

**Van:** 5.1.2.e  
**Aan:** 5.1.2.e  
**Onderwerp:** reviews VGO  
**Datum:** maandag 9 maart 2020 15:22:13  
**Bijlagen:** [image003.png](#)  
[Review Rapporten Veehouderij en Gezondheid III.pdf](#)  
[Review VGO programma \(JHRichardus\).pdf](#)

---

Beste mensen, bijgaand de reviews die 5.1.2.e afgelopen weken heeft ontvangen. Gisteren is de laatste binnengekomen. Beide reviews zijn op hoofdlijnen positief tot zeer positief. Misschien een resterend kritiekpunt bij een van de reviews is de kans op selectiebias in de patiëntenpopulatie. Hier is door 5.1.2.e nog onderzoek naar gedaan in een relatief recent verschenen publicatie, maar die hebben we niet in het overzichtsverhaal meegenomen. De reviewer was dus waarschijnlijk niet op de hoogte van onderzoek naar dit aspect, aannemende dat de reviewer geen eigen literatuuronderzoek heeft gedaan. Misschien nog zinvol om naar de reviewer na te sturen.

Hoe nu verder?

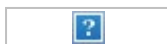
Daar heb ik kort met 5.1.2.e en 5.1.2.e over gesproken/gemailed. Voorstel is dat ik samenvattende antwoorden schrijf op de vragen die wij aan de reviewers hebben gesteld. Deze antwoorden komen bij jullie langs en worden door 5.1.2.e in een brief aan de opdrachtgevers gestuurd. Verder lijkt het ons zinvol om ook 5.1.2.e hiervan op de hoogte te stellen om hiermee druk op de GD te houden. 5.1.2.e en ik hebben geen ongelimiteerd vertrouwen in hoe daar gaat worden gereageerd, ook niet naar aanleiding van het laatste gesprek met 5.1.2.e. Verder verwachten we dat op grond van deze reviews de brief aan de kamer enigszins wordt bijgesteld. Ik geloof dat jullie al eerder in de stuurgroep hebben vastgesteld dat we wat bungelen in de brief aan de kamer en dat de ministeries afstand houden. Dat zou na deze reviews niet moeten. De uitkomsten van het onderzoek moeten onderschreven worden, zoals ook de minister LNV het vertrouwen in de RIVM cijfers heeft uitgesproken in het ammoniak dossier.

Een laatste opmerking over deze reviews. Aangeven is dat dit reviews voor het consortium zijn en vertrouwelijk zijn, met andere woorden, we zullen de schrijvers van de reviews niet bekend maken. Met deze mail aan jullie zijn de reviews met namen WOB-baar. Bij de UU zou in dit geval, gezien de afspraken, de persoonlijke informatie gemaskeerd worden in de documenten als deze openbaar gemaakt worden. Het lijkt me goed dat iedereen realiseert dat dit kan spelen en dat dit dan de modus operandi moet zijn. Onder die voorwaarde stuur ik jullie dan ook de reviews. Ik wil jullie ook verzoeken de reviews niet verder te verspreiden.

Tot zover. Graag jullie reactie op dit voorstel en eventuele gedachten en opmerkingen over en bij de beide reviews. Groet, 5.1.2.e

5.1.2.e, PhD

5.1.2.e | Utrecht University | Faculty of Veterinary Medicine |  
 Institute for Risk Assessment Sciences | PO Box 80178 | Yalelaan 2 | 3508TD Utrecht | The Netherlands | office 5.1.2.e  
 5.1.2.e | mobile +31 6 5.1.2.e | e-mail 5.1.2.e @uu.nl



## **Review Rapporten Veehouderij en Gezondheid III, deel actualisering 2014-2016 (Nivel 2018) en deel Gelderland, Overijssel en Utrecht (IRAS 2019)**

Van: prof dr Gerhard A Zielhuis, hoogleraar Epidemiologie Radboudumc Nijmegen

Aan: 5.1.2.e, Nivel Utrecht

Datum: 3 maart 2020

1. Met interesse heb ik beide rapporten gelezen, alsmede de onderliggende documentatie in de vorm van eerdere rapporten VGO I en II, en IVG, alsmede enkele artikelen waarin de methoden uitvoeriger zijn beschreven. Niet eerder had ik kennis genomen van de inhoud van beide rapporten. Ik heb geen enkele betrokkenheid bij het onderliggende onderzoek en betreffende rapportages. Mijn kennis van de problematiek is beperkt, maar mijn methodologische expertise stelt mij in staat beide rapporten kritisch te beoordelen op de vraag of de gehanteerde methodologie voldoende grondslag biedt voor de conclusies die in beide rapporten worden gepresenteerd.
2. Kern van het onderzoek is de vraag of het wonen in de omgeving van geiten- en pluimveehouderijen een verhoogd risico op longontsteking met zich meebrengt. Aanleiding voor deze vraag is de bevinding in eerder onderzoek dat in gebieden in Noord Brabant en Noord Limburg waar dergelijke bedrijven zich bevinden, niet alleen Q-koorts frequenter voorkomt, maar ook sprake lijkt te zijn van een verhoogde frequentie van longaandoeningen, met name longontstekingen. Onderhavige studies zijn uitgevoerd om na te gaan of deze associatie persisteert in het risicogebied en ook optreedt in andere provincies.
3. Het onderliggende mechanisme voor een relatie tussen wonen in de buurt van geiten- en/of pluimvee bedrijven en longontsteking is niet helder. Longontstekingen hebben een virale of bacteriële oorsprong (verschillende verwekkers), vaak een combinatie van de twee, waarbij een bacteriële infectie superponeert op een fase met virale besmetting. Complicaties van longontstekingen komen met name voor bij personen die kwetsbaar zijn door een verminderde afweer, in het bijzonder jonge kinderen, chronisch zieken en ouderen. Het is niet evident dat wonen in de nabijheid van geiten- of pluimveehouderijen op zichzelf leidt tot een verhoogde kans op virale of bacteriële besmetting dan wel tot verminderde afweer. Omgekeerd zijn verhoogde concentraties endotoxinen en/of stof die met het wonen in de nabijheid van deze bedrijven geassocieerd zijn, op zichzelf geen aannemelijke verklaring voor een verhoogde incidentie van longontstekingen, zo stelt ook het rapport. Het ontbreken van een duidelijk mechanisme geeft de associatie een relatief lage a priori waarschijnlijkheid en maakt de lezer extra kritisch over de vraag of de gevonden associatie berust op toeval, confounding of andere vormen van bias.
4. Omdat de associatie tussen wonen in de buurt van geiten- en pluimveehouderijen en longontsteking dus primair is opgekomen in eerdere studies rond de Q-koorts epidemie in NO Brabant en N Limburg, min of meer bij toeval, bestaat er een zeker risico op het zogenaamde Texas-sharpshooter fenomeen. Dat wil zeggen dat nader onderzoek rond een bij toeval ontdekt cluster deze associatie bevestigt omdat (deels) dezelfde (extreme) data zijn gebruikt. Het is dan ook zeer verstandig dat in onderhavige rapporten nagegaan wordt of genoemde associatie in een andere tijdsperiode en in een ander gebied, dus met nieuwe gegevens, wederom kan worden aangetoond. Het Texas sharpshooter fenomeen zal deze test niet doorstaan.
5. De belangrijkste conclusies uit beide rapporten zijn als volgt samen te vatten:
  - a. Er is sprake van een consistente en robuuste associatie tussen het wonen in de nabijheid van geitenhouderijen en het optreden van longontstekingen.
  - b. Deze relatie treedt ook op in andere gebieden dan Noord-Oost Brabant en Noord Limburg, met name Gelderland, Overijssel en Utrecht.
  - c. De associatie tussen het wonen in de nabijheid van pluimveehouderijen en de incidentie van longontsteking is minder robuust en minder consistent.

- d. Causaliteit is voor genoemde associatie tussen wonen in de nabijheid van geitenhouderijen en longontsteking niet aangetoond. In de formuleringen zijn de onderzoekers dan ook erg voorzichtig. Impliciet suggereren de geleverde rapporten echter wel degelijk dat de verhoogde frequentie op longontsteking een gevolg is van het wonen in de nabijheid van geitenhouderijen.
- e. De precieze oorzaak voor deze associatie is nog onduidelijk.

Om de vraag te kunnen beantwoorden of deze conclusies gerechtvaardigd zijn op basis van het gepresenteerde onderzoek zullen eerst de sterke en zwakke kanten van de gebruikte methodologie op een rijtje gezet worden.

6. Sterke punten van beide rapporten zijn:
  - a. Beide studies (Brabant-Limburg periode 2014-2016 en Gelderland, Overijssel en Utrecht) zijn goed van opzet en maken gebruik van relatief grote databestanden.
  - b. De 'blootstellingskant' is daarbij grondig uitgewerkt. Er worden vergelijkingen gemaakt met vergelijkbare controlegebieden zonder noemenswaardige blootstelling, en op verschillende manieren wordt de afstand tot de bron (de geiten- en pluimveehouderijen) in de analyses betrokken.
  - c. Er is een grote variëteit aan moderne (state-of-the-art) statistische analysetechnieken gebruikt, elk met specifieke voor- en nadelen. De onderzoekers geven blijk deze technieken te beheersen en op waarde te schatten.
  - d. De onderzoekers zijn in hun rapportage zeer voorzichtig en geven daarbij ook zelf een kritische analyse van de sterke en zwakke punten van het onderzoek
7. Zwakke elementen in beide studies zijn:
  - a. Longontsteking wordt in deze studies klinisch gedefinieerd door de huisarts; er is geen eis voor laboratoriumdiagnostiek (serologie en/of kweken). Er wordt in de cijfers geen onderscheid gemaakt tussen longontstekingen van virale oorsprong en bacteriële ontstekingen. Deze operationalisatie van de uitkomstvariabele gaat gepaard met een (naar verwachting aanzienlijke) misclassificatie en random error. Zonder deze vorm van meetfout zouden de relaties waarschijnlijk sterker zijn dan nu gerapporteerd. Dat geeft dus ook een mogelijke verklaring voor negatieve (niet-significante) associaties die er in werkelijkheid mogelijk wel zijn.  
Typering van de pneumonieverwekker zou bovendien kunnen leiden tot identificatie van een specifieke blootstelling die verantwoordelijk gehouden zou kunnen worden voor de verhoogde pneumoniefrequentie, waartegen vervolgens mogelijk gerichte maatregelen genomen zouden kunnen worden
  - b. Deze beperkte meetkwaliteit van de gebruikte uitkomstgegevens kan echter ook leiden tot vertekening wanneer huisartsen bij moeilijk te interpreteren klachten sneller tot de diagnose longontsteking besluiten bij patiënten die wonen in de nabijheid van geiten- of pluimveehouderijen dan bij patiënten in controlegebieden of bij patiënten die op grotere afstand van de geiten- of pluimveebedrijven wonen. Er is dan een reëel risico op informatiebias, ook wel differentiële misclassificatie genoemd, waarmee de gevonden associaties verklaard kan worden. Op pagina 28 van het rapport waarin de nadere analyse over 2014-2016 beschreven staat, maken de onderzoekers ook zelf gewag van de mogelijkheid dat de resultaten (gedeeltelijk) verklaard zouden kunnen worden door deze vorm van informatiebias. Voor een nadere analyse verwijzen ze naar een nog uit te voeren vervolgonderzoek. In het rapport waarin de gegevens uit Gelderland, Overijssel en Utrecht zijn bestudeerd wordt gesproken over een verkennende pilot bij huisartsen die deelnamen aan het VGO onderzoek, waarbij aan de hand van vignetten is bekeken of huisartsen in staat zijn longontsteking van acute bronchitis te onderscheiden (Bijlage I). Van de 100 aangeschreven huisartsen deden er slechts 30 mee. De resultaten laten zien dat de deelnemers goed in staat waren op basis van informatie van deze papieren patiënten beide diagnoses te onderscheiden, maar dat zegt eigenlijk niets over de vraag of er sprake zou kunnen zijn van differentiële misclassificatie wanneer huisartsen in hun

praktijk tot diagnoses komen in de wetenschap dat hun patiënten in de nabijheid van geiten- of pluimveehouderijen wonen.

Een slim idee van de onderzoekers om in het onderzoek in Gelderland, Overijssel en Utrecht ook een negatieve controle diagnose (Herpes Zoster) te laten meelopen (pagina 11 en 18) laat zien dat er tussen huisartsenpraktijken in risicogebieden en controlegebieden in geen enkel vergelijkingsjaar een significant verschil in incidentie van Herpes Zoster is. Dit gegeven sluit echter geenszins uit dat huisartsen wetend dat een patiënt in de buurt van een geiten- of pluimveehouderij woont (bewust of onbewust) eerder tot een diagnose longontsteking zullen besluiten.

- c. Niet alle patiënten met longontsteking presenteren zich bij de huisarts. Patiënten met longontstekingen van virale oorsprong en met mild verlopende bacteriële longontstekingen zullen zich zeker niet allemaal met klachten bij de huisarts melden. Dit leidt tot een zekere vorm van selectie, in die zin dat de longontstekingen die door de huisarts worden geregistreerd een deel van alle longontstekingen in die praktijk representeert, met een ondervertegenwoordiging van de milde gevallen. Dat hoeft op zich methodologisch gezien geen probleem te zijn, indien deze selectie gelijk zou zijn voor de te vergelijken groepen (risicogebied versus controlegebied, en afstand tot een geiten- of pluimveehouderij). Het is echter zeer wel denkbaar dat patiënten zich bij hun beslissing met klachten naar de huisarts te gaan, mede laten leiden door hun bezorgdheid omtrent een mogelijke relatie met geiten- en/of pluimveehouderijen in de nabijheid. Dat zou dan betekenen dat er sprake is van selectiebias, waarmee de gevonden associatie verklaard zou kunnen worden. Ook hiervan maken de onderzoekers gewag op pagina 28 van het rapport waarin de nadere analyse over 2014-2016 beschreven staat. Ze achten een dergelijke vorm van selectiebias minder waarschijnlijk omdat 5.1.2.e et al in Family Practice, 2016 zouden hebben laten zien dat mensen in de buurt van veehouderijen minder vaak hun huisarts bezoeken dan mensen die daar verder van af wonen. 5.1.2.e et al hebben zich gebaseerd op zelf gerapporteerde vragenlijstgegevens bij een kleine, geselecteerde groep patiënten uit 16 huisartspraktijken in het risicogebied NO Brabant en N Limburg. Ze hebben echter niet onderzocht of dit ook opgaat bij een vergelijking met controlegebieden en of dit ook opgaat voor patiënten met klachten die zouden kunnen duiden op een longontsteking. De gegevens uit dit onderzoek tenslotte zijn verzameld in 2010, een periode waarin van een mogelijke associatie tussen wonen in de nabijheid van geiten- of pluimveebedrijven nog geen sprake was. Dit alles maakt dat selectiebias nog steeds een aannemelijke alternatieve verklaring is voor de gevonden associaties zoals beschreven in beide rapporten.
- d. Bij observationeel onderzoek, zoals hier beschreven, moet men altijd bedacht zijn op mogelijke verstoring (confounding) doordat blootstelling (i.c. woonafstand tot een geiten- of pluimveehouderij) samengaat met andere risicofactoren voor de uitkomst (i.c. longontsteking). De onderzoekers hebben in dit kader gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en binding tot de huisartsenpraktijk. Voor verschillen in sociaal economische status (opleiding, beroep, inkomen) en daaraan gerelateerd leefgewoonten is niet op individueel niveau gecorrigeerd, maar als potentiële versturende variabele zijn deze factoren minder waarschijnlijk omdat alle gegevens betrekking hebben op een relatief homogeen deel van de agrarische bevolking en deze factoren ook niet evident samenhangen met een verhoogd risico op longontsteking. Op pagina 13 van het rapport waarin het onderzoek in Gelderland, Overijssel en Utrecht wordt beschreven worden in dit verband nog aanvullende correcties beschreven voor andere diersoorten, NO<sub>2</sub>, en leeftijd<sup>2</sup>, maar deze leveren (pagina 23 van het rapport) zoals verwacht, geen noemenswaardige verschuivingen op. Alles bij elkaar lijkt residuele confounding geen bedreiging bij de interpretatie van de resultaten.

8. In het bijgeleverde document met vragen van de stuurgroep aan de externe reviewers worden een aantal vragen gesteld. Deze laten zich, na voorgaande beschouwingen als volgt beantwoorden:

a. *Worden in twee specifieke rapporten de conclusies volgens u (voldoende) gedekt door de gevolgde analyses/methoden?*

In het algemeen vind ik dat de conclusies in deze rapporten voldoende onderbouwd zijn en door de gebruikte methoden voldoende worden gedekt. De letterlijke tekst van de rapporten is voorzichtig geformuleerd en vermijdt oorzaak-gevolg uitspraken als dat wonen in de nabijheid van geiten- en/of pluimveehouderijen het risico op een longontsteking vergroot. Toch zal de lezer met deze causale vraag in gedachte, dit rapport interpretern en dan merken dat de onderzoekers (terecht) ook met deze gedachte geworsteld hebben en allerlei mogelijk alternatieve verklaringen hebben proberen uit te sluiten. Het motief voor al deze studies is immers om voldoende evidentie aan te leveren voor besluitvorming omtrent het nemen van eventuele interventie maatregelen, en dit veronderstelt een causale relatie. Zonder dit expliciet te zeggen, suggereren de onderzoekers dat een causale relatie na ampele overwegingen het meest waarschijnlijk (minst onwaarschijnlijk) is. Gelet op bovengenoemde risico's op informatiebias en selectiebias zou zo'n conclusie op dit moment echter niet gerechtvaardigd zijn. Nogmaals, nergens in de tekst wordt dit zo gesteld, dus feitelijk gaat de tekst niet verder dan verantwoord is, maar tussen de regels door zal de lezer een andere boodschap horen, die (nog) niet voldoende door de feiten wordt ondersteund.

b. *Onderschrijft u over het algemeen de analytische benadering van de gegevens met meerdere technieken (...)? Ziet u zinvolle alternatieve aanvullende benaderingen.*

Met de beschikbare gegevens hebben de onderzoekers alles eruit gehaald wat er in zit. Ik ben zeer onder de indruk van de toegepaste methoden en de weloverwogen wijze waarop deze zijn toegepast. De verkregen resultaten worden met veel wijsheid en verstand geïnterpreteerd. Met name ben ik onder de indruk van de heldere wijze waarop de methoden en de verkregen resultaten worden verwoord in de eindrapporten. Ik heb geen aanvullende suggesties.

c. *Wat is uw oordeel over de keuze om niet te corrigeren voor 'multiple testing' en de nadruk te leggen op replicatie van associaties over een langere periode en in een ander gebied.*

Ik ben het hartgrondig eens met deze werkwijze. Multiple testing is hier niet aan de orde. Juist het zoeken naar andere situaties waar deze verbanden bestudeerd kunnen worden, maakt beide rapporten sterk

d. *Is naar uw mening voldoende ondernomen om te corrigeren voor verstorende variabelen?*  
Ja, zie punt 7d.

e. *Heeft u in het algemeen voorstellen of adviezen voor te volgen analytische procedures.*  
Zoals reeds gezegd onder 8b kan ik geen zinvolle aanvullende analyses bedenken waarmee deze data bewerkt kunnen worden; wel zou ik graag aanvullende data verzamelen (zie 8f)

f. *Heeft u specifieke adviezen voor vervolgonderzoek?*

De zwakste schakel in het voorliggende onderzoek is m.i. de operationalisatie van de uitkomstvariabele (geregistreerde huisartsdiagnose longontsteking, ongespecificeerd). Ik zou graag vervolgonderzoek zien met een meer zekere uitkomstclassificatie, bijvoorbeeld door een analyse van de subset van laboratorium bevestigde diagnoses pneumonie. Dit vergroot de meetkwaliteit en vermindert daardoor het risico op (differentiële) misclassificatie.

Tevens zou ik graag vergelijkbare gegevens verzameld en geanalyseerd zien van de periode dat er nog geen sprake was van een Q-koorts epidemie en bekendheid met de hypothese dat er sprake zou kunnen zijn van een verband tussen wonen in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen en longontsteking. Als in de periode voorafgaand aan

de Q-koorts epidemie ook een verband gevonden wordt tussen woonafstand/woongebied en longontsteking, dan zijn selectiebias en differentiële misclassificatie minder waarschijnlijk als alternatieve verklaring en wordt causaliteit meer aannemelijk.

Tenslotte zou meer mechanistisch onderzoek naar de vraag langs welke route blootstelling aan geiten of pluimvee zou kunnen leiden tot een virale en/of bacteriële longontsteking enorm kunnen helpen bij de interpretatie van de epidemiologische studies en bij besluitvorming over eventuele interventies.

## **Review VGO programma**

Prof. dr. Jan Hendrik Richardus

5 maart 2020

---

Onderzoek naar relaties tussen voorkomen longontsteking in huisartsenpraktijken en de aanwezigheid van geitenbedrijven in de woonomgeving.

De centrale vraag die de onderzoekers van het VGO consortium stellen aan de reviewers is als volgt: *Worden in twee specifieke rapporten de conclusies volgens u (voldoende) gedekt door de gevolgde analyses/methoden?*

Het betreft de volgende rapporten:

1. Veehouderij en Gezondheid Omwonenden III. Longontsteking in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen van gegevens huisartspraktijken 2014-2016 (2018 Nivel)
2. Veehouderij en Gezondheid Omwonenden III. Longontsteking in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen in Gelderland, Overijssel en Utrecht (2019 IRAS)

Naast deze rapporten is aanvullende documentatie ter beschikking gesteld als achtergrondinformatie in de vorm van een drietal rapporten en een viertal peer-reviewed wetenschappelijke artikelen (allen gepubliceerd in PLoS One).

## **Doc. 5**

Alle documentatie bij elkaar verschaft mijns inziens voldoende informatie over het uitgevoerde onderzoek, de vraagstellingen, de gebruikte methoden, resultaten en conclusies. Ik bespreek mijn bevindingen aan de hand van een aantal specifieke vragen die door de onderzoekers zijn toegevoegd voor de reviewers.

1. Onderschrijft u over het algemeen de analytische benadering van de gegevens met meerdere technieken (van simpele logistische regressie, multi-level-analyse, meta-analyse en kernel-analyse)? Ziet u zinvolle alternatieve aanvullende benaderingen?

Antwoord:

Ik ben onder de indruk van de omvang van het onderzoek, de gevolgde systematiek, de kwaliteit van de data, hoe uitputtend statistische methoden zijn toegepast om de data te analyseren, de zorgvuldigheid van de rapportage van resultaten, de bespreking van de kracht en beperkingen van de gebruikte data en methoden, en het formuleren van conclusies. Het is duidelijk dat het maatschappelijk belang van het onderwerp betrokken onderzoekers duidelijk voor ogen staat en dat er veel geïnvesteerd en alles aan is gedaan om betrouwbare resultaten te verkrijgen.

Er wordt een heldere logica gevolgd in het uitbouwen van het onderzoek. De eerste resultaten (IVG studie) uit 2009 toonde een verband aan tussen (Q-koorts) pneumonie en het wonen in de nabijheid van een geitenhouderij. In het VGO-1 onderzoek dat in de volgende jaren werd uitgevoerd, werd het onderzoek uitgebreid met onder andere meer medische informatie over aard van ziekteverwekker, aard van longaandoening en aanvullende demografische en andere relevante informatie. In dit onderzoek werd opnieuw een verband aangetoond tussen pneumonie en afstand van de woning tot de dichtstbijzijnde geitenhouderij. Dit kon nu niet meer louter worden toegeschreven aan Q-koorts. De volgende stap was om de data uit het VGO onderzoek uitgebreid aan aanvullende (secundaire) analyses te onderwerpen met gebruik van meerdere statistische analysemethoden. De belangrijkste



hiervan was de Kernel analyse, waarbij ruimtelijke associaties nauwkeurig kunnen worden onderzocht. In deze fase van het onderzoek kon een hoge mate van consistentie in de resultaten worden vastgesteld door het toepassen van meerdere analysemethoden, en bevestigd worden dat de resultaten in de tijd gereproduceerd konden worden. In de volgende fase (VGO-III) werden uitgebreide aanvullende analyses gedaan, die duidelijk en overtuigend de associatie hebben bevestigd tussen de afstand van een geitenhouderij tot het woonadres en het voorkomen van pneumonie. Ook werd het risico gekwantificeerd in termen van vermijdbare gevallen van pneumonie.

Met betrekking tot de studies IVG en VGO I-III ben ik overtuigd van de geschiktheid en kwaliteit van de gebruikte analysemethoden en de daaruit volgende resultaten en conclusies. Ze vullen elkaar uitstekend aan. Ik zie geen zinvolle aanvullende benaderingen. Zoals de Engelsen zeggen: *“No stone was left unturned”*.

2. Wat is uw oordeel over de keuze om niet te corrigeren voor ‘multiple testing’ en de nadruk te leggen op replicatie van associaties over een langere periode en in een ander gebied?

Antwoord:

Het is epidemiologisch gezien een volkomen logische en methodologisch juiste stap om verder te gaan met replicatiestudies in tijd (over meerdere jaren) en in ruimte (andere gebieden). Het eerste is belangrijk omdat de situatie in het oorspronkelijke gebied over de tijd is veranderd met betrekking tot Q-koorts en mogelijk andere factoren. Replicatie in andere gebieden is essentieel om vast te stellen of de vastgestelde associatie tussen pneumonie en woongebied nabij geitenhouderijen van algemene aard is, en niet toevallig afhangt van bepaalde lokale factoren.

3. Is naar uw mening voldoende ondernomen om te corrigeren voor verstorende variabelen?

Antwoord:

Confounding is een belangrijk potentieel verstorende factor in epidemiologische analyses en vaak moeilijk te onderzoeken. Hier is uitgebreid rekening mee gehouden in de analyses. Correctie in de eenvoudige (regressie) analyses voor factoren zoals leeftijd, geslacht, roken, BMI, co-morbiditeit, etc. wijzigde de resultaten niet significant. Multilevel en meta-analyse sloten het effect van mogelijke confounders uit. Het is altijd mogelijk dat er onbekende confounding factoren zijn, maar er zijn hiervoor geen concrete aanwijzingen. De verschillende analyses zijn opmerkelijk consistent. Ik kan verder geen analyses bedenken die een zinvolle aanvulling hadden kunnen geven. Mogelijk was de factor *windrichting* interessant geweest om mee te nemen?

4. Heeft u in het algemeen voorstellen of adviezen voor te volgen analytische procedures?

Antwoord:

Het resultaat van het onderzoek is fascinerend. Er wordt een associatie vastgesteld tussen wonen in de nabijheid van geitenhouderijen en pneumonie. Dit verband staat los van Q-koorts en er wordt ook geen verband gevonden met andere specifieke ziekteverwekkers. Ook wordt dit verband niet gezien met andere dierhouderijen (b.v. pluimvee, rundvee, schapen). De associatie is statistisch goed onderbouwd en reproduceerbaar over tijd en in andere locaties. Het is een reële maar raadselachtige bevinding, gebaseerd op statistische associaties. Wat we relatief zeker kunnen zeggen, is dat de overdracht van de onbekende factor of ziekteverwekker ‘airborne’ is, dus via de lucht gaat.



Naar mijn mening zijn we met deze bevindingen nu in de fase beland dat er gericht, op hypothese(n) gebaseerd, gezocht moet worden naar een verklaring. Het is nu moeilijk om gerichte preventieve maatregelen te nemen, anders dan algemene maatregelen om verspreiding van stof vanuit de geitenhouderijen te voorkomen. Onder de volgende vraag zal ik enkele suggesties geven.

5. Heeft u specifieke adviezen voor vervolgonderzoek?

Antwoord:

De aanvankelijke vraag of er een verband bestaat tussen pneumonie en wonen in de nabijheid van geitenhouderijen is naar mijn mening overtuigende met 'ja' beantwoord. De kernvraag is nu wat de oorzaak is van pneumonie bij mensen die in de nabijheid van geitenhouderijen wonen. Een verwante vraag is waarom deze oorzaak specifiek is voor geitenhouderijen en niet voor andere veehouderijen.

Voor het beantwoorden van deze vraag is gericht (klinisch) onderzoek nodig naar aard en mogelijke oorzaken van pneumonie bij mensen in de omgeving van geitenhouderijen. Daarnaast zal er gericht gezocht moeten worden naar mogelijke pathogenen (of andere ziekteverwekkende factoren) die via de lucht verspreid kunnen worden vanuit de geitenhouderijen. Dit houdt in dat er onder meer microbiologisch en immunologisch onderzoek nodig is, gebaseerd op hypothesen op grond van wat bekend is uit de literatuur. Geitenhouderij op grote schaal is een relatief nieuw fenomeen in Nederland en mogelijk moet de bevolking in de omgeving (immunologisch) nog 'wennen' aan de micro-organismen en/of toxinen die vanuit dergelijke bedrijven via de lucht verspreid worden. Voor andere diersoorten (pluimvee, rundvee, varkens en schapen) is deze 'gewenning' mogelijk al lang geleden opgetreden. Maar er kunnen natuurlijk ook geheel andere denkrichtingen zijn op zoek naar een oplossing.

Conclusie:

Ik ben van mening dat in de twee specifieke rapporten de conclusies meer dan voldoende gedekt worden door de gevolgde analyses/methoden. Er is op allerlei manieren getracht om de resultaten te onderbouwen, zowel door het toepassen van meerdere elkaar aanvullende analysemethoden op de initiële en aanvullende data, als door het herhalen van het onderzoek in tijd en in plaats. De gevonden associatie tussen pneumonie en wonen in de nabijheid van geitenhouderijen is weliswaar niet zo heel groot, maar zeker statistisch significant, praktisch relevant, en consistent. Dit is ook voldoende genuanceerd verwoord in de conclusies van de rapporten.

Het heeft weinig meerwaarde om de gevonden associatie nog verder epidemiologisch te willen onderbouwen. Er is voldoende aanleiding om nu volledige aandacht te geven aan het ophelderen van de oorzaak van pneumonie in de omgeving van geitenhouderijen.

Bijlage 3

18-02-2020

Geachte Heer ,

Namens het consortium van het programma Veehouderij en Gezondheid Omwonenden (VGO) vraag ik uw medewerking om onderdelen van dit programma kort te evalueren. Het VGO onderzoek is een meerjarig onderzoeksprogramma (2009 – heden) dat door een consortium van onderzoekers van het RIVM (Bilthoven), het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht, het NIVEL (Utrecht) en Wageningen Bioveterinary Research te Lelystad (het voormalig Centraal Veterinair Instituut) wordt uitgevoerd.

Een review op onderdelen is opportuun omdat het onderzoek onder een vergrootglas ligt bij maatschappelijke organisaties gezien alle discussies rond veehouderij en omgevings- en gezondheidseffecten. De onderzoekers willen daarom graag een extra intercollegiale toetsing ontvangen op een aantal punten. De belangrijkste vraag hierbij is: worden in twee specifieke rapporten de conclusies volgens u (voldoende) gedekt door de gevolgde analyses/methoden?

Naast de twee rapporten ontvangt u bij deelname een notitie, opgesteld door leden van het consortium, waarin eerst kort de historie van het VGO onderzoek wordt beschreven. Vervolgens worden de belangrijkste punten voor evaluatie geïntroduceerd en kort becommentarieerd. Naast de bijgevoegde rapportages wordt ook verwezen naar een selectie van separaat verschenen peer reviewed artikelen over de verschillende deelonderzoeken van het programma. Deze bevatten in alle gevallen meer methodologische details dan de Nederlandstalige rapportages. Kopieën hiervan verstrekken wij graag.

Gezien het genoemde belang van de evaluatie (wij vragen twee onafhankelijke, Nederlandse experts) is de tijd beperkt en wordt u verzocht binnen twee à drie weken na instemming te reageren. De rapporten zijn respectievelijk 51 en 41 pagina's en de notitie bevat er zes. Vanzelfsprekend ontvangt u een vergoeding voor uw inspanningen. Wij denken aan €500.

Uw reactie wordt zeer op prijs gesteld.

Namens de leden van het consortium VGO,

5.1.2.e ,

**Bijlage informatie voor referenten met specifieke onderzoeksvragen vanuit het VGO consortium: Overzicht onderzoek naar relaties tussen voorkomen longontsteking in huisartspraktijken en de aanwezigheid van geitenbedrijven in de woonomgeving.**

### **Achtergrond**

U bent gevraagd onderdelen van het Veehouderij en Gezondheid Omwonenden (VGO) programma te evalueren. Het VGO onderzoek is een meerjarig onderzoeksprogramma (2009 – heden) dat door een consortium van onderzoekers van het RIVM (Bilthoven), het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht, het NIVEL

(Utrecht) en Wageningen Bioveterinary Research te Lelystad (het voormalig Centraal Veterinair Instituut) wordt uitgevoerd.

Een review op onderdelen is opportuun omdat het onderzoek onder een vergrootglas ligt bij maatschappelijke organisaties gezien alle discussies rond veehouderij en omgevings- en gezondheidseffecten. De onderzoekers willen daarom graag een extra intercollegiale toetsing ontvangen op een aantal punten. De belangrijkste vraag hierbij is: worden in twee specifieke rapporten de conclusies volgens u (voldoende) gedekt door de gevolgde analyses/methoden?

In de voorliggende notitie, opgesteld door leden van de stuurgroep van het consortium VGO, wordt eerst kort de historie van het VGO onderzoek beschreven. Vervolgens worden de belangrijkste discussiepunten geïntroduceerd en kort becommentarieerd. Naast de bijgevoegde rapportages wordt ook verwezen naar een relevante selectie van separaat verschenen *peer reviewed* artikelen over verschillende deelonderzoeken binnen het programma. Deze bevatten in alle gevallen meer methodologische details dan de Nederlandstalige rapportages.

### **Meer dan 10 jaar onderzoek naar associaties veehouderij en gezondheid (van IVG tot VGO onderzoek)**

#### **IVG**

Het risico op pneumonie in relatie tot afstand van de woning tot geitenhouderijen op basis van huisartsgegevens is voor het eerst onderzocht in de studie Intensieve Veehouderij en Gezondheid (IVG) die liep van 2009-2011.(1, 2) Deze analyse is uitgevoerd voor het jaar 2009, het jaar dat de Q-koorts epidemie piekte. In die periode zijn vooral analyses uitgevoerd die betrekking hadden op de gemelde Q-koorts gevallen.(3) In de IVG studie is ook voor het eerst het voorkomen van Q-koorts en pneumonie in relatie tot afstand tot geitenhouderijen en het aantal geiten in een buffer rond de woning met de huisartsgegevens onderzocht.(2) Voor informatie over de aanwezigheid en locaties van veehouderijbedrijven zijn gegevens gebruikt van de Bestand Veehouderij Bedrijven (BVB) registraties in Noord-Brabant en Limburg. Dit zijn vergunningsgegevens en per bedrijf worden aantallen stallen en aantal vergunde dierplaatsen beschreven. Op basis van adresgegevens van de huisartspatiënten en BVB gegevens is de afstand tot ieder veehouderijbedrijf berekend en is ook berekend hoeveel veehouderijbedrijven en dieren zich in een buffer rond de woning bevinden (500m, 1000m, etc.). In de analyse van associaties tussen Q-koorts op basis van

huisartsdossiers en veehouderijgegevens werden sterke associaties gevonden met verschillen in risico van een factor 20-30 met de afstand (100 meter tot circa 10 kilometer) tot geitenhouderijen. Daarnaast werden associaties gevonden met aantallen geiten in een buffer rond de woning. Voor pneumonie waren de verschillen in risico beduidend geringer, omdat sprake is van een algemeen voorkomend multi-causaal eindpunt met een hogere achtergrondincidentie.

### **VGO ('VGO-1')**

De IVG studie werd gevolgd door de VGO studie.(4) Dit programma bestond uit omvangrijke analyses van gegevens van huisartsen (2010-2013) aangevuld met een uitgebreide vragenlijststudie onder een steekproef van 14 875 personen waaruit weer ongeveer 2500 personen geselecteerd zijn voor medisch onderzoek gericht op het vaststellen van dragerschap van vee-gerelateerde MRSA, dragerschap van ESBL resistentie, voor serologisch onderzoek gericht op hepatitis E, Q-koorts, allergie en voor longfunctieonderzoek gericht op het vaststellen van aanwezigheid van obstructieve longaandoeningen (astma, COPD). In het vragenlijst- en medisch onderzoek zijn ook gedetailleerde gegevens verzameld over de onderzoekspopulatie (rookgewoonte, gewicht, lengte, ziektegeschiedenis, woongeschiedenis, etc.)(5).

In de VGO studie is de associatie met pneumonie opnieuw onderzocht voor de jaren 2010-13 aan de hand van huisartsgegevens. De resultaten van deze analyses lieten zwakke verbanden zien tussen longontsteking en de aanwezigheid van geitenbedrijven. Een duidelijker verband werd gezien tussen longontsteking en de aanwezigheid van geitenbedrijven onder de deelnemers van het medisch onderzoek.(5) In het VGO rapport werden daarom de volgende conclusies getrokken *“Daarentegen werd in het VGO-medisch onderzoek in 2014-2015 onder ongeveer 2.500 personen een relatie gevonden tussen longontsteking en nabijheid tot geitenbedrijven. Er zijn geen aanwijzingen dat dit veroorzaakt wordt door een hogere deelname van mensen met longontstekingen rondom geitenbedrijven (selectiebias). Vooralsnog is er geen goede verklaring voor de gevonden relatie. Als aangenomen wordt dat een relatie bestaat, betreft het overigens een beperkt aantal gevallen. Op grond van de niet-overeenkomende resultaten uit het huisartsenmateriaal en uit het medisch onderzoek over een mogelijke associatie tussen afstand van de woning tot het dichtstbijzijnde geitenbedrijf en het vóórkomen van pneumonie worden secundaire analyses uitgevoerd”*. Het leek op het moment van de eerste VGO studies niet waarschijnlijk dat er sprake kon zijn van een verhoogd risico omdat werd verondersteld dat de Q-koorts epidemie was bedwongen en het aantal gemelde gevallen weer vrijwel terug was op het achtergrondniveau.

In de analyses onder de deelnemers aan het medisch onderzoek is ook gekeken of associaties verstoord werden door factoren zoals rookgewoonte, naast factoren waarvoor standaard altijd in alle analyses is gecorrigeerd (leeftijd, geslacht). Verschillende sensitiviteitsanalyses zijn opgenomen in de supplementen die bij dit artikel zijn verschenen.(5) Ook een negatieve houding onder de deelnemers aan het medisch onderzoek ten opzichte van veehouderij bleek geen verstorende invloed te hebben op de associatie tussen geitenbedrijven en longontsteking.(6)

### **VGO aanvullende analyses ('VGO-II')**

De secundaire analyses zijn uitgevoerd op basis van kernel analyses (VGO aanvullende analyses, 'VGO-II').(7, 8) Kernel analyse werd als een belangrijke aanvullende analyse gezien omdat de veronderstelling was dat ruimtelijke associaties beter onderzocht konden worden met deze techniek en dat ruimtelijke correlaties tussen de aanwezigheid van verschillende vormen van veehouderij minder een rol zouden spelen in de uitkomsten van kernel analyses. Deze uitkomst heeft allereerst geleid tot een andere appreciatie van de eerdere VGO uitkomsten, namelijk een duidelijk signaal in de populatie die participeerde in het medisch onderzoek, en minder duidelijke initiële uitkomsten met de huisartsgegevens. Dit heeft tot vervolganalyses geleid in recentere jaren.

In VGO-II is ook een kernel analyse 2009-2013 gedaan met onderscheid tussen geitenbedrijven die ooit en die nooit op Q-koorts positieflijst stonden, zie hiervoor tabel S2 in het supplement van het artikel.(8) Uitkomsten lieten zien dat de gevonden associatie tussen risicoverhoging voor longontsteking en nabijheid tot geitenbedrijven niet uitsluitend toe te schrijven is aan bedrijven die eerder besmet zijn geweest met Q-koorts. Q-koorts werd ook om andere redenen niet als logische verklaring gezien voor het verhoogde risico op longontsteking. In de VGO studie (2016) werden niet meer positieve *Coxiella burnetii* metingen gevonden in PM10 in de lucht dan in 2010, het jaar na de laatste grote clusters.(4, 9) Patiënten met longontsteking in VGO hadden even vaak een positieve Q-koorts serologie als controles.(4)

### **Vervolgonderzoek huisartsgegevens 2014-2016 ('VGO-III')**

Na het VGO-I en II onderzoek is binnen het VGO-III programma allereerst vervolgonderzoek gestart om te onderzoeken of de associatie tussen de aanwezigheid van geitenbedrijven en longontsteking ook gevonden kon worden in recentere gegevens. In dit onderzoek zijn verschillende analysetechnieken toegepast onder meer omdat systematische verschillen kunnen bestaan tussen huisartsen en huisartspraktijken en de classificatie van longontsteking in het registratiesysteem. Het gaat om een eenvoudige logistische regressie analyse waarin wordt gecorrigeerd voor leeftijd en

geslacht, en een analyse waarin wordt gecorrigeerd voor huisartspraktijkeffecten ('multilevel analyse'). Hiermee wordt gecorrigeerd voor eventuele verschillen in registratiegewoontes tussen huisartspraktijken, wat een gebruikelijke methode is bij het analyseren van gegevens uit verschillende praktijken. Daarnaast is een meta-analyse toegepast op een analyse per huisartspraktijk. Met deze benadering wordt vermeden dat een correctie voor praktijk (zoals in de multi-level analyse) leidt tot over-correctie voor de blootstelling aan geitenbedrijven omdat praktijk en blootstelling aan geiten kunnen correleren. Als laatste is een kernel-analyse toegepast. Dit is een reken-intensievere methode, met het voordeel dat deze het risico op longontsteking op een woonadres in relatie tot alle veehouderijen rond die woning in beschouwing neemt en niet alleen de dichtstbijzijnde veehouderij (of aantallen geiten in een buffer).

De resultaten zijn separaat in een artikel gepubliceerd.<sup>(10)</sup> Er zijn veel statistische testen uitgevoerd in het onderzoek naar de relatie tussen longontsteking en aanwezigheid van geitenbedrijven tussen 2014 en 2016; in totaal wel meer dan 300. In die analyses is geen correctie van de p-waarde uitgevoerd. Hiertoe is besloten omdat sprake was van een replicatie van eerdere bevindingen. Er was dus geen sprake van een agnostische analyse waarin zonder hypothese naar associaties is gezocht. In een agnostische situatie bestaat er geen twijfel over dat correctie voor multiple testing verstandig is. Hoewel in het VGO-III rapport veel analyses zijn uitgevoerd, betrof dit sensitiviteitsanalyses op basis van verschillende statistische benaderingen, naast een hoofdanalyse die op replicatie was gericht. In de rapportage <sup>(12)</sup> is dit transparant beschreven en in het separaat gepubliceerde artikel <sup>(10)</sup> zijn deze analyses ook expliciet als zodanig opgenomen. De analyse richtte zich dus op replicatie van eerdere associaties en daarmee dus op de temporele consistentie van het signaal, naast het onderzoeken van de robuustheid van de associaties door gebruik van verschillende analysetechnieken. Secundair argument is dat bij correctie voor 'multiple testing' de kans op het optreden van *type I* statistische fouten (een vals positieve bevinding) wordt verminderd ten koste van het optreden van een *type II* statistische fout (een vals negatieve bevinding).<sup>(11)</sup> De factoren samen hebben er toe geleid dat geen correctie is uitgevoerd.

In grote lijnen bevestigde de VGO-III analyse de eerdere bevindingen maar er is ook een verdiepingsslag aangebracht in de analyses.<sup>(12)</sup> Deze resultaten zijn ook als artikel gepubliceerd en in de 9 supplementen van dit artikel zijn uitgebreide sensitiviteitsanalyses verschenen.<sup>(10)</sup> Deze hebben onder andere betrekking op a) variatie in model assumpties voor gestratificeerde analyses voor kinderen en volwassenen, b) *cut-off* punten voor het minimale aantal dieren per bedrijf, c) effect van het uitsluiten van deelnemende huisartspraktijken, d) donut-analyses voor volwassenen, e) kernel analyses, f) correctie voor verschillende typen

veehouderijbedrijven. Een verhoogd risico werd vooral gevonden tot afstanden van maximaal 1,5-2 km van een geitenbedrijf.

Er zijn duidelijke associaties gevonden tussen de afstand van een geitenbedrijf tot het woonadres en het voorkomen van pneumonie. Deze associatie is in alle toegepaste analysemethoden aangetoond en daarmee is deze gevonden associatie robuust en niet sterk afhankelijk van de gedane aannames in de verschillende analysemethoden. De associatie is vooral sterk naarmate de afstand tussen woning en geitenhouderij kleiner is: bij één van de analysemethoden is deze tot (minstens) 2000 meter afstand statistisch significant, bij twee andere tot 500 meter afstand. De 'kernel-analyse' laat zien dat de risicoverhoging voor longontsteking rondom geitenhouderijen voor de jaren 2014-2016 vergelijkbaar is met de eerder onderzochte jaren (2009-2013). Onder bewoners bij wie binnen twee kilometer rondom de woning één geitenhouderij ligt, treden 32%, 24% en 25% (resp. 2014, 2015, 2016) meer gevallen van longontsteking op vergeleken met bewoners zonder geitenhouderij binnen twee kilometer van de woning. Gerekend over de gehele studiebevolking correspondeert het verhoogde risico op longontsteking in de nabijheid van geitenhouderijen in deze analyse (onder de aanname dat het een causale associatie betreft) met ongeveer 124 (7.8%) vermijdbare gevallen onder ongeveer 1600 gevallen van longontsteking per 100.000 omwonenden (gedefinieerd als huisartspatiënten in de dataset) in 2014, 122 (6.0%) vermijdbare gevallen onder ongeveer 2000 gevallen van longontsteking per 100.000 omwonenden in 2015 en 134 (7.2%) vermijdbare gevallen onder ongeveer 1900 gevallen van longontsteking per 100.000 omwonenden in 2016. De resultaten van de associatie tussen longontsteking en geitenhouderijen worden nauwelijks beïnvloed door de aanwezigheid van andere typen veehouderij in de omgeving. De associatie met longontsteking wordt in nagenoeg even grote mate gevonden voor beide grootste risicogroepen: ouderen en kinderen.

### **Samenvatting van kernel analyses uit VGO-II en VGO-III**

In onderstaande tabel zijn de resultaten zoals die verkregen zijn met de kernel-analyse over een periode van 8 jaar weergegeven. Uit de tabel blijkt dat de reikwijdte van het risico over alle jaren tussen de 1,5 en 2 km was. De toename in risico was in het Q-koorts jaar 2009 het sterkst (ca. 52%) en in het jaar direct na de Q-koorts uitbraak was de risico toename relatief zeer gering (ca 14%), daarna varieerde het tussen de circa 12 en 34%. Het consistente beeld over een periode van acht jaren is leidend geweest bij de interpretatie door het onderzoeksconsortium. Voor andere diersectoren was een dergelijk consistent beeld niet aanwezig.



JAAR	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
# longontstekingen per 1000	17,3	15,4	15,2	16,8	18,0	15,9	20,2	18,7
Geitenbedrijven (>50 animals)								
Radius in km	2	1,5	1,5	1,5	2	2	2	2
Risico toename (%)	52,1	13,6	31,7	34,0	12,3	31,9	23,6	25,4
Populatie attributief risico (%)*	10,1	2,7	5,0	5,0	4,0	7,8	6,0	7,2

De uitkomsten van VGO 1-III zijn reden geweest om vervolgonderzoek te starten gericht op moleculaire diagnostiek bij patiënten in de huisartsenpraktijk met longontsteking (m.b.v. swabs en een vragenlijst) in combinatie met onderzoek naar de gezondheid van geitenhouders en onderzoek naar potentieel zoönotische pathogenen bij geiten.

### Resultaten m.b.t. potentiële verstorende variabelen

Longontsteking heeft verschillende risicofactoren. De associaties zijn altijd gecorrigeerd voor geslacht en leeftijd en in de eerste gepubliceerde studie is ook naar correctie voor SES gekeken.(2) De huisartsgegevens bieden beperkte mogelijkheden voor correctie voor confounding omdat veel potentiële confounders niet consistent uit de dossiers te verkrijgen zijn. Eventuele confounding is verder onderzocht in de populatie die participeerde in het medisch en vragenlijstonderzoek onder 2500 personen.(5) Hierbij werden ook associaties met geitenhouderijen gevonden, die niet veranderden na correctie voor roken, BMI, co-morbiditeit, en andere mogelijke confounders. Binnen het VGO studiegebied zijn de verkeersgerelateerde concentraties aan luchtverontreiniging (NOx, PM2.5) op het woonadres bepaald (afkomstig van het EU ESCAPE project), maar door het gebrek aan contrast (weinig verschil tussen laagste en hoogste concentraties in het rurale gebied) zijn hier geen epidemiologische analyses mee uitgevoerd. In de meta-analyse wordt praktijk als potentiële verstorende variabele uitgeschakeld.

### VGO replicatie in Utrecht, Gelderland, Overijssel

Alle genoemde studies 2009 - 2018 hadden betrekking op analyses van gegevens uit het VGO gebied in het oosten van Noord-Brabant en het noorden van Limburg. In het eerste

VGO onderzoek is door de onderzoekers al opgemerkt dat deze locatie uitkomsten kon hebben beïnvloed door de relatief hoge luchtverontreiniging in dit gebied door import vanuit België en Duitsland, afhankelijk van de windrichting, maar ook de lokale situatie met de hoge veehouderijdichtheid. Daarom is een nieuwe studie gestart in 2018 gericht op het vaststellen van de associatie tussen de aanwezigheid van geitenbedrijven en longontsteking in andere provincies. De methoden voor dit onderzoek waren vergelijkbaar met het VGO III onderzoek dat is uitgevoerd in Noord-Brabant en Limburg (10, 12).

Omdat BVB gegevens voor deze provincies niet in elektronische databases beschikbaar zijn, zijn deze analyses uitgevoerd met gegevens uit het Bestand Agrarische Bedrijfssituatie (BAB) van de Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (RVO). De gegevens over de aanwezigheid van veehouderijbedrijven zijn gecompileerd uit verschillende bronnen waaronder de gegevens voor Identificatie en Registratie diergegevens (I&R bestanden) en de mei-tellingen. Om tot vergelijkbare resultaten te komen met de eerdere analyses voor Noord-Brabant en Limburg zijn deze eerdere analyses opnieuw uitgevoerd voor de jaren 2014-2016 met gebruik van de BAB i.p.v. BVB gegevens.

De voor longontsteking en geiten gevonden verbanden zijn gerepliceerd in een nieuwe rapportage die betrekking heeft op huisartspraktijken in Utrecht, Gelderland en Overijssel. Deze studie is nog niet gepubliceerd, maar de rapportage is (vertrouwelijk) bijgevoegd (13). Analyse van de gegevens aan de hand van de BAB gegevens heeft niet tot noemenswaardige veranderingen geleid in uitkomsten, vergeleken met BVB gegevens (niet in detail opgenomen in de rapportage). De conclusies zijn in de laatste deelrapportage te vinden.

### **Specifieke vragen aan de referenten**

Hierboven werd de centrale vraag genoemd die de onderzoekers van het VGO consortium stellen aan de referenten: worden in twee specifieke rapporten de conclusies volgens u (voldoende) gedekt door de gevolgde analyses/methoden?

Daarbij gaat het vooral om het actualiseringsrapport uit 2018 (12) en daarnaast om het nog te verschijnen rapport over de resultaten in de drie andere provincies (13).

Hieronder nog een aantal specifiekere vragen:

- 1 Onderschrijft u over het algemeen de analytische benadering van de gegevens met meerdere technieken (van simpele logistische regressie, multi-level-analyse, meta-analyse en kernel-analyse)? Ziet u zinvolle alternatieve aanvullende benaderingen?
- 2 Wat is uw oordeel over de keuze om niet te corrigeren voor ‘multiple testing’ en de nadruk te leggen op replicatie van associaties over een langere periode en in een ander gebied?
- 3 Is naar uw mening voldoende ondernomen om te corrigeren voor verstorende variabelen?
- 4 Heeft u in het algemeen voorstellen of adviezen voor te volgen analytische procedures?
- 5 Heeft u specifieke adviezen voor vervolgonderzoek?

Dank voor uw evaluatie!

Namens het VGO consortium

#### **Referenties**

1. Heederik D, Yzermans J. Mogelijke effecten van intensieve veehouderij op de gezondheid van omwonenden. Utrecht; 2011.
2. Smit LA, van der Sman-de Beer F, Opstal-van Winden AW, Hooiveld M, Beekhuizen J, Wouters IM, et al. Q fever and pneumonia in an area with a high livestock density: a large population-based study. PloS one. 2012;7(6):e38843.
3. Koeijer AA, Hagenaars TJ, Leuken J, Swart AN, Boender GJ. Spatial transmission risk during the 2007-2010 Q fever epidemic in The Netherlands: Analysis of the farm-to-farm and farm-to-resident transmission. PloS one. 2020;15(2):e0227491.
4. Maassen K, Smit LA, Wouters I, van Duijkeren E, Janse I, Hagenaars TJ, et al. Veehouderij en gezondheid omwonenden. Bilthoven: RIVM, IRAS UU, WUR, NIVEL; 2016. Contract No.: RIVM Rapport 2016-0058.
5. Freidl GS, Spruijt IT, Borlee F, Smit LA, van Gageldonk-Lafeber AB, Heederik DJ, et al. Livestock-associated risk factors for pneumonia in an area of intensive animal farming in the Netherlands. PloS one. 2017;12(3):e0174796.
6. Borlee F, Yzermans CJ, Oostwegel FSM, Schellevis F, Heederik D, Smit HA. Attitude towards livestock farming does not influence the earlier observed association between proximity to goat farms and self-reported pneumonia. Environ Epidemiology. 2019;3.

7. Hagenaars TJ, Hoeksma P, de Roda Husman A, Swart A, Wouters I. Veehouderij en Gezondheid omwonenden (aanvullende studies) [in Dutch, summary in English]. Bilthoven: RIVM; 2017.
8. Kalkowska DA, Boender GJ, Smit LAM, Baliatsas C, Yzermans J, Heederik DJJ, et al. Associations between pneumonia and residential distance to livestock farms over a five-year period in a large population-based study. *PloS one*. 2018;13(7):e0200813.
9. de Rooij MM, Borlee F, Smit LA, de Bruin A, Janse I, Heederik DJ, et al. Detection of *Coxiella burnetii* in Ambient Air after a Large Q Fever Outbreak. *PloS one*. 2016;11(3):e0151281.
10. Post PM, Hogerwerf L, Huss A, Petie R, Boender GJ, Baliatsas C, et al. Risk of pneumonia among residents living near goat and poultry farms during 2014-2016. *PloS one*. 2019;14(10):e0223601.
11. Rothman KJ. Six persistent research misconceptions. *J Gen Intern Med*. 2014;29(7):1060-4.
12. Yzermans CJ, Smit L, Heederik D, Hagenaars TJ, Baliatsas C, Duckers M, et al. Veehouderij en Gezondheid Omwonenden III Longontsteking in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen; actualisering van gegevens uit huisartspraktijken 2014 – 2016 Utrecht: NIVEL, IRAS, WBVR; 2018.
13. Smit L, Huss A, Jacobs J, Baliatsas C, Duckers M, Boender GJ, McCarthy C, Hagenaars TJ, IJzermans CJ, Heederik DJ. Veehouderij en Gezondheid Omwonenden III Longontsteking in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen in Gelderland, Overijssel en Utrecht. Utrecht: IRAS, Nivel, WBVR, 2019 (nog te verschijnen/onder embargo).