden, vergassen of in de toekomst mogelijk mineralenconcentraat) of mest die geëxporteerd wordt. Bij verbranden en vergassen zullen de kiemen in de mest worden gedood. Ook bij export van mest wordt de voorwaarde gesteld dat de mest is gehygiëniseerd (de kiemen zijn gedood via b.v. verhitting van de mest gedurende een bepaalde tijd). Alleen in mineralenconcentraat zullen zonder verdere behandeling nog kiemen aanwezig zijn. Afhankelijk van de toepassing zou hierbij ook de eis gesteld kunnen worden dat dit product gehygiëniseerd moet worden. Bij mestbewerking op het veebedrijf, bv. scheiding in dunne en vaste fractie of droging, kunnen bio-aerosolen emitteren uit de vaste en/of gedroogde fracties bij het uitrijden op het land.

Gezondheidsrisico's van bio-aerosolen worden sterk medebepaald door de (stof)deeltjesgrootte [8]. De kleinere deeltjes blijven makkelijker gesuspendeerd in de lucht en worden daarom verder meegevoerd door de wind dan de grotere (en dus zwaardere) deeltjes. Voor respiratoire aandoeningen geldt dat problemen vooral ontstaan door stofdeeltjes die klein genoeg zijn om bij inademing tot in de longen door te dringen (respirabele deeltjes).

In de (nog ongepubliceerde) rapporten "Emissies van ziektekiemen uit stalgebouwen: processen, factoren en opties voor reductie" [9] en "Direct toepasbare technieken voor reductie van bioaerosolen uit stallen" [10] wordt beschreven wat er bekend is over processen en factoren die van invloed zijn op de vorming en emissie van (stof-gebonden) kiemen. Daarin wordt onder andere geconcludeerd dat huidige stofreductiesystemen de fijnstofemissie reduceren met een percentage in de range van 20 tot 80%; nieuwe systemen (luchtzuiveringssystemen) bieden perspectief voor een verdergaande reductie van de emissies via de stallucht (>99%). Een reductie van de stofconcentratie zal tevens leiden tot een reductie van de concentratie (ziekte)kiemen. Echter, de concentratie (levensvatbare) kiemen wordt niet alleen door fysische factoren, maar tevens door biologische factoren beïnvloed [9].

Indeling van deze rapportage

Deze rapportage is als volgt ingedeeld. Eerst behandelen we de vraag welke gezondheidsrisico's er zijn bij de emissie van bio-aerosolen uit de veehouderij. Met daarbij aandacht voor de grootte van deze bijdrage en voor factoren die daarop van invloed zijn. We splitsen dit op in diergezondheids- en volksgezondheidsrisico's, waarbij sommige kiemen een risico voor alleen dier of alleen mens kunnen betekenen en andere zowel voor dier als mens. Vervolgens proberen we een antwoord te vinden op de vraag in welke mate een reductie van de emissie van bio-aerosolen uit veehouderijbedrijven de risico's kan verminderen. Ten slotte formuleren we conclusies.

2 Gezondheidsrisico's gerelateerd aan emissie van bio-aerosolen uit veehouderijbedrijven

Bio-aerosolen kunnen zowel een microbiologisch, allergen, toxisch of farmacologisch effect hebben op dier en/of mens. Hieronder vatten we samen wat er in de wetenschappelijke literatuur bekend is over gezondheidsrisico's gerelateerd aan emissie van bio-aerosolen uit veehouderijbedrijven.

2.1 Diergezondheid

2.1.1 Inleiding

Bij transmissie van veel dierziekten tussen bedrijven kunnen veehouderij-gerelateerde bio-aerosolen een rol spelen. Zo kunnen bio-aerosolen een bijdrage leveren aan transmissie via de lucht (aerogene transmissie): verplaatsing van het pathogeen van het ene naar het andere bedrijf door meedrijven met de luchtstroom (advectie) en door diffusie in de lucht. Een ander (hypothetisch) scenario naast deze geheel aerogene transmissie is dat waarin bio-aerosolen na depositie op een oppervlak, op of dichtbij het bedrijf van oorsprong, vervolgens via bewegingen van mensen, materialen of apparatuur naar een ander bedrijf worden verplaatst.

Hoe de verplaatsing van de bio-aerosolen tussen veehouderijbedrijven ook precies verloopt, transmissie vindt pas plaats als het pathogeen op het "ontvangende" bedrijf door dieren wordt opgenomen, ofwel door inhalatie ofwel door ingestie. Bij respiratoire pathogenen geeft inhalatie een infectierisico, bij gastro-intestinale pathogenen verloopt infectie gewoonlijk via ingestie. Aerogene transmissie hoeft ook in het geval van respiratoire pathogenen niet perse via directe inademing van bio-aerosolen in aankomende lucht tot stand te komen. Een ander, soms plausibeler scenario, is dat er eerst depositie van de bio-aerosolen op het ontvangende bedrijf plaatsvindt en dat deze pas na hersuspensie (mogelijkerwijs met een kleinere deeltjesgrootte dan bij aankomst) worden ingeademd [8].

Er is een groot aantal dierziekten waarbij aangenomen wordt dat bio-aerosolen een rol spelen in de transmissie van een veehouderijbedrijf naar andere veehouderijbedrijven in de omgeving. Er kan daarbij gedacht worden aan de exotische dierziekten (zoals klassieke varkenspest (KVP), mond-en-klauwzeer (MKZ) in runderen, kleine herkauwers en varkens, en aviaire influenza (AI) in pluimvee) en aan endemische dierziekten zoals varkensinfluenza en PRRSV (Porcine respiratory and reproductive syndrome virus). Bij de bacteriële ziekten kan men denken aan Q-koorts (herkauwers), *Actinobacillus pleuropneumoniae* (varkens) en *Chlamydia psittaci* (pluimvee, papegaaienziekte).

2.1.2 Exotische dierziekten

Voor een aantal van de exotische dierziekten, d.w.z. de dierziekten waar Nederland normaal gesproken vrij van is maar waarvoor een introductie-risico vanuit het buitenland bestaat, is met het oog op het ontwikkelen van bestrijdingsstrategieën onderzoek gedaan naar de mogelijke routes van transmissie van bedrijf naar bedrijf. De totale tussen-bedrijfstransmissie, in afhankelijkheid van de afstand tussen bronbedrijf en ontvangend bedrijf, is voor KVP in 1997/1998, MKZ in 2001 en hoog-pathogene AI in 2003 (H7N7) redelijk tot goed gekwantificeerd met behulp van de epidemiologische gegevens van deze epidemieën. Daarentegen is de kwantitatieve beschrijving van de bijdragen van de verschillende (mogelijke) transmissieroutes zeer incompleet. Dit is in essentie een gevolg van het feit dat transmissie nu eenmaal niet op het contactmoment zelf geobserveerd wordt maar pas enige tijd daarna (meestal door klinische verschijnselen, soms door serologie), zodat kandidaat contactmomenten achteraf moeten worden getraceerd, hetgeen nooit met volledigheid zal kunnen gebeuren. Bij transmissie via diertransport tussen de bedrijven is de kans op tracering nog groot; echter de overgrote meerderheid van tussen-bedrijfstransmissie in de epidemieën in 1997/1998, 2001 en 2003 heeft plaatsgevonden in de bestrijdingsperiode waarin vervoersrestricties golden en dus, afgezien van illegaal vervoer van dieren tussen bedrijven, transmissie door *indirecte* contacten of via de aerogene route moet hebben plaatsgevonden, waardoor tracering aanmerkelijk lastiger wordt. In elk van de drie epidemieën is voor een groot aantal bedrijfsinfecties (bijv. voor meer dan 50% voor AI in 2003 [11]) geen contact getraceerd naar een bronbedrijf.

Voor de AI-uitbraak in 2003 suggereert een statistische analyse van de getraceerde contacten tussen bedrijven dat ongeveer 7 procent van de uitbraken verklaard kan worden uit die getraceerde contacten

tussen bedrijven. Recent onderzoek [12] laat zien dat er in dezelfde epidemie een statistische correlatie is tussen windrichting en de richting van tussen-bedrijfstransmissie, en dat op grond hiervan tot maximaal 50 procent van de uitbraken mogelijk verklaard kan worden uit aerogene transmissie; de beste schatting voor de bijdrage van aerogene transmissie was 18%. De grootte van het transmissierisico (zowel voor AI-transmissie tussen pluimveebedrijven in het algemeen als via de aerogene route) hangt sterk af van plaats en tijd: introducties van laag-pathogene AI vanuit wilde vogels in pluimvee vinden in Nederland tamelijk regelmatig plaats, waarbij gedurende een meestal korte periode transmissie naar omliggende pluimveebedrijven kan plaatsvinden; de epidemie van hoog-pathogene AI in 2003 is een voorbeeld van een periode waarin het betreffende H7N7 AI-virus naar 240 bedrijven werd verspreid, waarbij het transmissierisico sterk afhing van de plaats: het merendeel van de uitbraakbedrijven was gelegen in één van de twee Nederlandse hoog-risicogebieden voor AI verspreiding [13].

Voor MKZ werden analyses uit de jaren 90, met behulp van pluimmodellen en kwantitatieve gegevens uit onder meer experimenten waarbij rundvee aan aerosolen met MKZ virus [14] werden blootgesteld, aanvankelijk geïnterpreteerd als bewijsmateriaal voor een belangrijke rol voor aerogene transmissie in de verspreiding van MKZ tussen bedrijven [15]. Inmiddels zijn er echter verbeterde schattingen van de te verwachten geïnhalereerde doses op het ontvangende bedrijf, die suggereren dat het risico van aerogene transmissie tussen bedrijven relatief klein is [16]. Niet alleen wordt de bijdrage van aerogene transmissie in de MKZ-epidemie van 2001 in Engeland als gering ingeschat [17], er zijn inmiddels goede argumenten om aan te nemen dat die inschatting ook geldt voor de eerdere epidemie in 1966 waarvoor lange tijd werd gedacht dat aerogene transmissie een belangrijke bijdrage had [16], al is er over dit laatste nog geen wetenschappelijke consensus. Overigens werden in de Engelse epidemie in 2001 net als in die in Nederland in hetzelfde jaar vooral rundvee en schapen door het virus geïnfecteerd. Het risico van aerogene transmissie vanuit een bronbedrijf met geïnfecteerde varkens naar andere bedrijven (met name rundvee- en schapenbedrijven) wordt duidelijk hoger geacht dan dat voor bronbedrijven met geïnfecteerde runderen of schapen. De grootte van het transmissierisico van MKZ transmissie tussen veehouderijbedrijven hangt net als bij AI sterk af van plaats en tijd. Ook voor MKZ zijn er een aantal hoog-risicogebieden voor tussen-bedrijfstransmissie bekend [18]. Introducties van MKZ in Nederlands vee vinden overigens niet frequent plaats, sinds 2001 is er geen nieuwe introductie bekend.

Van het Klassieke varkenspest (KVP) virus is experimenteel vastgesteld dat het enige tijd kan overleven in de lucht [19], maar de bijdrage van aerogene transmissie aan de virus verspreiding tussen varkensbedrijven is niet goed bekend. Zo werd er voor de Nederlandse epidemie van klassieke varkenspest (KVP) in 1997/1998 geen correlatie gevonden tussen windrichting en verspreiding van het virus, in tegenspraak met aanwijzingen voor aerogene verspreiding in sommige andere KVP-epidemieën [19].

2.1.3 Endemische dierziekten

Een endemisch in Nederland aanwezig pathogeen waarvoor veel aanwijzingen voor aerogene transmissie bestaan, is Porcine respiratory and reproductive syndrome virus (PRRSV) in varkens. In de VS (in Minnesota) is voor PRRSV aangetoond dat dit virus nog steeds infectieus was na aerogene advectie tot op een afstand van 9 km van het bedrijf waar het van afkomstig was [20]. Daar is ook, in een experiment, transmissie tussen varkensstallen op 120 meter afstand van elkaar vastgesteld, met de aerogene route als meest plausibele [21]. Op afstanden van enkele meters is tussen kalveren aerogene transmissie experimenteel aangetoond voor bovine herpesvirus (BHV), bovine respiratory syncytial virus (BRSV) en bovine virus diarrhoea virus (BVDV) [22]. Echter voor geen van deze virale dierziekten is bekend in welke mate aerogene verspreiding tussen bedrijven in de praktijk van belang is.

Ook voor bacteriële infecties die endemisch zijn in Nederland, zoals Q-koorts (herkauwers), *Actinobacillus pleuropneumoniae* (varkens) en *Chlamydia psittaci* (pluimvee, papegaaizenziekte), is niet goed bekend hoe de transmissie tussen bedrijven verloopt en dus ook niet in welke mate aerogene verspreiding van belang is.

In een review over aerogene transmissie van infectieziekten in varkens worden verschillende kiemen genoemd waarvoor aerogene transmissie van belang zou (kunnen) zijn [23]. Daarbij wordt de suggestie gewekt dat het aantonen van één of meer van de volgende risico-factoren voor transmissie indirect bewijsmateriaal vormt voor aerogene transmissie: bedrijfsgrootte, afstand tot dichtstbijzijnd bedrijf, grootte van het dichtstbijzijnde bedrijf en dierdichtheid in het gebied. Echter genoemde factoren kunnen in principe bij transmissie via andere routes dan de aerogene (nl. via vervoers- of

persoonscontacten tussen bedrijven) een gelijksoortige risico-verhogende rol spelen, en vormen daarmee geen bewijs voor exclusief aerogene transmissie.

Onderzoek waarin geprobeerd wordt het relatieve belang van verschillende mogelijke transmissieroutes te kwantificeren is lastig voor endemische dierziekten omdat de daarvoor vereiste gegevens meestal ontbreken. Een uitzondering is werk voor *Campylobacter* infecties in koppels vleeskuikens [24], waarin door middel van statistische analyse van veldgegevens het relatieve belang van transmissie binnen het eigen bedrijf (onderverdeeld in: vanuit gelijktijdig opgroeiende koppels in een andere stal, en vanuit in de vorige ronde geïnfekteerde stallen) versus infectie van buitenaf kon worden gekwantificeerd. Betere kennis over de bijdrage van verschillende mogelijke transmissieroutes is wenselijk om beter het belang te kunnen inschatten van verschillende mogelijke bioveiligheidsmaatregelen voor het beperken van de transmissierisico's tussen bedrijven.

2.2 Volksgezondheid

2.2.1 Inleiding

Veehouderij-gerelateerde bio-aerosolen spelen een rol, of kunnen mogelijk een rol spelen, bij verschillende soorten humane gezondheidsrisico's. In dit rapport maken we voor de humane gezondheidsrisico's een onderverdeling in drie categorieën:

1. Luchtwegontsteking door blootstelling aan endotoxines en veehouderij-gerelateerd fijnstof,
2. Infectie met pathogene micro-organismen,
3. Infectie met bacteriën met antibiotica-resistentie.

Bij categorie 2 gaat het om zoönotische micro-organismen die pathogeen zijn voor de mens. Bij categorie 3 gaat het om bacteriën die normaal gesproken geen probleem opleveren voor de gezondheid, bijvoorbeeld omdat ze zoals *Escherichia coli* (*E. coli*) en *Klebsiella pneumoniae* een onderdeel vormen van de normale darmflora, maar die als ze antibiotica-resistent zijn een gevaar opleveren voor ziekenhuispatiënten.

Over volksgezondheidsrisico's in de omgeving van veehouderijbedrijven gerelateerd aan bio-aerosolen is nog veel onbekend [25-27]. Eerdere rapportages waarin de kennis over effecten van veehouderij op de gezondheid van omwonenden aan de orde komt zijn Refs. [28-31] en het recente rapport van de Gezondheidsraad [6].

2.2.2 Luchtwegontsteking door blootstelling aan veehouderij-gerelateerd fijnstof en endotoxines

Diverse studies laten zien dat er rond veehouderijbedrijven een verhoogde blootstelling is aan endotoxines en fijnstof in de buitenlucht. Zo is in enkele studies gemeten dat de blootstelling aan endotoxines in de buitenlucht in een gebied met intensieve-veehouderij verhoogd was ten opzichte van stedelijk gebied [32]. Ook het effect van individuele varkens- en melkveebedrijven op de endotoxineconcentratie in de nabije omgeving is in een studie aangetoond [33, 34]. Bij metingen door Heederik et al. rondom specifieke bedrijven in Nederland is gevonden dat de niveaus van endotoxines verhoogd zijn tot een afstand van ongeveer 250 meter van het bedrijf, waarbij de concentraties het hoogst zijn bij varkens- en pluimveebedrijven [28]. In het recente rapport van de Gezondheidsraad wordt een voorlopige maximumnorm voor de belasting van omwonenden gesuggereerd van 30 endotoxine-eenheden per kubieke meter [6].

In een studie naar allergenen in de lucht werd een sterke concentratiegradiënt in zowel het koellergeen "Bos d 2" gevonden als in de totale stofconcentratie, als functie van de afstand tot melkveebedrijven in the Yakima Valley, Washington State (VS). Fijnstof-metingen in Nederland (PM10) en model-extrapolaties suggereren dat de (intensieve) veehouderij een belangrijke bijdrage levert aan de fijnstofbelasting in het algemeen en naar omwonenden [35, 36]. Van de fijnstofemissie uit de landbouw is het overgrote deel afkomstig van stallen, vooral uit pluimvee- en varkensstallen.

Er zijn in het buitenland aanwijzingen gevonden voor volksgezondheidseffecten als gevolg van verhoogde concentraties toxische stoffen en fijnstof rond veehouderijbedrijven. In een studie in de Verenigde Staten is een associatie gevonden tussen acute klachten van ogen, neus en bovenste luchtwegen (gepaard gaand met een acute, reversibele, verlaging van de longfunctie) rond veehouderijbedrijven en de PM10 en PM2.5 fijnstofconcentraties, de concentratie waterstofsulfide (H₂S), en de endotoxineconcentratie in de lucht [37]. Daarbij werden er meer klachten gevonden op dagen met relatief veel veehouderij-gerelateerde luchtverontreiniging.

Heederik et al. vonden in Nederland dat astma *minder* vaak voorkomt bij hogere concentraties van fijnstof en (dus) in de nabijheid van veehouderijbedrijven. Astmatici en mensen met COPD die in de nabijheid van veehouderijen woonden hadden echter wel vaker dan mensen in landelijk gebied met minder veehouderijbedrijven last van infecties aan de bovenste luchtwegen, zonder dat dit gerelateerd was aan de fijnstof-concentratie. Longontsteking kwam in licht verhoogde mate voor in de nabijheid van intensieve veehouderijbedrijven in het algemeen en in verhoogde mate bij omwonenden van bedrijven met geiten en pluimvee. De aanwezigheid van nertsen was in deze studie geassocieerd met een verhoogd risico op astma en hooikoorts. In een Duitse studie [38] werd bij omwonenden van intensieve veehouderijbedrijven een geringere longfunctie (verminderd uitademvolume) gevonden dan bij mensen die verder weg woonden. Deze bevindingen werden bevestigd in een vervolgstudie van hetzelfde onderzoeksteam [39]. De resultaten van de eerste studie suggereren daarnaast dat het in de buurt wonen van veehouderijbedrijven mogelijk een beschermend effect heeft tegen astma en allergie, een effect dat bekend is voor opgroei op een boerderij.

2.2.3 Infectie met pathogene micro-organismen

Het enige microbiële infectierisico voor omwonenden dat duidelijk in Nederland aanwezig is geweest én tot stand gekomen moet zijn via veehouderij-gerelateerde bio-aerosolen is Q-koorts [40-45]. Q-koorts trad op bij omwonenden van melkgeitenbedrijven waarin een epidemie van Q-koorts uitbraken plaatsvond in de jaren 2005-2009. Het is duidelijk dat de meeste (zo niet alle) humane gevallen tot stand zijn gekomen door inademing van door geitenbedrijven uitgestoten bio-aerosolen met daarin de bacterie *Coxiella burnetii*. Er zijn voor Q-koorts geen aanwijzingen voor transmissie van mens tot mens [46]. Het risico wordt veroorzaakt door de zogenaamde “kleine variant” van de bacterie, die ook buiten gastheercellen voorkomt en in het milieu onder voor micro-organismen slechte omstandigheden zeer goed kan overleven [47]. Deze kleine variant is staafvormig met een lengte van 0,2 – 0,5 µm. Een dosis-respons experiment bij vrijwilligers heeft meer dan vijftig jaar geleden aangetoond dat *C. burnetii* zeer infectieus is: inademing van een dosis van ongeveer 10 bacteriën veroorzaakte al infectie bij enkele proefpersonen [48].

In een deel van het uitbraakgebied met Q-koorts werd een sterke associatie gevonden tussen de woonafstand tot veehouderijbedrijven (met name geitenbedrijven met abortusproblematiek en een abortusstorm) en het optreden van Q-koorts bij omwonenden [41]. Vanaf de zomer van 2008 tot 2010 is een toenemend aantal bestrijdingsmaatregelen in de geiten- en schapenhouderij toegepast, met onder meer vaccinatie, hygiënemaatregelen en preventieve ruiming van drachtige dieren op tankmelk-positieve bedrijven [2, 49]. Gevaccineerde dieren worden minder frequent geïnfecteerd met *Coxiella burnetii* en als ze toch geïnfecteerd raken, scheiden ze lagere aantallen bacteriën uit [50]. Het aantal gevallen onder omwonenden loopt de laatste jaren terug [51].

In onderzoek in geitenstallen in 2010/2011 is *Coxiella burnetii*, de veroorzaker van Q-koorts, in een aantal luchtmonsters aangetoond [52, 53]. Dit waren zowel monsters van totaalstof als PM10- en PM2,5-stofmonsters. Ook in monsters fijnstof rondom veehouderijbedrijven werd in 2010 regelmatig *Coxiella burnetii* DNA aangetroffen [28]; vermoed wordt door de onderzoekers dat het gaat om “lage achtergrondniveau”.

Andere voorbeelden van respiratoire zoönotische pathogenen, waarvoor nog geen aanwijzingen bekend zijn dat omwonenden van veehouderijbedrijven een risico lopen, zijn *Chlamydia psittaci* (in pluimvee) en influenzavirussen. Die laatste circuleren in de Nederlandse varkenspopulatie [54] en worden met regelmaat vanuit wilde vogels geïntroduceerd in pluimvee [55]. Bij de aviaire influenza epidemie in pluimvee in Nederland in 2003 zijn conjunctivitis en griepachtige klachten geconstateerd (naast één fatale afloop van infectie bij een dierenarts betrokken bij de bestrijding), niet alleen bij mensen die contact met pluimvee hadden (werknemers van pluimveebedrijven en ruimers), maar ook bij enkele familieleden [56, 57]. Er is geen onderzoek gedaan naar eventuele infecties onder omwonenden.

Belangrijke voorbeelden van gastro-intestinale zoönotische pathogenen zijn de bacteriën Salmonella, *Campylobacter* en *Escherichia coli* O157. Van een aantal pathogenen, zoals de opkomende zoönoses Hepatitis E en *Clostridium difficile* [58] zijn de transmissieroutes nog niet goed bekend. Hepatitis E virus is endemisch in onder meer de Nederlandse gehouden varkens en sero-prevalentie bij de mens is geassocieerd met blootstelling aan varkens en hun directe omgeving [59]. Voor darmbacteriën zijn er buitenlandse studies waarin deze, al dan niet in levensvatbare vorm, werden aangetoond in de nabije omgeving van veehouderijbedrijven [33, 60, 61]. In Canada en Frankrijk zijn associaties

gevonden tussen humane incidentie van infectie met Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 (STEC, een specifieke groep uit de EHEC-bacteriën) en de nabijheid van rundveehouderijbedrijven [62, 63]. In Canada zijn tevens associaties gevonden met het op het land spuiten van mest [63]. STEC kan ernstige diarree en vooral in kinderen het levensgevaarlijke hemolytische uremische syndroom (een syndroom met als mogelijke kenmerken bloedarmoede, tekort aan bloedplaatjes en nierfalen) veroorzaken. Een aanwijzing voor een mogelijke relatie tussen hoge pluimveedichtheid en humane incidentie van *Campylobacter jejuni enteritis* in Michigan (VS) werd gevonden door Potter et al. [64]. Echter in Nederland is zo'n relatie niet gevonden. Integendeel, studies van de humane incidentie duiden er op dat deze juist lager is in landelijke gebieden [31]. Aanwijzingen in Canadees onderzoek dat acute bacteriële gastroenteritidis vaker voorkomt in de omgeving van veehouderijbedrijven [65] werden door een nader onderzoek niet bevestigd [66]. Ander Canadees onderzoek vond evenmin een verband tussen de mate van aanwezigheid van veehouderijbedrijven (of mestoverschot als indicator daarvoor) en het risico op diarree in volwassenen [67]. De bacterie *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*, waarvoor een verband met de ziekte van Crohn bij mensen wordt vermoed, is gedetecteerd in en om melkveebedrijven [68].

2.2.4 Infectie met antibiotica-resistente bacteriën

Bij antibioticaresistente bacteriën gaat het o.a. om veegerelateerde MRSA en om ESBL-producerende bacteriën. Vee-gerelateerde MRSA is aangetoond in aerosolen in de omgeving van (MRSA positieve) varkensbedrijven in Duits onderzoek [69-71]. In Nederland werden combinaties van DNA merkers indicatief voor vee-gerelateerde MRSA vaker en in hogere concentraties teruggevonden in luchtmonsters binnen een straal van 1000 meter rond veehouderijbedrijven dan in andere luchtmonsters [28]. In een recente Nederlandse studie naar dragerschap van vee-gerelateerde MRSA bij omwonenden van veehouderijbedrijven (van Cleef e.a., 2010) werd geconcludeerd dat vee-gerelateerde MRSA op dit moment niet naar omwonenden is verspreid [72].

In de geitenstallenstudie [52] werd ook gekeken naar een aantal soorten bacteriën in de uitgaande lucht van de bemeten geitenstallen. Daarin konden geen *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* en *Escherichia coli*, maar wel *Enterococcus* worden aangetoond.

2.2.5 Volksgezondheid: kennislacunes

Uit verschillende studies in het buitenland naar associaties tussen (intensieve) veehouderij en gezondheid van omwonenden rijst geen eenduidig beeld op [3-5, 27, 73]. Voor Nederland geven de resultaten uit [28] een startpunt voor verder onderzoek. Een voor de nabije toekomst gepland onderzoek door een consortium van RIVM, het IRAS van de Universiteit Utrecht, het NIVEL en WUR-ASG heeft onder meer als doel om beter inzicht te verkrijgen in de verschillende micro-organismen die rondom intensieve veehouderijbedrijven in Nederland voorkomen. In dit project zal met behulp van volksgezondheidsgegevens een inschatting worden gemaakt van de gezondheidsrisico's ten gevolge hiervan voor omwonenden. Nader onderzoek zal ook worden gedaan naar de bij omwonenden van veehouderijbedrijven met astma en COPD gevonden verergering van hun klachten: zijn er oorzaken aan te wijzen in termen van de blootstelling aan fijnstof en in termen van de microbiële contaminanten in het stof? Ook zal nader onderzoek plaatsvinden naar (de oorzaken van) het vaker voorkomen van allergie en astma bij omwonenden van pluimveebedrijven.

Net als voor veel andere zoönotische micro-organismen zijn in het bijzonder voor ESBL-producerende bacteriën de transmissieroutes en de daaraan gerelateerde risico's voor omwonenden niet of nauwelijks bekend. Zo is de bijdrage van veebedrijven aan ESBL dragerschap bij omwonenden onbekend.

3 Mogelijke reductie gezondheidsrisico's middels reductie emissie bio-aerosolen

Uit het voorgaande is al een duidelijk verschil naar voren gekomen tussen diergezondheidsrisico's tussen veehouderijbedrijven en volksgezondheidsrisico's vanuit veehouderijbedrijven naar hun

omgeving. De verspreiding van micro-organismen tussen bedrijven kan tot stand komen via contacten tussen die bedrijven (o.a. via diertransport en via bezoekende personen en vrachtwagens) én mogelijkere wijs doordat het micro-organisme zich door aerosol-verplaatsing in de omgeving verspreidt. Voor de meeste omwonenden of passanten geldt dat ze niet op het terrein of in de stallen van de veebedrijven komen en dus de aerosolverplaatsing de enige route van transmissie kan zijn. Als gevolg hiervan kan van reducties van emissie van bio-aerosolen een groter volksgezondheids- dan diergezondheidseffect worden verwacht.

In de studie van Aarnink et al. [9], waarin onderzocht is welke processen en factoren van invloed zijn op de emissies van ziektekiemen uit stalgebouwen en wat de mogelijkheden zijn voor reductie, wordt geconcludeerd dat de opties die de stofemissie reduceren naar verwachting ook de emissie van (ziekte) kiemen reduceren. De huidige stofreductiesystemen in het overzicht emissiefactoren fijn stof veehouderij (www.infomil.nl) reduceren de fijnstofemissie met ca. 20 tot 80%. De belangrijkste systemen die vermeld worden in deze lijst zijn ionisatie van de stallucht met negatieve coronadraden (reductie 49%), ionisatiefilter voor uitgaande stallucht (reductie 57%), oliefilmsysteem (reductie 54%), droogfilterwand (reductie 40%) en verschillende luchtwassystemen, variërend van een waterwasser (reductie 33%) tot een chemische wasser (reductie 35%) tot een biologische wasser (reductie 75%) en een gecombineerde luchtwasser (reductie 75%).

Voorgaande systemen hebben vaak geen uniforme reductie voor alle deeltjesgroottes. Studies bij ionisatie met negatieve coronadraden [74], luchtwassers [75] en droogfilterwand [76] laten zien dat zwaardere deeltjes ($> 2,5 \mu\text{m}$) eerder worden afgevangen dan lichtere deeltjes. Lichtere deeltjes kunnen veel verder met de lucht worden meegevoerd dan zwaardere deeltjes, waardoor effecten van deze reductiesystemen voor verspreiding van ziektekiemen minder zou kunnen zijn dan het vastgestelde reductiepercentage voor het totaal van zeer fijnstof ($< 2,5 \mu\text{m}$) en fijnstof ($> 2,5 \mu\text{m}$ en $< 10 \mu\text{m}$). Duits onderzoek ([77] laat zien dat in de uitgaande lucht van een gecombineerde biowasser/biofilter nog heel veel deeltjes zitten van $< 5 \mu\text{m}$, die zeer veel bacteriën bevatten. Deze deeltjes kunnen diep ingeademd worden en op deze manier longproblemen en infecties veroorzaken. In het onderzoek aan geitenstallen vonden Aarnink et al. [52] dat het totaal aantal bacteriën goed gecorreleerd was aan de hoeveelheid stof (op massabasis) in de verschillende deeltjesgrootteklassen. Daarnaast concludeerden zij dat er geen indicaties zijn dat *Coxiella burnetii* meer voorkomt in bepaalde fracties van het stof (fijn of grof stof).

Volgens Aarnink et al. [9] bieden voor een vergaande reductie van de emissies van (ziekte)kiemen via de stallucht ($>99\%$) de volgende systemen perspectief: luchtwassers gecombineerd met chemische oxidatiemiddelen (b.v. per-azijnzuur of 'Electrolyzed oxidizing water' (EOW)), (absoluut) filters, UV_C straling en foto-katalyse.

Welke reductie van volksgezondheidsrisico's en diergezondheidsrisico's in de omgeving van een bedrijf kunnen we verwachten als gevolg van een gegeven reductie van de emissie van bio-aerosolen? Om die vraag te beantwoorden moeten we eerst nagaan welke processen en factoren van invloed zijn op de risico's van bio-aerosolen uit veehouderijen voor omwonenden. We delen deze in aan de hand van vier stappen van bron naar ontvanger: bronsterkte, omgeving (verspreiding en afdoding), blootstelling, dosis-responsie:

- Bronsterkte, dat wil zeggen hoeveel bio-aerosolen (of kiemen of endotoxines daarin) worden door het bedrijf uitgestoten per tijdseenheid, en welke variabiliteit treedt daarin op (spikes en/of seizoensgebonden variabiliteit). Als voorbeeld: in het geitenonderzoek in 2010/2011 werd met de Andersen bemonsteringsmethode een gemiddelde concentratie kiemen (totaal kiemgetal) gemeten van $2,3 \cdot 10^5$ kiemen per m^3 stallucht en een gemiddeld *Enterococcus* concentratie van $2,5 \cdot 10^4$ kiemen per m^3 stallucht; met de impinger bemonsteringsmethode werden iets lagere aantallen kiemen gevonden [52]. Voor de kiemen die niet standaard, maar uitbraaksgewijs in stallen voorkomen, zullen variaties in kiememissies niet alleen gerelateerd zijn aan variaties in stofemissies, maar ook aan het stadium van kiemverspreiding in de stal, bijvoorbeeld gemeten aan het aantal geïnfecteerde dieren.
- Verspreiding en afdoding in de omgeving. Voor verspreiding zijn atmosferische condities (stabiliteit luchtlagen) en windsterkte van belang, evenals de wijze waarop ventilatie van stallucht plaatsvindt. De afdodingsnelheid is relevant voor microbiële risico's, m.a.w. kiemen in bio-aerosolen. Voor veel micro-organismen is uit - in laboratoriumsettings uitgevoerde - experimenten inzicht in de afdodingssterkte in de lucht verkregen (voor een overzicht zie hoofdstuk 2 van [78], en voor recent werk zie [79]). Een kennislacune in dit verband is de relatie tussen de

overlevingskans (halfwaardetijd) van de ziektekiemen en het soort stof (deeltjesgrootte, bron) waaraan de kiem is gehecht of waarin de kiem is ingekapseld en klimatologische omstandigheden (temperatuur, luchtvochtigheid, UV-straling) [9]. Deze relatie kan per soort kiem verschillen. Voor temperatuur kan in het algemeen worden gesteld dat hoe hoger de temperatuur des te sneller micro-organismen afsterven; voor luchtvochtigheid zijn vooral bacteriën gevoelig, waarbij elke soort zijn eigen optimale waarde heeft [9].

- Blootstelling: Wat is de gemiddelde dosis van micro-organismen die omwonenden binnenkrijgen, of die aankomt bij buurtbedrijven, en wat is de variatie in dosis? Onder meer de windrichting en windsnelheid zijn hier factoren van betekenis: staat de wind (vaak) in de richting van een woonwijk of niet? Komen omwonenden regelmatig dichterbij de buurt van de veehouderij bijvoorbeeld op fiets- of wandelpaden? Hoe beïnvloeden kenmerken van de directe omgeving van het bedrijf de kans dat bio-aerosolen door de lucht in de richting van omwonenden worden verplaatst? Naar verwachting verandert het mechanisme van blootstelling niet na reductie van de uitstoot van bio-aerosolen. Dat betekent dat we de genoemde vragen niet perse hoeven te beantwoorden om een schatting van het effect van emissiereductie te maken. We laten ook, althans voor micro-organismen, in het midden of de dosis moet worden gezien als een hoeveelheid die in een relatief korte tijd (seconden of minuten) door de ontvanger wordt opgenomen, bijvoorbeeld middels een aantal opeenvolgende ademhalingen tijdens het passeren van een bio-aerosolenpluim, of als een dosis die ook over een veel langere tijd kan accumuleren. Voor endotoxines gaat het bij gezondheidsklachten van beroepsmatig blootgestelden om urenlange blootstellingen aan bepaalde concentraties in de lucht.
- Dosis-respons: hoe groot is de kans op een negatief gezondheidseffect (bijv. op infectie met het zoönotisch micro-organisme) bij een gegeven dosis? Het belang van de relatie tussen (stofgebonden) kiemconcentraties op "receptorpunten" in de omgeving van veehouderijbedrijven en infectiekans wordt ook al aangegeven in het rapport door Aarnink e.a. [9]. Een overzicht van dosis-responsgegevens voor micro-organismen wordt gegeven in hoofdstuk 2 van [78].

Is de relatie tussen gezondheidsrisico's en de bronsterkte van bio-aerosolen een evenredigheidsrelatie of een ander verband? Het antwoord op die vraag bepaalt wat het effect is van een reductie van de bedrijfsuitstoot van bio-aerosolen. Immers, als de grootheden evenredig zijn, dan zal een emissiereductie van x procent leiden tot een verlaging van de gezondheidsrisico's met eveneens x procent. Om inzicht te krijgen in de mogelijke vorm(en) van de relatie lopen we de vier stappen na, in eerste instantie voor het geval van gezondheidsrisico's verbonden aan micro-organismen.

- Bronsterkte. Hierbij gaat het onder meer om de variabiliteit: als uitschieters (piekmissie) in de uitstoot verantwoordelijk zijn voor het leeuwendeel van het risico naar omwonenden, dan zal dus de reductie van die piekmissie van belang zijn, en niet de (mogelijk daarvan verschillende) reductie van het gemiddelde uitstootniveau. De definitie van de relevante bronsterkte is een belangrijk punt van discussie; afhankelijk van de transmissiemechanismen is het totaal aantal kiemen of het aantal kiemen in een bepaalde deeltjesgrootte (b.v. $< 10 \mu\text{m}$ of $< 2.5 \mu\text{m}$) relevant. Zoals hiervoor al aangegeven geven een aantal reductiesystemen een hogere reductie voor grotere deeltjes. Het kan echter in het geval van meer kiemen in de kleinere fracties juist van belang zijn meer waarde te hechten aan de reductie van PM2.5. .
- Verspreiding en afdoding in de omgeving. We beschouwen de verspreidings- en afdodingskansen per deeltje als onafhankelijk van de bronsterkte, een plausibele aanname die in o.m. pluimmodellen voor wind-verspreiding in de buitenlucht standaard wordt gedaan.
- Blootstelling: De variatie in dosis waaraan omwonenden (of dieren in buurtbedrijven) worden blootgesteld is een belangrijke factor. Door verschillen in locatie en gedrag valt in het algemeen een grote variatie in de (door individuele omwonenden of buurtbedrijven) ontvangen dosis te verwachten. (Bijvoorbeeld: hoe verder weg, hoe groter de kans op een lagere dosis bij blootstelling). Dit kan worden beschreven door statistische verdelingsmodellen met overdispersie zoals de log-normale en de negatief binomiale verdeling. Voorbeelden uit de literatuur zijn [80] (log-normaal) en [81] (negatief binomiaal). We doen de aanname dat na emissiereductie de gemiddelde dosis wordt verlaagd in evenredigheid met de reductie van de relevante bronsterkte, maar dat de variatie rondom de gemiddelde dosis (bijvoorbeeld: log-normale variatie) niet verandert.
- Dosis-respons: De vorm van de dosis-respons relatie is, naast de variatie in ontvangen dosis, een belangrijke bepalende factor voor de relatie tussen de gezondheidsrisico's en de bronsterkte van bio-aerosolen. In de literatuur over dosis-respons relaties voor infecties komen verschillende modellen voor. Gegevens voor dosis-respons kunnen meestal goed worden beschreven door exponentiele, hypergeometrische en/of Bèta-Poisson dosis-responsmodellen. Er is veel literatuur

voor het geval van blootstelling van de mens aan infecties via voedsel [81-85]. Voor blootstelling via de luchtwegen is literatuur beperkter maar wordt van dezelfde modellen gebruik gemaakt. Voor blootstelling aan Q-koorts via de luchtwegen zijn er experimentele gegevens die deze modellen ondersteunen. Zo wordt de dosis-respons bij hamsters voor zowel injectie in de buik als voor aerosol-blootstelling met Q-koorts goed beschreven door een exponentieel dosis-responsmodel [86]. Daarnaast zijn exponentiële en Bèta-Poisson modellen bijvoorbeeld gebruikt voor beschrijving van de dosis-respons voor, middels aerosol-inhalatie, met MKZ-virus geïnficeerde koeien en schapen [87]. Alle dosis-responsmodellen hebben gemeen dat de kans op infectie bij hogere doses niet meer evenredig stijgt met de dosis maar minder dan evenredig (dit is omdat de kans uiteraard maximaal gelijk is aan 1). We moeten daar bij opmerken dat dit niet noodzakelijkerwijs betekent dat de toename van de gezondheidslast ook “afvlakt” bij hogere doses. Zo kan de ernst van de infectie bij bacteriële zoönoses bij hogere dosis met de dosis toenemen; zie bijvoorbeeld [82] en [88].

Welk effect op de gezondheidslast in de omgeving veroorzaakt door micro-organismen in bio-aerosolen uit veehouderijbedrijven kan worden verwacht van reducties van de emissie? Uit de bovenstaande overwegingen en aannames leiden we af dat het antwoord op de vraag wordt bepaald door de stappen “blootstelling” en “dosis-respons”. Het aantal geïnficeerde omwonenden kan namelijk gezien worden als de resultante van de frequentie(s) waarmee omwonenden aan verschillende doses zijn blootgesteld en de kans op infectie bij blootstelling voor elk van die verschillende doses (in plaats van “omwonenden” kan hier ook “passanten” of “buurtbedrijven” worden gelezen). In de bijlage bij dit rapport werken we voor verschillende mogelijke blootstellingsverdelingen en dosis-responsrelaties kwantitatief uit wat het effect zou zijn op het totaal aantal geïnficeerde omwonenden van een reductie van de emissie van bio-aerosolen met een bepaald percentage (x%): is dit effect een evenredige reductie, een meer dan evenredige, of minder dan evenredige reductie van het totaal aantal geïnficeerden? De resultaten laten zien dat dit afhangt het type dosis waaraan de meeste getroffen blootgesteld zijn. Zijn dit lage doses, dat wil zeggen doses met een lage bijbehorende infectiekans, dan kan een reductie van de gezondheidslast worden verwacht met ongeveer hetzelfde percentage van x%. Zijn dit daarentegen hoge doses, dat wil zeggen doses met een hoge bijbehorende infectiekans, dan kan een reductie van de gezondheidslast met veel minder dan x% worden verwacht. In het laatste geval zullen daarom hogere emissiereducties nodig zijn om dezelfde reductie van de gezondheidslast te verkrijgen. In deze analyse is geen poging gedaan om in rekening te brengen dat infecties met een hoge dosis ernstiger gevolgen kunnen hebben. Dit zou het te verwachten effect van een gegeven emissiereductie op de gezondheidslast vergroten. Het niet in rekening brengen is daarom een behoudende benadering. Overigens is voor het enige bekende infectierisico voor omwonenden in Nederland, Q-koorts, nog niet bekend of de geïnficeerden (in meerderheid) aan hoge of aan lage doses blootgesteld zijn geweest [89].

Ook gezondheidsrisico's van infectie met micro-organismen voor dieren op andere bedrijven worden verlaagd door het reduceren van emissie van bio-aerosolen. Echter naar verwachting minder dan voor omwonenden. Dit is omdat transmissie tussen bedrijven naar alle waarschijnlijkheid deels (of voor bepaalde micro-organismen zelfs grotendeels) verloopt via contacten tussen die bedrijven, dus niet alleen (of voor bepaalde micro-organismen slechts in hooguit geringe mate) via uitgestoten bio-aerosolen. Ook hier geldt de dosis-afhankelijkheid: als de meeste buurtbedrijven die geïnficeerd raken (via uitgestoten bio-aerosolen) blootgesteld zijn aan een dosis met een hoge bijbehorende infectiekans, kan een reductie van de diergezondheidslast met veel minder dan x% worden verwacht. In het geval van gezondheidslast door blootstelling aan niet-levend biologisch materiaal in bio-aerosolen uit de veehouderij verwachten we een reductie van de gezondheidslast die veel minder dan evenredig is met de emissiereductie. Om die reden zal voor blootstellingen waarbij gezondheidslast optreedt, moeten worden gedacht aan emissiereducties met minstens een factor 10 of wellicht 100 om een substantiële reductie van de gezondheidslast te verkrijgen. De reden is dat de dosis-respons voor dit geval een andere is dan voor infectie met micro-organismen. De gegevens in een studie van de effecten van beroepsblootstellingen met endotoxines laten bijvoorbeeld zien dat het percentage blootgestelden dat last heeft van een piepende ademhaling ruwweg lineair toeneemt met de logaritme van de gemeten endotoxineconcentratie [90]. Dat betekent dat bij een factor tien verlaging van de blootstelling de reductie van de gezondheidslast veel minder groot is dan een factor tien. Normen of voorgestelde normen voor maximale endotoxineblootstellingen van professionals (bijvoorbeeld slachterijmedewerkers) worden vaak gebaseerd op blootstellingen waar beneden geen significant verschil met de hoeveelheid gezondheidsklachten bij niet-blootgestelden kan worden aangetoond [91, 92].

4 Conclusies

Concluderend kunnen de volgende antwoorden worden gegeven op de vragen gesteld onder doelstelling.

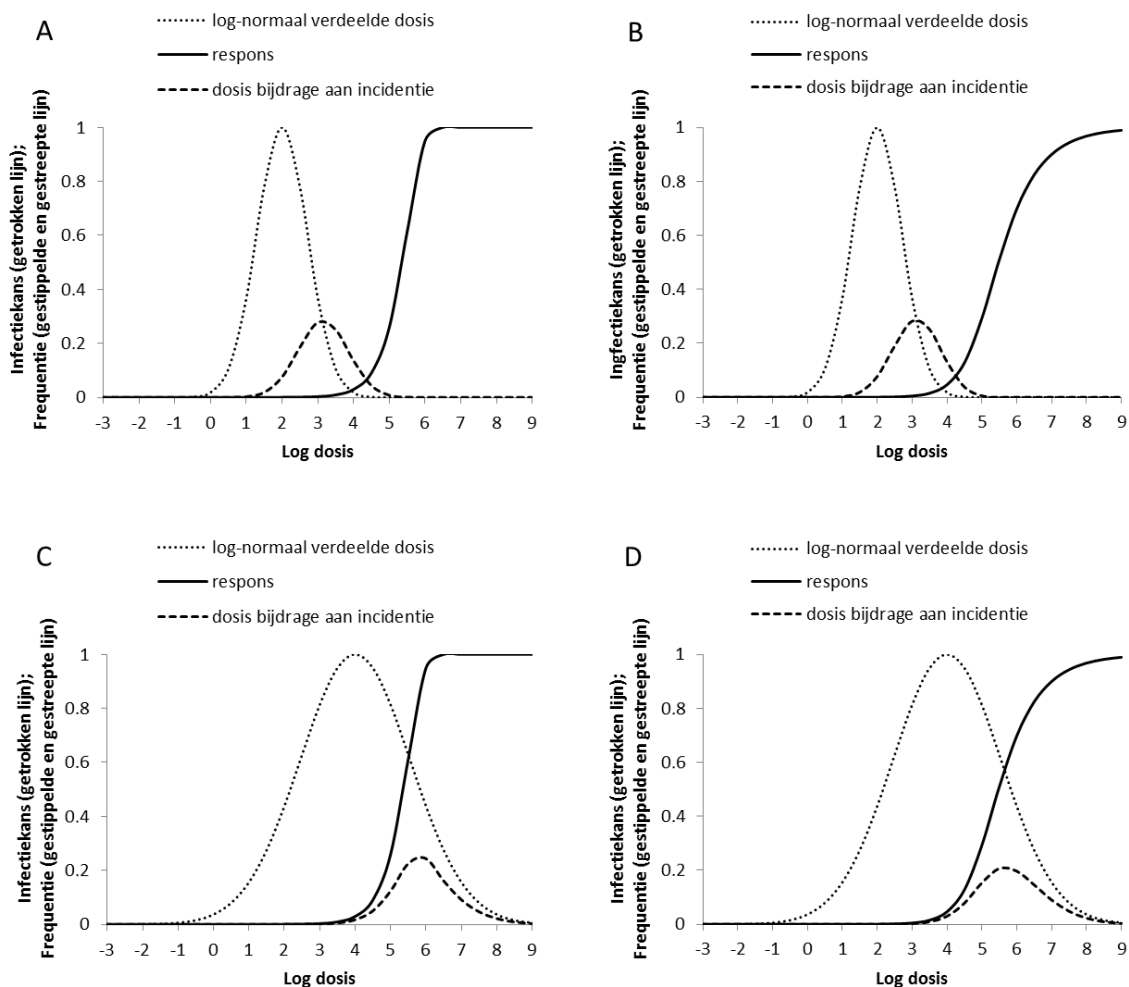
- I. Wat is er bekend over gezondheidsrisico's (voor zowel mens als dier) in de omgeving van veehouderijbedrijven als gevolg van de emissie van bio-aerosolen uit die bedrijven?
Risico's voor het dier: Het totale transmissierisico tussen bedrijven is voor een aantal (epidemische) kiemen goed bekend. De onderverdeling van dit totaal naar aerogene transmissie en transmissie via contacten is echter grotendeels onbekend. Voor enkele belangrijke gevallen (MKZ, AI) is er enig kwantitatief wetenschappelijk inzicht verkregen: voor MKZ in herkauwers (grote epidemie in Groot-Brittannië in 2001) wordt de bijdrage van aerogene transmissie ingeschat als gering; voor AI in pluimvee (epidemie van H7N7 in 2003 in Nederland) zijn er aanwijzingen dat aerogene verspreiding een rol heeft gespeeld, met een bijdrage van maximaal 50% aan de totale transmissie tussen bedrijven.
Risico's voor de mens: de effecten van bio-aerosoluitstoot door veehouderijbedrijven op de gezondheid van omwonenden zijn tot op heden nog maar beperkt onderzocht. Q-koorts en, in het buitenland, enkele gastro-intestinale infecties zijn tot op heden de enige waarbij een verhoogde incidentie is gevonden bij omwonenden van (intensieve) veehouderij bedrijven. Daarnaast werden in een recente Nederlandse studie de volgende statistische verbanden gevonden: verergering van klachten bij omwonenden van veehouderijbedrijven met astma en COPD, en verhoogde aanwezigheid van pneumonie rondom pluimveebedrijven. In de komende jaren zal in vervolgonderzoek worden gekeken naar mogelijke oorzaken van deze verbanden. In dezelfde recente Nederlandse studie werd tevens gevonden dat allergie en astma vaker voorkwamen bij omwonenden van nertsbedrijven.
- II. In hoeverre kunnen gezondheidsrisico's (indien aanwezig) worden beïnvloed door de emissie van bio-aerosolen te reduceren? De verwachte effecten van emissiereducties op de gezondheidslast voor omwonenden (of anderen die zich in de omgeving ophouden), gesteld dat die gezondheidslast aanwezig is, zijn als volgt. Op grond van model-analyse verwachten we dat als de totale bio-aerosolenemissie van een bedrijf met een bepaald percentage ($x\%$) wordt gereduceerd, de met micro-organismen in die bio-aerosolen verbonden gezondheidslast met ongeveer eenzelfde percentage van $x\%$ worden gereduceerd, mits de meeste omwonenden die geïnfecteerd raken blootgesteld zijn aan lage doses (dat wil zeggen: doses met een lage bijbehorende infectiekans). Gaat het bij deze geïnfecteerden juist om hoge doses dan moet een lagere of veel lagere reductie van de gezondheidslast dan $x\%$ worden verwacht. Voor diergezondheidsrisico's geldt dezelfde afhankelijkheid van dosis, maar mag in het algemeen een lager reductiepercentage worden verwacht, aangezien ook andere transmissieroutes een rol spelen. Voor gezondheidslast bij omwonenden door blootstelling aan niet-levend biologisch materiaal in bio-aerosolen uit de veehouderij geldt het volgende: Indien een substantiële reductie wordt nagestreefd van een dergelijke – hypothetische of daadwerkelijke - gezondheidslast moet worden gedacht aan emissiereducties met minstens een factor 10 of wellicht 100.

5 Bijlage

In deze bijlage onderbouwen we de in paragraaf 1.4 beschreven gevolgtrekkingen over de effecten van emissiereducties op een eventuele aan micro-organismen gerelateerde gezondheidslast in de omgeving. We doen dat aan de hand van concrete voorbeeld-scenarios van dosis-responsrelaties en blootstellingsverdelingen. Deze scenario's zijn weergegeven in Figuur 1.

In de deelfiguren A en B gaat het om een infectielast die veroorzaakt wordt door log-normaal verdeelde blootstellingen aan een dosis met een lage bijbehorende infectiekans (een kans van zeg hooguit 10%). Hierbij is voor de dosis-responsrelatie in scenario A een exponentiële vorm aangenomen en in scenario B een Bèta-Poissonmodel. De gestreepte curves geven weer wat de relatieve bijdrage van verschillende doses is aan de totale infectielast. De gestreepte curve in scenario A is vrijwel identiek aan die in B. Bijbehorende berekeningen laten zien dat als de totale blootstelling met 50% wordt gereduceerd, de totale infectielast in zowel scenario A als B met ruim 49% wordt verlaagd. De onderliggende biologische oorzaak van dit resultaat is dat de doses die bijdragen aan de infectielast grotendeels in het gebied liggen waarin de beide dosisrespons-relaties een lage infectiekans aangeven en daarom bij benadering (nog) lineair zijn.

In de scenario's C en D wordt de infectielast veroorzaakt door log-normaal verdeelde blootstellingen aan een dosis met een hoge bijbehorende infectiekans (een kans van zeg 10% of meer). Hierbij is voor de dosis-responsrelatie in scenario C een exponentiële vorm aangenomen en in scenario D een Bèta-Poissonmodel. De gestreepte curves geven opnieuw weer wat de relatieve bijdrage van de verschillende doses zijn aan de totale infectielast. De gestreepte curves verschillen nu wel enigszins tussen het scenario met exponentiële (C) en met de Beta-Poisson (D) dosis-respons. Bijbehorende berekeningen laten zien dat als nu de totale blootstelling met 50% wordt gereduceerd, de totale infectielast in scenario C met slechts 23% en in scenario D met slechts 21% wordt verlaagd. De doses die bijdragen aan de infectielast liggen nu grotendeels in het gebied waarin de beide dosis-respons relaties niet (meer) lineair zijn.



Figuur 1. Voorbeeld-scenarios met exponentiële dosis-respons (A en C, exponent= 3×10^{-6}) en Beta-Poisson dosis-respons (B en D, $\alpha=0.5$; $\beta=10^5$), en een infectielast veroorzaakt door doses met een lage (A en B) versus hoge (C en D) bijbehorende infectiekans. Om redenen van presentatie is frequentie van dosis bij blootstelling (gestippelde lijn) zodanig geschaald dat maximum=1, en is frequentie van dosis bij infectie (gestreepte lijn) met een factor 0.5 geschaald.

Voor het enige bekende infectierisico voor omwonenden in Nederland, Q-koorts, is op dit moment niet bekend welk blootstellingsscenario (d.w.z. lage of hoge doses) heeft plaatsgevonden. In een eerste modelmatige analyse van het aerogene transmissieproces van Q-koorts infectie naar omwonenden is aangenomen dat de respons lineair was met de concentratie van *Coxiella* bacteriën in de lucht [89]. Dit correspondeert met het scenario van lage doses, en resulteerde in een redelijk goede beschrijving van het incidentiepatroon in twee gebieden in elk waarvan één geitenbedrijf de bron van infecties bij omwonenden leek te zijn geweest [89].

In de bovenstaande scenario's is impliciet aangenomen dat de blootstelling per individu bestaat uit één enkele dosis. Echter ook bij blootstelling aan meerdere, onafhankelijk werkende, doses gaan de conclusies uit paragraaf 1.4 op. Hieronder beargumenteren we dit voor de geïnteresseerde met behulp van wiskunde.

We nemen als voorbeeld het geval van twee onafhankelijke doses D_1 en D_2 , met bijbehorende infectiekansen P_1 en P_2 . De totale infectiekans P_{tot} bedraagt in dit voorbeeld: $P_{\text{tot}} = P_1 + P_2 - P_1P_2$. Voor doses met lage infectiekansen geldt in goede benadering: $P_{\text{tot}} = P_1 + P_2$. Bij een reductie van bijvoorbeeld 50% van de beide doses D_1 en D_2 geldt dan dat als de beide kansen P_1 en P_2 met bijna 50% worden gereduceerd (naar analogie met de scenario's A en B hierboven), daarmee ook P_{tot} met bijna 50% wordt gereduceerd. Wanneer één van beide doses een hoge infectiekans geeft of wanneer dit voor allebei geldt, dan moet de volledige uitdrukking $P_{\text{tot}} = P_1 + P_2 - P_1P_2$ worden gebruikt. Daaruit kan wiskundig worden afgeleid dat de invloed die het afvlakken van de dosis-responsrelatie heeft op het effect van dosisreductie in dit geval opnieuw opgaat, en zelfs wordt versterkt. Stel bijvoorbeeld dat bij een reductie van 50% van de beide doses D_1 en D_2 de bijbehorende infectiekansen beide reduceren met eenzelfde factor r , $0.5 < r < 1$. Dan kunnen we eenvoudig afleiden dat de totale infectiekans minder sterk gereduceerd wordt:

$$P_{\text{tot,nieuw}} = rP_1 + rP_2 - r^2P_1P_2 = rP_{\text{tot}} + (r - r^2)P_1P_2 > rP_{\text{tot}}.$$

Referenties

1. Blanes-Vidal, V., H. Suh, E.S. Nadimi, P. Lofstrom, T. Ellermann, H.V. Andersen en J. Schwartz, *Residential exposure to outdoor air pollution from livestock operations and perceived annoyance among citizens*. Environment International, 2012. **40**: p. 44-50.
2. Roest, H.I.J., J. Tilburg, W. Van der Hoek, P. Vellema, F.G. Van Zijderveld, C.H.W. Klaassen en D. Raoult, *The Q fever epidemic in The Netherlands : history, onset, response and reflection*. Epidemiology and Infection, 2011. **139**(1): p. 1-12.
3. Donham, K.J., *Community and occupational health concerns in pork production: A review*. Journal of Animal Science, 2010. **88**: p. E102-E111.
4. Greger, M. en G. Koneswaran, *The Public Health Impacts of Concentrated Animal Feeding Operations on Local Communities*. Family & Community Health, 2010. **33**(1): p. 11-20.
5. O'Connor, A.M., B. Auvermann, D. Bickett-Weddle, S. Kirkhorn, J.M. Sargeant, A. Ramirez en S.G. Von Essen *The Association between Proximity to Animal Feeding Operations and Community Health: A Systematic Review*. PLOS ONE, 2010. **5**(3): e9530 DOI: 10.1371/journal.pone.0009530.
6. Gezondheidsraad, *Gezondheidsrisico's rond veehouderijen*, 2012, Gezondheidsraad: Den Haag, publicatienr. 2012/27.
7. Bleker, H., *Mestverwerkingspercentages stelsel verantwoorde mestafzet; Brief aan Voorzitter 2e Kamer van 29 juni 2012*. Ministerie van Economische Zaken Landbouw en Innovatie, ed., C.M. Den Haag: Directie Plantaardige Agroketens en Voedselkwaliteit, Milieu, Energie en Ethiek, 2012.

8. Ssematimba, A., T.J. Hagenaars en M.C.M. de Jong *Modelling the Wind-Borne Spread of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus between Farms*. PLOS ONE, 2012. **7**(2): e31114 DOI: 10.1371/journal.pone.0031114.
9. Aarnink, A.J.A., Y. Zhao, A. Dekker en N.W.M. Ogink, *Emissies van ziektekiemen uit stalgebouwen: processen, factoren en opties voor reductie*, 2013, Wageningen UR Livestock Research, In voorbereiding
10. Aarnink, A.J.A., Y. Zhao en N.W.M. Ogink, *Direct toepasbare technieken voor reductie van bioaerosolen uit stallen*, 2013, Wageningen UR Livestock Research, In voorbereiding
11. Ssematimba, A., A.R.W. Elbers, T.J. Hagenaars en M.C.M. de Jong *Estimating the Per-Contact Probability of Infection by Highly Pathogenic Avian Influenza (H7N7) Virus during the 2003 Epidemic in The Netherlands*. PLOS ONE, 2012. **7**(7): e40929 DOI: 10.1371/journal.pone.0040929.
12. Ypma, R.J.F., M. Jonges, A. Bataille, J.A. Stegeman, G. Koch, M. van Boven, M. Koopmans, W.M. van Ballegooijen en J. Wallinga, *Genetic data provide evidence for wind-mediated transmission of highly pathogenic avian influenza*. Journal of Infectious Diseases, 2013. **213**(207): p. 730-735.
13. Boender, G.J., T.J. Hagenaars, A. Bouma, G. Nodelijk, A.R.W. Elbers, M.C.M. de Jong en M. van Boven *Risk maps for the spread of highly pathogenic avian influenza in poultry*. PLOS Computational Biology, 2007. **3**(4): e71 DOI: 10.1371/journal.pcbi.0030071.
14. Gloster, J., P. Williams, C. Doel, I. Esteves, H. Coe en J.F. Valarcher, *Foot-and-mouth disease - Quantification and size distribution of airborne particles emitted by healthy and infected pigs*. Veterinary Journal, 2007. **174**(1): p. 42-53.
15. Donaldson, A.I. en S. Alexandersen, *Predicting the spread of foot and mouth disease by airborne virus*. Revue Scientifique Et Technique - Office International Des Epizooties, 2002. **21**(3): p. 569-575.
16. Hagenaars, T.J., A. Dekker, M.C.M. de Jong en P.L. Eble, *Estimation of foot and mouth disease transmission parameters, using outbreak data and transmission experiments*. Revue Scientifique Et Technique - Office International Des Epizooties, 2011. **30**(2): p. 467-481.
17. Gloster, J., H.J. Champion, J.H. Sorensen, T. Mikkelsen, D.B. Ryall, P. Astrup, S. Alexandersen en A.I. Donaldson, *Airborne transmission of foot-and-mouth disease virus from Burnside Farm, Heddon-on-the-Wall, Northumberland, during the 2001 epidemic in the United Kingdom*. Veterinary Record, 2003. **152**(17): p. 525-533.
18. Boender, G.J., H.J.W. van Roermund, M.C.M. de Jong en T.J. Hagenaars, *Transmission risks and control of foot-and-mouth disease in The Netherlands: Spatial patterns*. Epidemics, 2010. **2**: p. 36-47.
19. Weesendorp, E., A. Stegeman en W.L.A. Loeffen, *Quantification of classical swine fever virus in aerosols originating from pigs infected with strains of high, moderate or low virulence*. Veterinary Microbiology, 2009. **135**(3-4): p. 222-230.
20. Otake, S., S. Dee, C. Corzo, S. Oliveira en J. Deen, *Long-distance airborne transport of infectious PRRSV and Mycoplasma hyopneumoniae from a swine population infected with multiple viral variants*. Vet Microbiol, 2010. **26**(3-4): p. 198-208.
21. Dee, S., S. Otake en J. Deen, *Use of a production region model to assess the efficacy of various air filtration systems for preventing airborne transmission of porcine reproductive and respiratory syndrome virus and Mycoplasma hyopneumoniae: Results from a 2-year study*. Virus Research, 2010. **154**(1-2): p. 177-184.
22. Mars, M.H., C.J.M. Brusckhe en J.T. van Oirschot, *Airborne transmission of BHV1, BRSV, and BVDV among cattle is possible under experimental conditions*. Veterinary Microbiology, 1999. **66**(3): p. 197-207.
23. Stark, K.D.C., *The role of infectious aerosols in disease transmission pigs*. Veterinary Journal, 1999. **158**(3): p. 164-181.
24. Katsma, W.E.A., A.A. De Koeijer, W.E. Jacobs-Reitsma, M.J.J. Mangen en J.A. Wagenaar, *Assessing interventions to reduce the risk of Campylobacter prevalence in broilers*. Risk Analysis, 2007. **27**(4): p. 863-876.
25. Heederik, D., T. Sigsgaard, P.S. Thorne, J.N. Kline, R. Avery, J.H. Bonlokke, E.A. Chrischilles, J.A. Dosman, C. Duchaine, S.R. Kirkhorn, K. Kulhankova en J.A. Merchant, *Health effects of airborne exposures from concentrated animal feeding operations*. Environmental Health Perspectives, 2007. **115**(2): p. 298-302.
26. Karr, C., *Children's Environmental Health in Agricultural Settings*. Journal of Agromedicine, 2012. **17**(2): p. 127-139.

27. Villeneuve, P.J., A. Ali, L. Challacombe en S. Hebert *Intensive hog farming operations and self-reported health among nearby rural residents in Ottawa, Canada*. BMC Public Health, 2009. **9**: 330 DOI: 10.1186/1471-2458-9-330.
28. Heederik, D., A.J.W. Opstal-van Winden, L.A.M. Smit, I.M. Wouters, M. Hooiveld, C.J. IJzermans, F. van der Sman-de Beer, P.P.M. Spreeuwenberg, A. de Bruin en B. van Rotterdam, *Mogelijke effecten van intensieve-veehouderij op de gezondheid van omwonenden: onderzoek naar potentiële blootstelling en gezondheidsproblemen*, 2011, IRAS Universiteit Utrecht, NIVEL, RIVM.
29. Kornalijnslijper, J.E., J.C. Rahamat-Langendoen en Y.T.H.P. van Duynhoven, *Volksgesondheidsaspecten van veehouderijmegabedrijven in Nederland - zoönosen en antibioticumresistentie*, 2008, RIVM: Bilthoven.
30. Dusseldorp, A., P.C.C. Sijnesael, D. Heederik, G. Doekes en A.W. van der Giessen, *Intensieve veehouderij en gezondheid; overzicht van kennis over werknemers en omwonenden*, 2008, RIVM/IRAS: Bilthoven/Utrecht.
31. Maassen, C.B.M., E. van Duijkeren, Y.T.H.P. van Duynhoven, A. Dusseldorp, P. Geenen, A.A. de Koeijer, M.P.G. Koopmans, F. Loos, W.F. Jacobs-Reitsma, R. de Jonge en A.W. van der Giessen, *Infectierisico's van de veehouderij voor omwonenden*, 2012, RIVM rapport 609400004/2012: Bilthoven.
32. Schulze, A., R. van Strien, V. Ehrenstein, R. Schierl, H. Kuchenhoff en K. Radon, *Ambient endotoxin level in an area with intensive livestock production*. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2006. **13**(1): p. 87-91.
33. Thorne, P.S., A.C. Ansley en S.S. Perry, *Concentrations of Bioaerosols, Odors, and Hydrogen Sulfide Inside and Downwind from Two Types of Swine Livestock Operations*. Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 2009. **6**(4): p. 211-220.
34. Dungan, R.S., A.B. Leytem en D.L. Bjorneberg, *Concentrations of airborne endotoxin and microorganisms at a 10,000-cow open-freestall dairy*. Journal of Animal Science, 2011. **89**(10): p. 3300-3309.
35. Bleeker, A., A. Kraai en A. Aarnink, *Fijn stof in Noord-Brabant; Reconstructie en het effect op de concentraties*, 2008, ECN, rapportnr ECN-E08-010.
36. Chardon, W.J. en K.W. Van der Hoek, *Berekeningsmethode voor de emissie van fijnstof vanuit de landbouw*, 2002, Alterra / RIVM. Rapport 682: Wageningen.
37. Schinasi, L., R.A. Horton, V.T. Guidry, S. Wing, S.W. Marshall en K.B. Morland, *Air Pollution, Lung Function, and Physical Symptoms in Communities Near Concentrated Swine Feeding Operations*. Epidemiology, 2011. **22**(2): p. 208-215.
38. Radon, K., A. Schulze, V. Ehrenstein, R.T. van Strien, G. Praml en D. Nowak, *Environmental exposure to confined animal feeding operations and respiratory health of neighboring residents*. Epidemiology, 2007. **18**(3): p. 300-308.
39. Schulze, A., H. Rommelt, V. Ehrenstein, R. van Strien, G. Praml, H. Kuchenhoff, D. Nowak en K. Radon, *Effects on Pulmonary Health of Neighboring Residents of Concentrated Animal Feeding Operations: Exposure Assessed Using Optimized Estimation Technique*. Archives of Environmental & Occupational Health, 2011. **66**(3): p. 146-154.
40. Karagiannis, I., B. Schimmer, A. van Lier, A. Timen, P. Schneeberger, B. van Rotterdam, A. de Bruin, C. Wijkmans, A. Rietveld en Y. van Duynhoven, *Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of The Netherlands*. Epidemiology and Infection, 2009. **137**(9): p. 1283-1294.
41. Schimmer, B., R. Ter Schegget, M. Wegdam, L. Zuchner, A. de Bruin, P.M. Schneeberger, T. Veenstra, P. Vellema en W. van der Hoek *The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak*. BMC Infectious Diseases, 2010. **10**: 69 DOI: 10.1186/1471-2334-10-69.
42. van der Hoek, W., R. ter Schegget, T. Veenstra, P. Vellema en B. Schimmer, *Afstand tussen woonhuis en infectieus melkgeitenbedrijf als risicofactor voor Q-koorts*. Infectieziekten Bulletin, 2010 **21**(9).
43. van der Hoek, W., J. Hunink, P. Vellema en P. Droogers, *Q fever in The Netherlands: the role of local environmental conditions*. International Journal of Environmental Health Research, 2011. **21**(6): p. 441-451.
44. Klous, G. en J. van der Giessen, *Is er een link tussen veehouderij en het voorkomen van zoönosen bij mensen in Nederland?* Infectieziektenbulletin, 2012. **23**(7): p. 188-193.
45. Smit, L.A.M., F. van der Sman-de Beer, A.W.J. Opstal-van Winden, M. Hooiveld, J. Beekhuizen, I.M. Wouters, J. Yzermans en D. Heederik, *Q Fever and Pneumonia in an Area with a High Livestock Density: A Large Population-Based Study*. PLOS ONE, 2012. **7**(6).
46. Angelakis, E. en D. Raoult, *Q fever*. Veterinary Microbiology, 2010. **140**(3-4): p. 297-309.

47. Tissot-Dupont, H., M.A. Amadei, M. Nezri en D. Raoult, *Wind in November, Q fever in December*. Emerging Infectious Diseases, 2004. **10**(7): p. 1264-1269.
48. Tigertt, W.D., A.S. Benenson en R.E. Shope, *Studies on Q-Fever in man*. Transactions of the Association of American Physicians, 1956. **69**: p. 98-104.
49. Roest, H.J., J. van Steenbergen, C. Wijkmans, Y. van Duijnhoven, O. Stenvers, T. Oomen en P. Vellema, *Q-fever in the netherlands in 2008 and the forecast for 2009*. Tijdschrift Voor Diergeneeskunde, 2009. **134**(7): p. 300-303.
50. Hogerwerf, L., R. van den Brom, H.I.J. Roest, A. Bouma, P. Vellema, M. Pieterse, D. Dercksen en M. Nielen, *Reduction of Coxiella burnetii Prevalence by Vaccination of Goats and Sheep, the Netherlands*. Emerging Infectious Diseases, 2011. **17**(3): p. 379-386.
51. Dijkstra, F., W. van der Hoek, N. Wijers, B. Schimmer, A. Rietveld, C.J. Wijkmans, P. Vellema en P.M. Schneeberger, *The 2007-2010 Q fever epidemic in the Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming*. FEMS Immunology and Medical Microbiology, 2012. **64**(1): p. 3-12.
52. Aarnink, A.J.A., J. Mosquera, M. Cambra López, H.I.J. Roest, J.M.G. Hol, M.C. van der Hulst, Y. Zhao, J.W.H. Huis in 't Veld, F.A. Gerrits en N.W.M. Ogink, *Emissies van stof en ziektekiemen uit melkgeitenstallen*, 2012, Wageningen UR Livestock Research, Rapport 489: Lelystad.
53. Hogerwerf, L., F. Borlee, K. Still, D. Heederik, B. van Rotterdam, A. de Bruin, M. Nielen en I.M. Wouters, *Detection of Coxiella burnetii DNA in Inhalable Airborne Dust Samples from Goat Farms after Mandatory Culling*. Applied and Environmental Microbiology, 2012. **78**(15): p. 5410-5412.
54. Loeffen, W.L.A., W.A. Hunneman, J. Quak, J.H.M. Verheijden en J.A. Stegeman, *Population dynamics of swine influenza virus in farrow-to-finish and specialised finishing herds in the Netherlands*. Veterinary Microbiology, 2009. **137**(1-2): p. 45-50.
55. Gonzales, J.L., J.A. Stegeman, G. Koch, J.J. de Wit en A.R.W. Elbers, *Rate of introduction of a low pathogenic avian influenza virus infection in different poultry production sectors in the Netherlands*. Influenza and Other Respiratory Viruses, 2012. **7**(1): p. 6-10.
56. Koopmans, M., B. Wilbrink, M. Conyn, G. Natrop, H. van der Nat, H. Vennema, A. Meijer, J. van Steenbergen, R. Fouchier, A. Osterhaus en A. Bosman, *Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands*. Lancet, 2004. **363**(9409): p. 587-593.
57. Fouchier, R.A.M., P.M. Schneeberger, F.W. Rozendaal, J.M. Broekman, S.A.G. Kemink, V. Munstert, T. Kuiken, G.F. Rimmelzwaan, M. Schutten, G.J.J. van Doornum, G. Koch, A. Bosman, M. Koopmans en A. Osterhaus, *Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004. **101**(5): p. 1356-1361.
58. Keessen, E.C., C.J. Donswijk, S.P. Hol, C. Hermanus, E.J. Kuijper en L.J.A. Lipman, *Aerial dissemination of Clostridium difficile on a pig farm and its environment*. Environmental Research, 2011. **111**(8): p. 1027-1032.
59. Bouwknegt, M., B. Engel, M. Herremans, M.A. Widdowson, H.C. Worm, M.P.G. Koopmans, K. Frankena, A.M.D. Husman, M.C.M. de Jong en W.H.M. Van der Poel, *Bayesian estimation of hepatitis E virus seroprevalence for populations with different exposure levels to swine in The Netherlands*. Epidemiology and Infection, 2008. **136**(4): p. 567-576.
60. Seedorf, J.H., J., *Emission of Airborne Particulates from Animal Production*, in *Livestock farming and the environment*, C.M. Wathes en J. Hartung, Editors. 2001, Research Consortium Sustainable Animal Production (Hannover).
61. Duan, H.Y., T.J. Chai, J.Z. Liu, X.X. Zhang, C.H. Qi, J. Gao, Y.L. Wang, Y.M. Cai, Z.M. Miao, M.L. Yao en G. Schlenker, *Source identification of airborne Escherichia coli of swine house surroundings using ERIC-PCR and REP-PCR*. Environmental Research, 2009. **109**(5): p. 511-517.
62. Haus-Cheymol, R., E. Espie, D. Che, V. Vaillant, H. De Valk en J.C. Desenclos, *Association between indicators of cattle density and incidence of paediatric haemolytic-uraemic syndrome (HUS) in children under 15 years of age in France between 1996 and 2001: an ecological study*. Epidemiology and Infection, 2006. **134**(4): p. 712-718.
63. Valcour, J.E., P. Michel, S.A. McEwen en J.B. Wilson, *Associations between indicators of livestock farming intensity and incidence of human Shiga toxin-producing Escherichia coli infection*. Emerging Infectious Diseases, 2002. **8**(3): p. 252-257.

64. Potter, R.C., J.B. Kaneene en J. Gardiner, *A comparison of Campylobacter jejuni enteritis incidence rates in high- and low-poultry-density counties: Michigan 1992-1999*. Vector Borne Zoonotic Dis, 2002. **2**: p. 137-43.
65. Febriani, Y., P. Levallois, G. Lebel en S. Gingras, *Association between indicators of livestock farming intensity and hospitalization rate for acute gastroenteritis*. Epidemiology and Infection, 2009. **137**(8): p. 1073-1085.
66. Febriani, Y., P. Levallois, S. Gingras, P. Gosselin, S.E. Majowicz en M.D. Fleury *The association between farming activities, precipitation, and the risk of acute gastrointestinal illness in rural municipalities of Quebec, Canada: a cross-sectional study*. BMC Public Health, 2010. **10**: 48 DOI: 10.1186/1471-2458-10-48.
67. St-Pierre, C., P. Levallois, S. Gingras, P. Payment en M. Gignac, *Risk of diarrhea with adult residents of municipalities with significant livestock production activities*. Journal of Public Health, 2009. **31**(2): p. 278-285.
68. Eisenberg, S., M. Nielen, J. Hoebroer, M. Bouman, D. Heederik en A. Koets, *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in bioaerosols after depopulation and cleaning of two cattle barns*. Veterinary Record, 2011. **168**(22).
69. Schulz, J. en J. Hartung, *Detection of MRSA in pig house air by impingement followed by membrane filtration*. Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft, 2009. **69**(9): p. 348-352.
70. Schulz, J., A. Friese, U. Uwe Rösler en J. Hartung. *Detection of airborne MRSA in and around pig farms*. In *Animal hygiene and sustainable livestock production. Proceedings of the XVth International Congress of the International Society for Animal Hygiene, 3-7 July 2011*. 2011. Vienna, Austria.
71. Friese, A., J. Schulz, L. Hoehle, J. Hartung en U. Rösler. *MRSA in air of German breeding and fattening pig farms*. In *Animal hygiene and sustainable livestock production. Proceedings of the XVth International Congress of the International Society for Animal Hygiene, 3-7 July 2011*. 2011. Vienna, Austria.
72. van Cleef, B., E.M. Broens, A. Voss, X.W. Huijsdens, L. Zuchner, B.H.B. van Benthem, J. Kluytmans, M.N. Mulders en A.W. van de Giessen, *High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in The Netherlands*. Epidemiology and Infection, 2010. **138**(5): p. 756-763.
73. Mitloehner, F.M. en M.B. Schenker, *Environmental exposure and health effects from concentrated animal feeding operations*. Epidemiology, 2007. **18**(3): p. 309-311.
74. Cambra-Lopez, M., A.J.A. Aarnink, Y. Zhao, S. Calvet en A.G. Torres, *Airborne particulate matter from livestock production systems: A review of an air pollution problem*. Environmental Pollution, 2010. **158**(1): p. 1-17.
75. Zhao, Y., A.J.A. Aarnink, M.C.M. de Jong, N.W.M. Ogink en P.W.G. Groot Koerkamp, *Effectiveness of multi-stage scrubbers in reducing emissions of air pollutants from pig houses*. Transactions of the Asabe, 2011. **54**(1): p. 285-293.
76. Winkel, A., J. Mosquera, J.W.J. Huis in 't Veld, G.M. Nijeboer en N.W.M. Ogink, *Maatregelen ter vermindering van fijnstofemissie uit de pluimveehouderij: validatie van een droogfilterwand op leghennenbedrijven*, 2011, Wageningen UR Livestock Research, Rapport 394: Lelystad.
77. Clauss, M., A.C. Springorum en J. Hartung. *Microscopic analysis of size, structure and amount of particulate bio-aerosols directly sampled from raw and clean gas of an exhaust air bio-washer in a pig fattening unit*. In *Animal hygiene and sustainable livestock production. Proceedings of the XVth International Congress of the International Society for Animal Hygiene, Vienna, Austria, 3-7 July 2011*. 2011. Vienna, Austria: International Society of Animal Hygiene.
78. Zhao, Y., *Measuring airborne microorganisms and dust from livestock houses*, in *Wageningen Institute of Animal Sciences 2011*, PhD thesis, Wageningen University: Wageningen, The Netherlands.
79. Zhao, Y., A.J.A. Aarnink, R. Dijkman, T. Fabri, M.C.M. de Jong en P. Koerkamp, *Effects of Temperature, Relative Humidity, Absolute Humidity, and Evaporation Potential on Survival of Airborne Gumboro Vaccine Virus*. Applied and Environmental Microbiology, 2012. **78**(4): p. 1048-1054.
80. Marks, H. en M. Coleman, *Estimating distributions of numbers of organisms in food products*. Journal of Food Protection, 1998. **61**(11): p. 1535-1540.
81. Teunis, P.F.M., I.D. Ogden en N.J.C. Strachan, *Hierarchical dose response of E-coli O157 : H7 from human outbreaks incorporating heterogeneity in exposure*. Epidemiology and Infection, 2008. **136**(6): p. 761-770.

82. Teunis, P., W. Van den Brandhof, M. Nauta, J. Wagenaar, H. Van den Kerkhof en W. Van Pelt, *A reconsideration of the Campylobacter dose-response relation*. *Epidemiology and Infection*, 2005. **133**(4): p. 583-592.
83. Teunis, P.F.M., F. Kasuga, A. Fazil, L.D. Ogden, O. Rotariu en N.J.C. Strachan, *Dose-response modeling of Salmonella using outbreak data*. *International Journal of Food Microbiology*, 2010. **144**(2): p. 243-249.
84. Teunis, P.F.M., M. Koningstein, K. Takumi en J.W.B. Van Der Giessen, *Human beings are highly susceptible to low doses of Trichinella spp.* *Epidemiology and Infection*, 2012. **140**(2): p. 210-218.
85. Teunis, P.F.M., N.J.D. Nagelkerke en C.N. Haas, *Dose Response Models For Infectious Gastroenteritis*. *Risk Analysis*, 1999. **19**(6): p. 1251-1260.
86. Tigertt, W.D., A.S. Benenson en W.S. Gochenour, *Airborne Q Fever*. *Bacteriological Reviews*, 1961. **25**(3): p. 285-&.
87. French, N.P., L. Kelly, R. Jones en D. Clancy, *Dose-response relationships for foot and mouth disease in cattle and sheep*. *Epidemiology and Infection*, 2002. **128**(2): p. 325-332.
88. Reinhold, P., C. Ostermann, E. Liebler-Tenorio, A. Berndt, A. Vogel, J. Lambertz, M. Rothe, A. Ruttger, E. Schubert en K. Sachse *A Bovine Model of Respiratory Chlamydia psittaci Infection: Challenge Dose Titration*. *PLOS ONE*, 2012. **7**(1): e30125 DOI: 10.1371/journal.pone.0030125.
89. Sauter, F.J., W.A.J. van Pul, A.N. Swart, R.M. ter Schegget, V. Hackert en W. van der Hoek, *Airborne dispersion of Q fever - a modelling attempt with the OPS-model*, 2011, RIVM report 210231007/2011: Bilthoven.
90. Smit, L.A.M., D. Heederik, G. Doekes, C. Blom, I. van Zweden en I.M. Wouters, *Exposure-response analysis of allergy and respiratory symptoms in endotoxin-exposed adults*. *European Respiratory Journal*, 2008. **31**(6): p. 1241-1248.
91. Donham, K.J., D.R. Cumro, S.J. en J.A. Merchant, *Dose-Response Relationships Between Occupational Aerosol Exposures and Cross-Shift Declines of Lung Function in Poultry Workers: Recommendations for Exposure Limits*. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2000. **42**(3): p. 260-269.
92. O'Shaughnessy, P., T. Peters, K. Donham, C. Taylor, R. Altmaier en K. Kelly, *Assessment of Swine Worker Exposures to Dust and Endotoxin during Hog Load-Out and Power Washing*. *Annals of Occupational Hygiene*, 2012. **56**(7): p. 843-851.