



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

## **Mogelijke luchtverspreiding van Legionella door afvalwaterzuiveringsinstallaties: een patiënt-controle onderzoek**

RIVM Briefrapport 2019-0195  
L.C. Vermeulen et al.





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

## **Mogelijke luchtverspreiding van Legionella door afvalwaterzuiveringsinstallaties: een patiënt-controle onderzoek**

RIVM Briefrapport 2019-0195  
L.C. Vermeulen et al.

## Colofon

© RIVM 2019

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

DOI 10.21945/RIVM-2019-0195

L.C. Vermeulen (auteur), RIVM  
P.S. Brandsema (auteur), RIVM  
J. van de Kasstele (auteur), RIVM  
B.C.J. Bom (auteur), RIVM  
H.H.J.L. van den Berg (auteur), RIVM  
A.M. de Roda Husman (auteur), RIVM

### Contact:

L.C. Vermeulen  
Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie  
lucie.vermeulen@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van IenW in het kader van het project Legionella in AWZI's en RWZI's, M/270053/01/MO

Dit is een uitgave van:  
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**  
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
www.rivm.nl

## Publiekssamenvatting

### **Mogelijke luchtverspreiding van Legionella door afvalwaterzuiveringsinstallaties: een patiënt-controle onderzoek**

Legionellabacteriën kunnen zich via de lucht verspreiden en een longontsteking veroorzaken als mensen ze inademen. Het RIVM heeft met een rekenmodel geschat hoeveel hele kleine waterdruppels (aerosolen) met legionellabacteriën zich vanuit afvalwaterzuiveringsinstallaties (AWZI's) via de lucht verspreiden. Vergeleken met mensen zonder longontsteking door Legionella bleken de patiënten aan meer aerosolen van AWZI's te zijn blootgesteld. Dit is een aanwijzing dat deze aerosolen in de afgelopen jaren deze vorm van longontsteking hebben veroorzaakt.

Deze resultaten geven nog niet aan wélke AWZI's legionellabacteriën verspreiden via aerosolen. Daarvoor is meer onderzoek nodig. Zo is een actueel overzicht met meer details nodig van de AWZI's in Nederland, en eventuele andere bronnen. Ook is meer inzicht nodig in hoe waterdruppels met legionellabacteriën ontstaan en zich via de lucht verspreiden. Dit geldt ook voor de vraag hoe Legionella overleeft onder verschillende weersomstandigheden.

Voor dit onderzoek heeft het RIVM voor het eerst het luchtverspreidingsmodel OPS gebruikt om de concentratie aerosolen met Legionella te berekenen. Het model lijkt geschikt om de mate waarin aerosolen zich verspreiden vanuit AWZI's te berekenen.

Tussen 2013 en 2018 is het aantal gemelde patiënten in Nederland met een longontsteking door Legionella bijna verdubbeld. In 2017 en 2018 bleek een aantal patiënten te zijn besmet door blootstelling aan legionellabacteriën van twee AWZI's in Boxtel en Son. Voor de meeste patiënten die in Nederland besmet raken blijft onduidelijk via welke bron ze besmet zijn, ondanks pogingen van de GGD om die te vinden. Dit onderzoek hoopt eraan bij te dragen de bron te herleiden, en zo te voorkomen dat er meer mensen ziek van worden.

Kernwoorden: legionellose, luchtverspreidingsmodel, Operationele Prioritaire Stoffen model, aerosol, afvalwaterzuiveringsinstallatie, case-control, veteranenziekte



## Synopsis

### **Potential spread of legionella bacteria by air from waste water treatment plants: a case-control study**

Legionella bacteria can spread via the air and cause pneumonia if people inhale them. RIVM has used a calculation model to estimate how many miniscule water droplets (aerosols) with legionella bacteria spread via the air from waste water treatment plants (WWTPs). Compared with people who had not contracted pneumonia due to legionella bacteria, patients with an infection had been exposed to more aerosols from WWTPs. This is an indication that these aerosols caused this form of pneumonia in the preceding years.

These results do not show precisely which WWTPs spread legionella bacteria via aerosols. Further investigation is required in this regard. An up-to-date overview with more data regarding the WWTPs in the Netherlands and any other potential sources would be extremely useful. We also need more insight about how aerosols with legionella bacteria form and spread via the air as well as how legionella bacteria survive under different weather conditions.

For this research, RIVM used the Operational Priority Substances (OPS) atmospheric dispersion model for the first time to calculate the concentration of aerosols with legionella bacteria. The model appears suitable for calculating the extent to which aerosols spread from WWTPs.

The number of patients with pneumonia caused by legionella bacteria reported in the Netherlands almost doubled between 2013 and 2018. In 2017 and 2018, it was shown that a number of patients had been infected due to exposure to legionella bacteria from two WWTPs in Boxtel and Son. However, the sources of infection of most patients who become infected in the Netherlands remain unclear despite the best efforts of the Municipal Health Service to find them. It is hoped that this research will help track down the sources of this disease and thus prevent more people from becoming ill.

**Keywords:** legionellosis, atmospheric dispersion model, Operational Priority Substances model, aerosol, waste water treatment plant, case-control study, Legionnaires' disease





## Inhoudsopgave

### **Samenvatting — 9**

#### **1 Inleiding — 11**

- 1.1 Aanleiding — 11
- 1.2 Achtergrond — 12
  - 1.2.1 Legionellose — 12
  - 1.2.2 Luchtoverdraagbare infectieziekten en verspreiding in de omgeving — 14
  - 1.2.3 Attack rate analyse van de uitbraak bij Son — 14
- 1.3 Doelstelling — 16
- 1.4 Leeswijzer — 16

#### **2 Data en methode — 17**

- 2.1 Opzet van het patiënt-controle onderzoek — 17
- 2.2 AWZI data — 18
- 2.3 Methode luchtverspreiding — 19
- 2.4 Statistische analyse — 21

#### **3 Resultaten — 23**

- 3.1 Luchtverspreiding van aerosolen vanuit AWZI's — 23
- 3.2 West-oost blootstelling doorsnede AWZI Son — 24
- 3.3 Statistische analyse — 26

#### **4 Discussie — 29**

- 4.1 Uitkomsten van de analyse — 29
- 4.2 Beschikbare data en aannames bij het gebruik van het OPS-LT model — 30

#### **5 Conclusie en aanbevelingen — 35**

#### **6 Dankwoord — 37**

#### **7 Literatuur — 39**

#### **Appendix 1. Data — 45**

- Patiëntgegevens — 45
- Attack rate analyse — 45
- Patiëntselectie voor patiënt-controle onderzoek — 45
- Controlegroep — 46
- Koppelen geolocatie aan de data — 47

#### **Appendix 2. Achtergrond en gebruik luchtverspreidingsmodellering — 48**

- Achtergrondinformatie over de vorming en verspreiding van aerosolen — 48
- Het gebruik van luchtverspreidingsmodel OPS — 50

#### **Appendix 3. Statistische analyse — 53**



## Samenvatting

Sinds enkele jaren is het aantal gemelde patiënten met een longontsteking door *Legionella* sterk gestegen, namelijk ongeveer een verdubbeling van het aantal patiënten in 2018 ten opzichte van 2013. Voor de meeste patiënten die in Nederland besmet raken, blijft de bron van besmetting, ondanks brononderzoek, onbekend. In 2017 en 2018 werd duidelijk dat een aantal patiënten met longontsteking besmet werden door blootstelling aan legionellabacteriën afkomstig van twee afvalwaterzuiveringsinstallaties (AWZI's) in Boxtel en Son.

Om te onderzoeken of longontsteking door *Legionella* (veteranenziekte) in verhoogde mate voorkomt rondom AWZI's is een patiënt-controle onderzoek gedaan. Onderzocht is of patiënten met een legionellalongontsteking meer blootstelling hadden aan zeer kleine druppeltjes (aerosolen) afkomstig van AWZI's dan mensen zonder deze ziekte. Deze zogenoemde controlegroep betrof een steekproef van de Nederlandse bevolking waarbij werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en rookgedrag. Eerst werd de verspreiding van aerosolen in de lucht berekend voor de jaren 2013 t/m 2018 met een luchtverspreidingsmodel (het OPS-model), waarbij meteorologische factoren werden meegenomen. Zo werd de concentratie aerosolen afkomstig van AWZI's over heel Nederland berekend. De gemiddelde concentratie aerosolen in het betreffende jaar op het woonadres van de patiënten en de controlegroep werd als maat voor blootstelling genomen. Middels een statistische analyse werd onderzocht of patiënten meer of minder dan controles werden blootgesteld aan aerosolen afkomstig van AWZI's. Deze aanpak werd toegepast voor drie scenario's, te weten 1. alleen de AWZI's in Boxtel en Son; 2. alle AWZI's in Nederland en 3. alle AWZI's in Nederland, maar zonder de uitbraak-gerelateerde AWZI's in Boxtel en Son.

In deze studie is voor het eerst een luchtverspreidingsmodel (het OPS-model) toegepast voor *Legionella* vanuit AWZI's. Ondanks aannames en onzekerheden in de verspreiding van *Legionella* door het OPS-model, kwam de berekende concentratie aerosolen vanuit de AWZI in Son waaraan men werd blootgesteld goed overeen met de waargenomen attack rate in dat gebied. Ook de statistische analyse waarbij alleen de AWZI's in Boxtel en Son werden meegenomen toonde een sterk significant verband. Dit geeft aan dat het OPS-model de verspreiding vrij adequaat beschrijft en geeft vertrouwen dat het model bruikbaar is voor de berekening van de legionellaverspreiding vanuit AWZI's.

Toepassing van het OPS-model en de statistische analyse voor alle AWZI's in Nederland toonde aan dat legionellosepatiënten in de periode 2013-2018 meer waren blootgesteld aan aerosolen afkomstig van AWZI's dan controles. Ook als de AWZI's van Son en Boxtel uit het model werden weggelaten bleef deze associatie significant. Dit is een indicatie dat er ook bij andere AWZI's dan Boxtel en Son verspreiding van *Legionella* is geweest die tot ziekte heeft geleid in de periode 2013-2018.

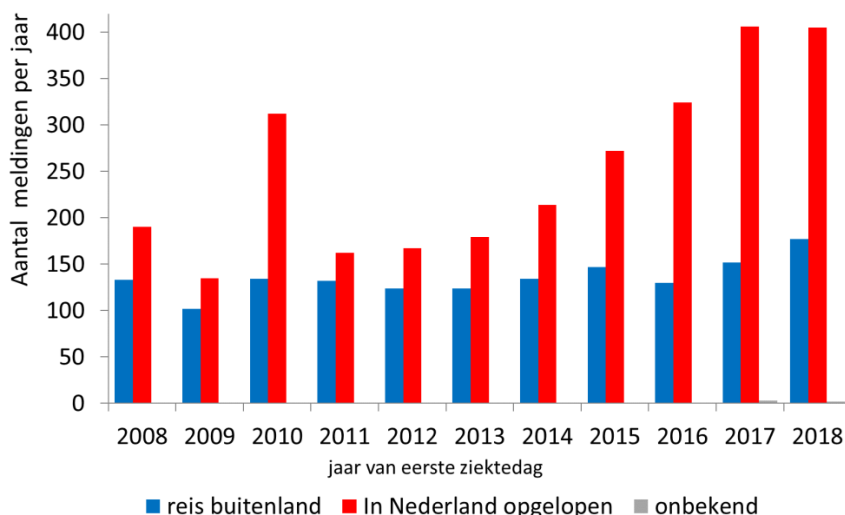
Uit deze analyse is echter niet af te leiden welke AWZI's dit zijn geweest. Ook is niet aan te geven welke kenmerken van AWZI's een hoger risico geven op legionellose in de omgeving. Daarom kunnen er op basis van dit onderzoek geen concrete aanbevelingen worden gedaan met betrekking tot eventuele maatregelen om groei en verspreiding van *Legionella* vanuit AWZI's te voorkomen.

Door middel van dit model en aanvullende analyses kan meer inzicht verkregen worden over de kenmerken van AWZI's die een hoger risico geven op legionellose voor omwonenden. Ook kan de relatie tussen verspreiding van aerosolen en andere gezondheidsuitkomsten op deze manier verder worden onderzocht. Wat nodig is voor aanvullende analyses, zijn meer gegevens over 1) de AWZI's waarvoor de inventarisatie zo compleet en actueel mogelijk gemaakt moet worden, inclusief getroffen maatregelen, 2) aantallen AWZI's waar *Legionella* is aangetroffen in het proceswater, 3) de vorming en verspreiding van *Legionella*-bevattende aerosolen bij AWZI's, 4) de overleving van *Legionella* in de lucht bij verschillende weersomstandigheden, en 5) mogelijke andere bronnen, zoals koeltorens en verspreiding van effluent van AWZI's via oppervlaktewater.

## 1 Inleiding

### 1.1 Aanleiding

Sinds enkele jaren is er een sterke stijging van het aantal patiënten dat ziek wordt door de legionellabacterie. In 2018 werden 584 patiënten met een longontsteking door *Legionella* aan het RIVM gemeld; dit is een ongeveer een verdubbeling van het aantal patiënten ten opzichte van 2013. Hoewel een deel van de patiënten in het buitenland is geweest, is de stijging vooral toe te schrijven aan patiënten die in Nederland werden besmet, zoals figuur 1 laat zien (Reukers et al., 2019). Voor de meeste patiënten die in Nederland besmet raken, blijft de bron van besmetting, ondanks brononderzoek, onbekend.



*Figuur 1: Het aantal gerapporteerde patiënten met een longontsteking door Legionella (Reukers et al., 2019). Sinds 2012 is er een aanzienlijke toename van het aantal patiënten dat de infectie in Nederland oploopt.*

In 2017 en 2018 werd duidelijk dat een aantal patiënten besmet zijn geraakt door blootstelling aan legionellabacteriën afkomstig van afvalwaterzuiveringsinstallaties (AWZI's) in Boxtel en Son (zie tekstkader 1) (Loenenbach et al., 2018; Reukers et al., 2018). Dit zijn beiden AWZI's waarbij het proceswater tussen de 30 en 35 graden Celcius was. De legionellabacterie kan goed groeien in dergelijk warm en vooral eiwitrijk, belucht water (Caicedo et al., 2019). Een inventarisatie door de omgevingsdiensten (OD'en) en Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA) wees uit dat er bij 81 van de 709 Nederlandse AWZI's een (zeer) aannemelijke kans is op vermeerdering en vrijkomen van *Legionella* (Bartels et al., 2019).

De patiënten die besmet werden door de AWZI's in Boxtel en Son waren woonachtig in de ruime omgeving van de waterzuivering en de meeste patiënten waren zelf niet dichtbij de AWZI geweest. Door het type legionellabacterie bij de patiënten en in het afvalwater nauwkeurig te bepalen, op basis van DNA onderzoek, kon een relatie worden gelegd

met de bron tot op 3 km afstand. Ook een geografisch model voor de identificatie van locaties van mogelijke bronnen (hierna genoemd: GIS-bronopsporingsmodel), bevestigde dat de locatie van de betreffende AWZI's tot de meest waarschijnlijke bronlocatie behoorde (Loenenbach et al., 2018). Het GIS-bronopsporingsmodel is eerder succesvol ingezet voor het identificeren van bepaalde boerderijen als bron voor Q-koorts in Nederland (van Leuken et al., 2013). Bij de legionellose-uitbraken in Boxtel en Son werden incidenteel patiënten gemeld gedurende een langere periode. Er was sprake van een lokaal verhoogde incidentie (aantal ziektegevallen per 100.000 inwoners), maar het epidemische patroon leek op het gebruikelijke beeld van sporadische (losstaande) ziektegevallen. Aangezien het merendeel van de legionellosemeldingen in Nederland bestaat uit losstaande ziektegevallen en AWZI's in de omgeving voorheen niet in de bronopsporing werden meegenomen, is de vraag of AWZI's vaker een bron van besmetting zijn geweest.

*Tekstkader 1. Beschrijving Legionella-uitbraken rondom AWZI Boxtel en AWZI Son.*

In 2016 en 2017 werden in de gemeente Boxtel een ongewoon hoog aantal patiënten gemeld met een longontsteking door legionellabacteriën. Bekende bronnen zoals natte koeltorens bleken niet de bron te zijn voor deze besmettingen. Onderzoek naar alternatieve bronnen wees ook op AWZI's als mogelijke bron, welke tot dan toe niet werden meegenomen in de bronopsporing (van Heijnsbergen et al., 2015). Eind 2017 werd vastgesteld dat een industriële waterzuiveringsinstallatie bij een voedselverwerkend bedrijf de meest waarschijnlijke bron van besmetting was. In de beluchtingsbassins van de AWZI werden zeer hoge concentraties van de legionellabacterie aangetoond. Nadere analyse liet zien dat het een *Legionella*-type betrof identiek aan dat wat bij patiënten was gevonden. Ook in luchtmetingen benedenwinds van de AWZI werd de bacterie aangetroffen. Na de Boxtel-uitbraak werd ook in de regio Eindhoven gezocht naar een waterzuivering, omdat deze regio sinds 2013 een verhoogd aantal legionellosepatiënten had. Bovendien werd hier hetzelfde type *Legionella* (*Legionella pneumophila* serogroep 1 ST1646) bij een aantal patiënten gevonden als in Boxtel. Uiteindelijk werd een AWZI bij een bedrijf in Son, iets ten noorden van Eindhoven, gevonden als bron van besmetting. Bij deze AWZI werd eveneens het *Legionella* type ST1646 in het beluchtingsbassin aangetoond. Eén van de patiënten waarbij hetzelfde type *Legionella* was gevonden als in de AWZI, was niet dichter bij de AWZI geweest dan 3 kilometer. Na het afdekken van beide installaties daalde het aantal patiënten in de regio naar het gebruikelijke niveau.

1.2  
1.2.1

**Achtergrond**

*Legionellose*

Een infectie met de legionellabacterie wordt legionellose genoemd. Bij vatbare mensen kan de legionellabacterie een ernstige longontsteking veroorzaken. Dit wordt een legionellalongontsteking of veteranenziekte genoemd. Vrijwel alle patiënten die gemeld worden, zijn met een longontsteking in het ziekenhuis opgenomen. Van de patiënten die in Nederland besmet raken overlijdt 5 tot 10% aan de ziekte (Reukers et al., 2018). Daarnaast houdt een deel van de patiënten die herstelt nog

langdurig klachten (Lettinga et al., 2002; Van Loenhout et al., 2015; van Loenhout et al., 2014).

Het is aannemelijk dat het werkelijke aantal mensen met een longontsteking door *Legionella* hoger is dan het aantal gemelde patiënten. De meeste patiënten met longontsteking worden namelijk behandeld door de huisarts. Bij deze groep patiënten wordt meestal geen diagnostiek gedaan naar de veroorzaker van de longontsteking. Na ziekenhuisopname wordt wel diagnostiek ingezet, maar vaak lukt het niet om de veroorzaker van de longontsteking te achterhalen. Op basis van wetenschappelijke studies naar de veroorzakers van longontsteking en cijfers over het aantal patiënten met longontsteking in Nederland kan worden geschat dat er in werkelijkheid jaarlijks ongeveer 1000-1400 patiënten met een legionellalongontsteking in het ziekenhuis worden opgenomen, en circa 7000-10.000 patiënten met legionellalongontsteking bij de huisarts worden behandeld (Nederlandse Zorgautoriteit, 2018; Reukers et al., 2019; Schalk et al., 2009; Volksgezondheidszorg.info, 2019; von Baum et al., 2008). De patiënten die door de huisarts worden gezien zijn gemiddeld jonger, hebben een betere gezondheid of een milder ziektebeeld, en het merendeel herstelt zonder dat opname in het ziekenhuis nodig is (von Baum et al., 2008). Een wijziging in de standaard antibioticakeuze van huisartsen kan mogelijk een rol spelen in stijging van het aantal patiënten met een legionellalongontsteking die in het ziekenhuis worden opgenomen, waar vervolgens de diagnose wordt gesteld (Verheij et al., 2011). De geschatte cijfers inclusief patiënten waarbij de diagnose niet is gesteld, laten echter zien dat de ziektelast door *Legionella* aanzienlijk hoger is dan het aantal gerapporteerde patiënten weergegeven in figuur 1.

De legionellabacterie kan voorkomen in grond en watersystemen, en kan ziekte veroorzaken wanneer aerosolen (microscopisch kleine deeltjes of waterdruppeltjes) met de bacterie worden ingeademd. Dit kan soms tot grote uitbraken leiden. In 1999 overleden 17 van 188 patiënten die allen bezoekers waren van een consumentenbeurs bij de West-Friese Flora in Bovenkarspel (Den Boer et al., 2002). Een whirlpool bleek de bron van besmetting. In 2006 was er een uitbraak met 31 patiënten in Amsterdam, waarvan er twee overleden, waarbij een koeltoren de besmettingsbron bleek. Het merendeel van de jaarlijks gemelde patiënten is niet geassocieerd met grote uitbraken en betreft sporadische gevallen (Euser et al., 2014).

Legionellose is een meldingsplichtige ziekte. Vanuit het oogpunt van bescherming van de volksgezondheid is het wenselijk om na te gaan of patiënten een gemeenschappelijke besmettingsbron hebben. Er kunnen dan maatregelen genomen worden om nieuwe ziektegevallen te voorkomen. Voor deze bronopsporing werken de GGD'en samen met het RIVM en met de Bronopsporings Eenheid Legionella-pneumonie (BEL) die in het Streeklaboratorium in Haarlem is gevestigd. Het RIVM is verantwoordelijk voor landelijke surveillance en de signalering van trends en bovenregionale verheffingen. Ook in het kader van internationale verplichtingen (Commissie, 2013; Wereldgezondheidsorganisatie, 2005) vindt surveillance plaats.

Preventie van *Legionella*-besmetting is vooral gericht op het voorkómen van groei van legionellabacteriën in waterinstallaties en van de verspreiding van aerosolen met legionellabacteriën vanuit installaties. Bij diverse installaties waarbij er een grotere kans is op ziektegevallen door *Legionella*, zoals natte koeltorens en sauna's, zijn preventieve maatregelen in de wetgeving opgenomen.

### 1.2.2

#### *Luchtverdraagbare infectieziekten en verspreiding in de omgeving*

Naast legionellose zijn er nog andere infectieziekten die via de lucht over grotere afstand worden overgedragen. Een voorbeeld hiervan is Q-koorts, een zoönotische infectieziekte die van dieren op mensen kan overgaan. Besmette boerderijen met melkgeiten of melkschape kunnen de ziekteverwekker in de lucht brengen. Van Q-koorts is bekend dat de ziekteverwekkers zich over afstanden van enkele kilometers door de lucht kunnen verspreiden. Tussen 2007-2011 was er een Q-koortsepidemie in Nederland met meer dan vierduizend patiënten (Dijkstra et al., 2012). Luchtverspreidingsmodellen met meteorologische gegevens konden de verspreiding van de Q-koorts bacterie vanuit de omgevingsbronnen in relatie tot de patiënten in de omgeving het beste beschrijven (van Leuken et al., 2015). Daarom is het gebruik van luchtverspreidingsmodellen een geschikte aanpak om ook voor *Legionella* toe te passen.

Om luchtverspreidingsmodellen ook voor *Legionella* vanuit AWZI's toe te passen, zijn gegevens nodig over de vorming en verspreiding van aerosolen bij AWZI's. Waterzuiveringsinstallaties (AWZI's) kunnen een bron zijn van verschillende soorten infecties bij medewerkers, bij wie bijvoorbeeld maagdarmlachten kunnen optreden (Giusti, 2009). Als belangrijkste route van infectie bij medewerkers werd inademing gezien (Yang et al., 2019). Afvalwater bevat hoge aantallen micro-organismen die vanuit zuiveringsprocessen via aerosolen naar de lucht verspreid kunnen worden (Korzeniewska, 2011; Uhrbrand et al., 2017). Daarbij is het van belang hoeveel bacteriën in de verschillende stappen in een AWZI in de lucht komen, alsook de grootte en het type bacteriën (al dan niet ziekteverwekkend) (Korzeniewska et al., 2009; Li et al., 2011; Niazi et al., 2015; Sanchez-Monedero et al., 2008; Wang et al., 2018). Bacteriën afkomstig van AWZI's kunnen over grote afstanden worden verspreid en omwonenden bereiken in aerosolen van inhaleerbare grootte (Gangamma et al., 2011; Jahne et al., 2015). Aerosolen worden met name gevormd bij het beluchten van afvalwater (Korzeniewska, 2011; Michalkiewicz and Kruszelnicka, 2018). In diverse studies is *Legionella* door middel van kweek of PCR aangetoond in luchtmonsters bij AWZI's (Blatny et al., 2008; Medema et al., 2004; Mirzaee et al., 2015; Pascual et al., 2001; Roll and Fujioka, 1995). Blatny et al. (2008) vonden zelfs concentraties tot 3300 CFU/m<sup>3</sup> direct boven beluchtingsbassins. Bij de uitbraak in Boxtel werd ook *Legionella* aangetoond in luchtmetingen boven de beluchtingsbassins en in de luchtmetingen die op een afstand van 300 meter benedenwinds werden gedaan (Loenenbach et al., 2018). Verder dan 300 meter afstand is niet gemeten.

### 1.2.3

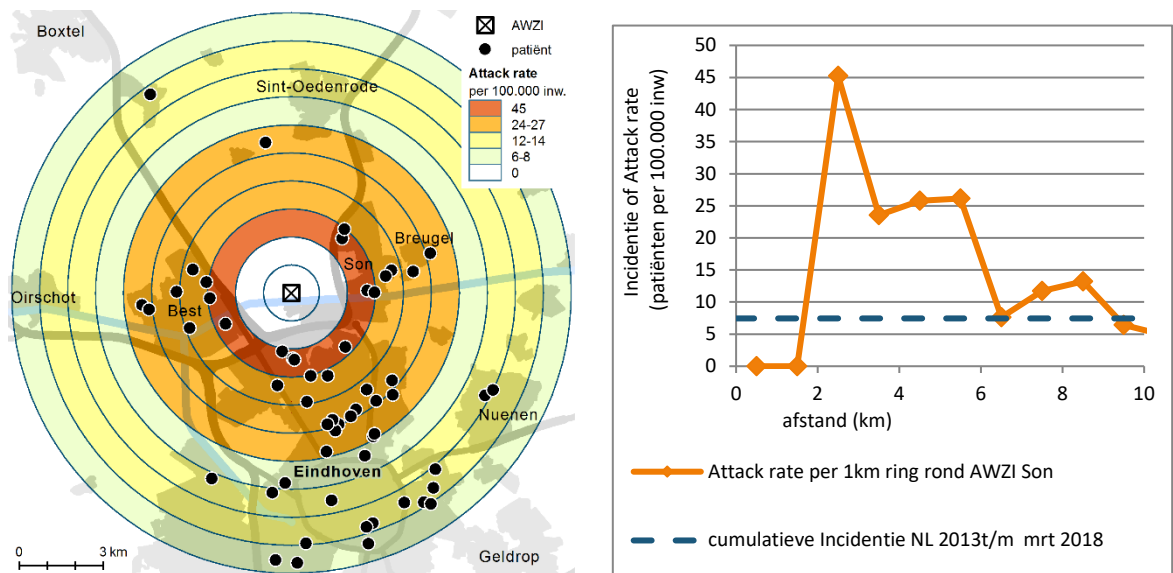
#### *Attack rate analyse van de uitbraak bij Son*

Om meer inzicht te krijgen in de afstand van verspreiding en transmissie van *Legionella*, werd een attack rate analyse gedaan van de uitbraak



van legionellose bij Son. Een attack rate wordt gebruikt om bij een uitbraak het aantal ziektegevallen te beschrijven ten opzichte van de populatie die is blootgesteld aan een bepaalde bron. De attack rate werd berekend voor de periode van januari 2013 tot en met maart 2018 op basis van het woonadres van de patiënten in een straal van 10 kilometer rondom de besmette AWZI. Meer details hierover zijn beschreven in appendix 1.

De uitkomsten van deze analyse toonden een duidelijke verhoging van het aantal ziektegevallen rondom de AWZI in Son, en een afname van de attack rate naarmate de afstand groter werd (figuur 2). Tot een afstand van 2 km werden geen patiënten gezien. Dit gebied is voornamelijk industrieterrein, natuur- en recreatiegebied en heeft weinig inwoners. De hoogste attack rate werd gevonden op de afstand van 2 tot 3 kilometer van de bron. Met een attack rate van 45 per 100.000 inwoners was dit 6 keer hoger dan verwacht zou worden op basis van de landelijke incidentie in de periode 2013 tot april 2018. Bij de afstand van 3 tot 6 km was de attack rate 23,6-26,1 zieken per 100.000 inwoners, ruim drie keer hoger dan de landelijke incidentie. Op basis van het bewegingspatroon van patiënten was eerder al vastgesteld dat er bij Son transmissie is gevonden tot tenminste 3 kilometer van de AWZI. De attack rate analyse geeft echter aan dat er bij deze uitbraak waarschijnlijk transmissie is geweest tot tenminste 6 kilometer afstand.



Figuur 2: Attack rate (aantal ziektegevallen per 100.000 inwoners) van legionellose-uitbraak rondom de AWZI in de plaats Son in de periode 2013 tot en met het eerste kwartaal van 2018. Het linker paneel toont de patiënten (zwarte stip) met in Nederland opgelopen legionellose nabij de woonlocatie. Rondom de AWZI bij Son (☒) zijn ringen getrokken. Per ring is het aantal patiënten per 100.000 inwoners in de ring berekend. De hoogste attack rate wordt gezien in de ring dichtbij de AWZI (2 tot 3 km), en er is een aflopende attack rate naarmate de afstand groter wordt. Het rechter paneel vergelijkt de attack rate van de uitbraak met de cumulatieve landelijke incidentie in dezelfde periode (2013 tot april 2018).

### 1.3

#### **Doelstelling**

De bevinding dat AWZI's een bron kunnen zijn voor verspreiding van *Legionella* over grotere afstand, roept de vraag op of legionellose vaker voorkomt bij omwonenden van een AWZI.

Het doel van dit onderzoek is om meer duidelijkheid te krijgen in het risico op ziekte door luchtverspreiding van legionellabacteriën afkomstig van AWZI's. De hypothese is dat legionellosepatiënten in Nederland een significant hogere blootstelling aan aerosolen afkomstig van AWZI's hebben gehad dan een controlegroep.

Hiertoe wordt onderzocht of er een associatie is tussen de berekende aerosolconcentratie en het aantal legionellosepatiënten in de periode 2013 t/m 2018. Daarnaast is de vraag of er onderscheid gemaakt kan worden tussen het type AWZI in relatie tot het aantal legionellosepatiënten.

Het gebruik van een luchtverspreidingsmodel met meteorologische gegevens voor *Legionella* is een nieuwe aanpak die nog niet eerder toegepast is in Nederland.

### 1.4

#### **Leeswijzer**

In het eerste hoofdstuk wordt de aanleiding voor het onderzoek beschreven en de doelstelling geformuleerd. In het tweede hoofdstuk wordt de methode beschreven om een verband aan te kunnen tonen tussen ziekte door *Legionella* en aerosolconcentraties van AWZI's. De resultaten van deze analyse worden in hoofdstuk 3 weergegeven. De beperkingen van het onderzoek en kennishiaten komen aan bod in de discussie (hoofdstuk 4) en in het laatste hoofdstuk (hoofdstuk 5) worden de conclusie en aanbevelingen beschreven.

In dit rapport worden met de term AWZI twee soorten afvalwaterzuiveringsinstallaties bedoeld:

- De rioolwaterzuiveringsinstallaties (RWZI's), die huishoudelijk en industrieel afvalwater zuiveren: in beheer bij de waterschappen.
- De industriële waterzuiveringsinstallaties (IWZI's), die het proces- of afvalwater van één of meerdere industrieën zuiveren.

Een infectie met de legionellabacterie heet legionellose. Dit ziektebeeld is breder dan alleen de longontsteking door *Legionella* (veteranenziekte) en bevat ook een milder ziektebeeld. In dit rapport wordt de term legionellose echter gebruikt voor patiënten met een longontsteking door *Legionella*. Patiënten met een *Legionella*-infectie zonder longontsteking zijn niet meegenomen in de analyses.

Voor betere leesbaarheid wordt voor de AWZI in de plaats Son en Breugel gesproken over de AWZI in Son.

## 2 Data en methode

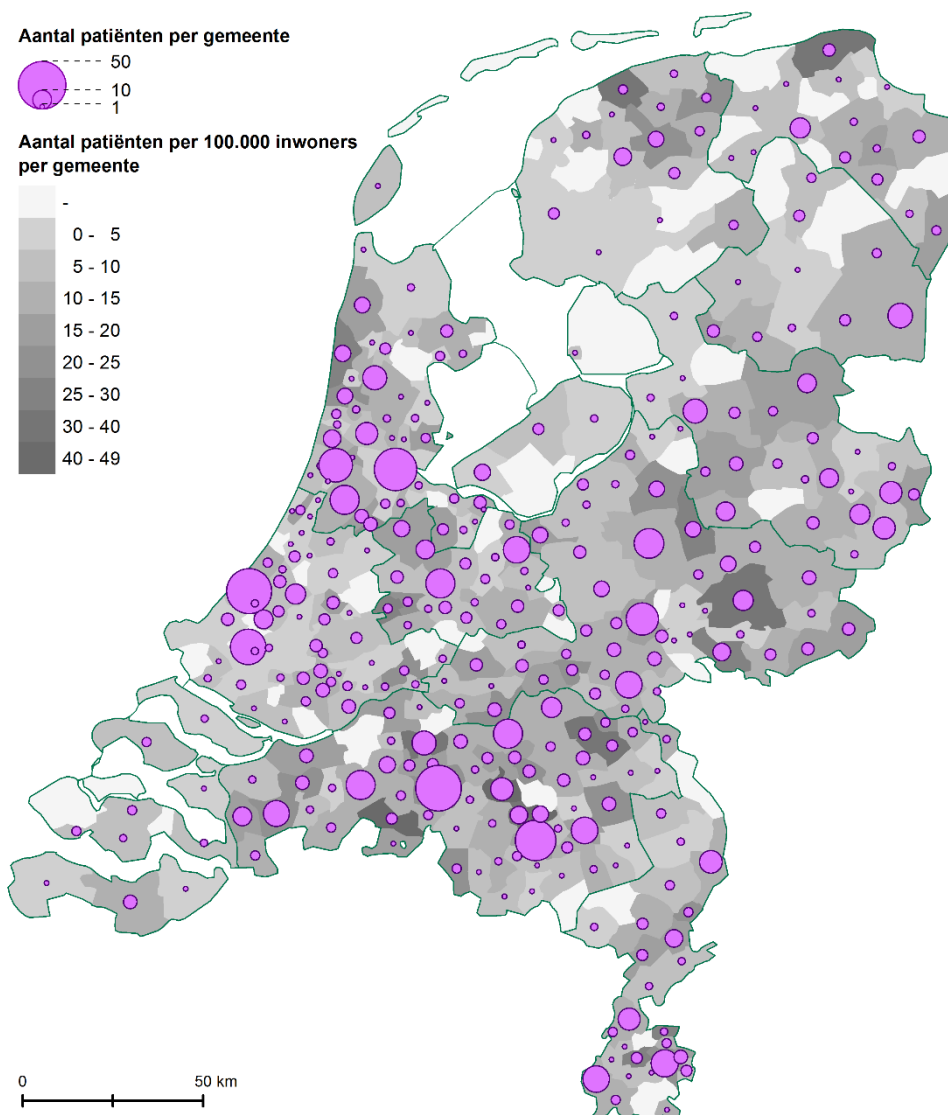
### 2.1

#### **Opzet van het patiënt-controle onderzoek**

Om te onderzoeken of legionellose vaker voorkomt in de omgeving van een AWZI is een patiënt-controle onderzoek gedaan. Bij dit type onderzoek vergelijkt men de mate van blootstelling aan een ziekteverwekker in mensen met en zonder ziekte. Het is een retrospectief onderzoek. Dit wil zeggen dat men een groep patiënten en bijpassende controles (niet patiënten) selecteert, en vervolgens terugkijkt naar de voorafgaande blootstelling van beide groepen.

Voor de patiëntgegevens werden legionellosemeldingen geselecteerd. Patiënten die gereisd hadden, of besmet waren door een andere aannemelijke bron werden uitgesloten. In totaal werden 1.604 patiënten meegenomen in de analyse. Hiervan was 72% man, en 49% was 65 jaar of ouder, 44% was in de leeftijdscategorie van 45-64 jaar en 7% was jonger dan 45 jaar. Dit is de gebruikelijke leeftijds- en geslachtsverdeling bij legionellose. Bijna alle patiënten (99%) waren in het ziekenhuis opgenomen en 5,6% was overleden. Figuur 3 toont een geografisch overzicht van de geïnccludeerde patiënten. In appendix 1 zijn verdere details beschreven over de selectie van patiënten.

Voor deze studie werd de blootstelling van legionellosepatiënten uit de periode 2013 t/m 2018 vergeleken met blootstelling van een willekeurig geselecteerde groep personen (controlegroep) uit de Nederlandse bevolking. Omdat de leeftijds- en geslachtsverdeling van legionellosepatiënten niet overeen komt met de leeftijds- en geslachtverdeling van de algemene bevolking, is gekozen voor een gematchte patiënt-controle opzet. Daarbij zijn de controles dusdanig geselecteerd dat zij een vergelijkbare leeftijd en geslacht hebben als de patiënten. Hiermee wordt verstoring door leeftijd- en geslachtinvloeden geminimaliseerd. Omdat bekend is dat legionellose geassocieerd is met rookgedrag (Den Boer et al., 2006), wordt er gekeken in hoeverre dit van invloed is op de resultaten. In appendix 1 zijn verdere details beschreven over de controlegroep.



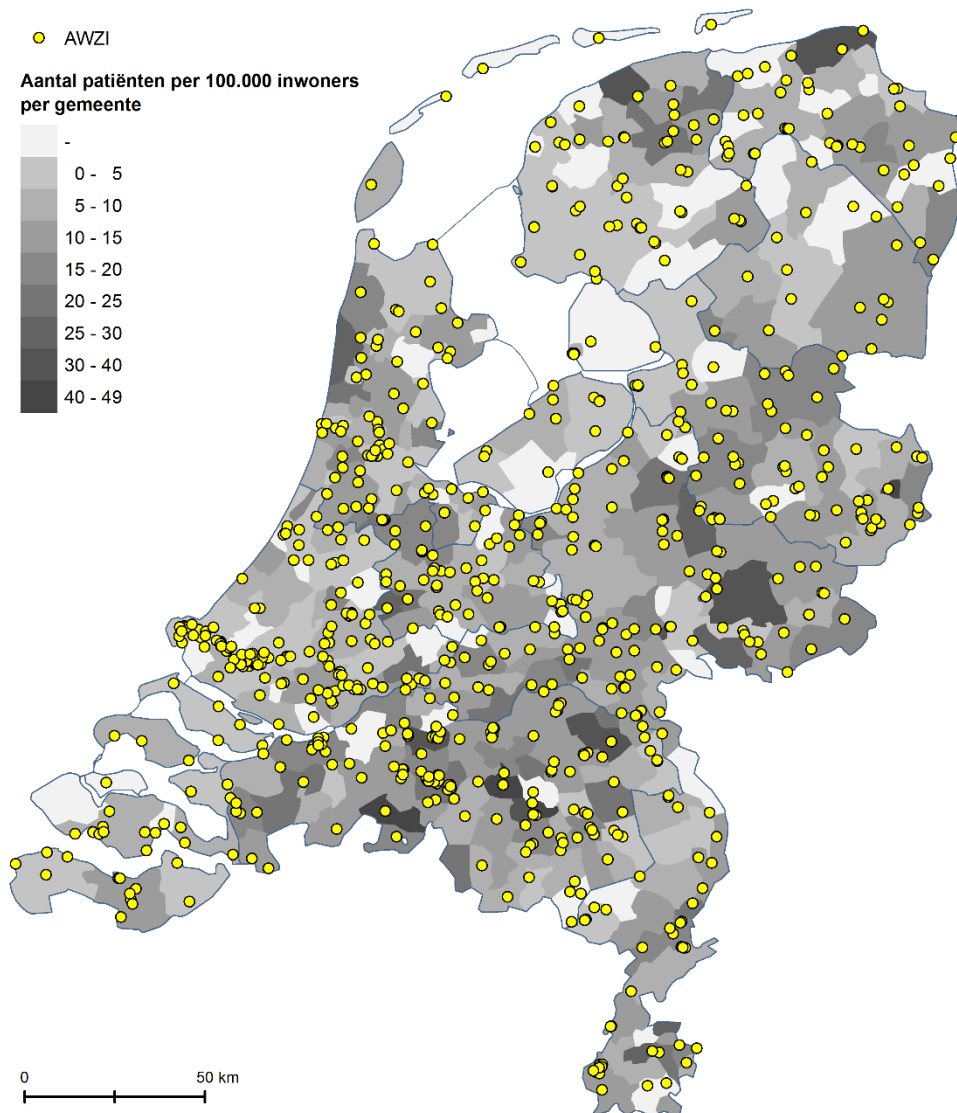
*Figuur 3: Geografisch overzicht van het aantal geïncludeerde patiënten 2013 – 2018 en de incidentie (aantal legionellosepatiënten per 100.000 inwoners) per gemeente.*

## 2.2

### **AWZI data**

De inventarisatie van AWZI's in Nederland, de eigenschappen van deze installaties en de indeling in risicocategorieën zijn beschreven in het RIVM Briefrapport 2019-0061 (Bartels et al., 2019). Hierbij werd gebruik gemaakt van de informatie aangeleverd door omgevingsdiensten en STOWA, voor respectievelijk industriële waterzuiveringen (IWZI's) en rioolwaterzuiveringen (RWZI's). Na uitkomen van bovengenoemd rapport werd nog een deel van de ontbrekende informatie door omgevingsdiensten en de STOWA aangeleverd, waardoor het totale aantal AWZI's is gestegen van 709 naar 776. Figuur 4 toont een overzicht van de AWZI's meegenomen in dit onderzoek, met op de achtergrond de incidentie van legionellose.

In de analyse zijn alle AWZI's meegenomen, ongeacht de risico-indeling in het eerdere rapport. Volgens deze risico-indeling (zeer aannemelijk, aannemelijk, mogelijk, niet aannemelijk en 'niet in te delen') zou verspreiding van *Legionella* mogelijk zijn bij het merendeel van de categorieën. Daarom is ervoor gekozen om in deze eerste analyse geen AWZI's bij voorbaat uit te sluiten. Verder is in de analyse geen onderscheid gemaakt tussen IWZI's en RWZI's, omdat beide type installaties nutriëntrijk (afval)water kunnen bevatten.



Figuur 4: Geografisch overzicht AWZI's in combinatie met het relatief aantal gemelde patiënten 2013-2018.

### 2.3

#### Methode luchtverspreiding

In deze studie wordt gebruik gemaakt van het Operationele Prioritaire Stoffen (OPS) model (Sauter et al., 2018). Het OPS-model is een rekenmodel om de verspreiding van verontreinigende stoffen in de lucht te simuleren. In het kort werkt het OPS-model als volgt; Bij uitstoot van een verontreiniging uit een puntbron vormt zich een verbredende pluim in de lucht. Het OPS-model berekent de relaties

tussen de individuele verontreinigingsbronnen en het concentratieverloop binnen de pluim onder invloed van meteorologische variabelen zoals de wind (Gaussische pluimberekening). Om ook de bijdrage van verder weg gelegen bronnen mee te nemen, wordt bovendien de route van luchtdeeltjes in de atmosfeer door invloed van de wind, oftewel de trajectorie voor lange afstand-transport berekend. Daarnaast berekent het model hoeveel van de deeltjes op de bodem terecht komt, dit heet depositie. Meer informatie over de werking van het OPS-model is te vinden in appendix 2.

Om het OPS-model te kunnen gebruiken moeten er een aantal aannames worden gedaan, omdat de huidige beschikbare wetenschappelijke kennis onvolledig is.

- Voor de berekeningen van de ruimtelijke verspreiding van *Legionella*, wordt ervanuit gegaan dat *Legionella* zich hetzelfde gedraagt als primair uitgestoten fijnstof. Deze veronderstelling is eerder gedaan voor de verspreiding van de *Coxiella burnettii* bacterie (Q-koorts) in Van Leuken et al. (2015) en voor de verspreiding van bio-aerosolen tijdens het onderzoek naar veehouderij en gezondheid omwonenden (Hagenaars et al., 2017).
- Omdat onbekend is 1) welke AWZI's gedurende welke periode in 2013 t/m 2018 *Legionella* uitgestoten hebben en 2) hoeveel *Legionella* per tijdseenheid een positieve installatie uitstoot geven we een fictieve bronsterke aan de AWZI's. Dit betekent dat de met OPS berekende jaargemiddelde concentraties aerosolen geen absolute waarde hebben, maar geïnterpreteerd moeten worden als relatieve concentraties. Het is onduidelijk hoeveel van de legionellabacteriën vanuit het afvalwater in de lucht terecht komen. Dit blijkt van veel factoren afhankelijk te zijn. Zo hebben bijvoorbeeld weersomstandigheden een grote invloed op de verspreiding en overleving van legionellabacteriën in de lucht (Bartels et al., 2013; Caicedo et al., 2016; Prussin et al., 2017). Meer informatie hierover is te vinden in appendix 2.
- Alle AWZI's worden als even sterke bronnen aangemerkt. Wel zijn per AWZI een aantal kenmerken meegenomen die van invloed zijn op de verspreiding, zoals de hoogte en diameter van de AWZI.
- Aangenomen wordt dat de berekende jaargemiddelde relatieve concentraties aerosolen op het woonadres van de patiënten en controles als maat voor de blootstelling kunnen worden gebruikt in de statistische analyse. Verondersteld wordt namelijk dat het ademvolume voor iedereen gelijk is, waardoor de met OPS berekende jaargemiddelde relatieve concentratie aerosolen direct proportioneel zijn aan de blootstelling van patiënten en controles.

De AWZI's worden als continue puntbronnen van *Legionella* meegenomen in het model, wat past bij uitstoot door open beluchtingsbassins die continu in bedrijf zijn. Er wordt geen rekening gehouden met eventuele maatregelen die bij AWZI's genomen zouden kunnen zijn om verspreiding via de lucht tegen te gaan. Verder is aangenomen dat er geen afsterving van legionellabacteriën in de lucht plaatsvindt, omdat er geen geschikte kwantitatieve gegevens hierover in

de literatuur te vinden zijn. De gebruikte aannames staan gespecificeerd in tabel A2 in appendix 2.

Er zijn drie AWZI scenario's in OPS ingelezen:

1. Alleen de AWZI's van Boxtel en Son die betrokken waren bij de legionellose uitbraken (n = 2).
2. Alle AWZI's die bekend zijn in de inventarisatie (n = 776).
3. Alle AWZI's, maar zonder de uitbraak-gerelateerde AWZI's van Boxtel en Son (n = 774).

Voor elk van deze scenario's zijn de aerosolconcentraties berekend per jaar (2013-2018) voor heel Nederland.

## 2.4

### **Statistische analyse**

Omdat er is gekozen voor een gematchte patiënt-controle opzet, is er een conditionele logistische regressieanalyse uitgevoerd. Bij deze analyse wordt berekend of de patiëntgroep een andere blootstelling heeft gehad dan de controlegroep. De uitkomstmaat die hiervoor gebruikt wordt is de *odds*-ratio (OR). Als de *odds*-ratio groter is dan 1, dan is de patiëntengroep meer blootgesteld aan aerosolen afkomstig van AWZI's dan de controlegroep. Als de *odds*-ratio gelijk is aan 1, dan is er geen verschil in blootstelling tussen beide groepen. Als de *odds*-ratio kleiner is dan 1, dan is de patiëntengroep minder blootgesteld geweest dan de controlegroep.

Als blootstelling zijn de berekende aerosolconcentraties op het woonadres van de patiënten en controles in het betreffende jaar gebruikt. De aerosolconcentraties zijn voor de analyse  $\log_{10}$  getransformeerd. De interpretatie van de berekende *odds*-ratio wordt daarmee als volgt: een OR = 1,5 betekent dat het aantal personen met een 10 keer hogere blootstelling in de patiëntengroep anderhalf keer zo groot is als in de controlegroep. Aangezien legionellose een zeldzame ziekte is, is de *odds*-ratio bij benadering gelijk aan het relatieve risico. Hiermee wordt de interpretatie wat eenvoudiger. Een relatief risico van bijvoorbeeld 1,5 betekent dan de kans op ziekte bij een 10 keer hogere blootstelling 1,5 keer groter is.

De bovenstaande analyse is ook gedaan waarbij het percentage rokers op buurniveau is meegenomen in de logistische regressieanalyse. Hierbij kijken we in hoeverre deze correctie voor rookgedrag op buurniveau van invloed is de resultaten. Uitgebreidere informatie over de statistische analyse is beschreven in appendix 3.





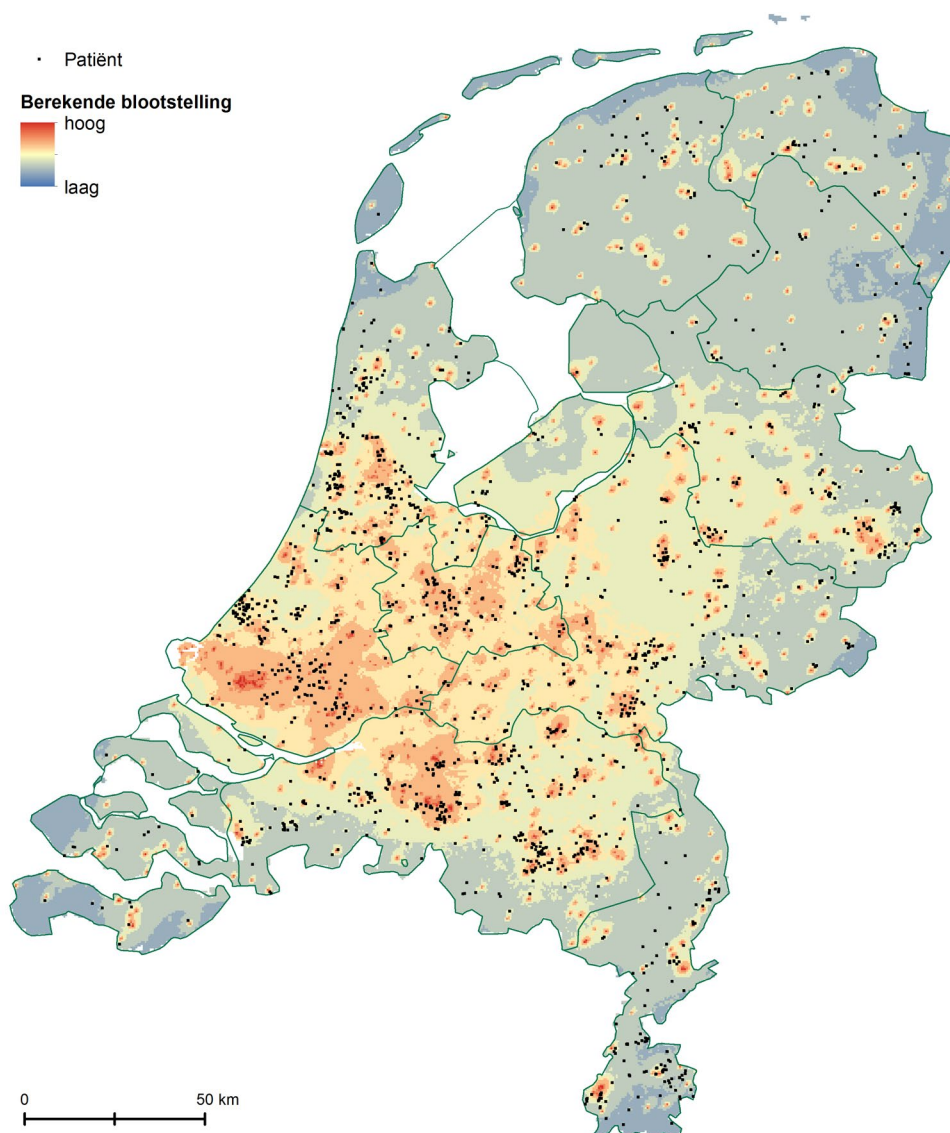
## 3 Resultaten

### 3.1 **Luchtverspreiding van aerosolen vanuit AWZI's**

Het doel van dit onderzoek is om meer duidelijkheid te krijgen in het risico op ziekte door luchtverspreiding van legionellabacteriën afkomstig van AWZI's, door middel van een patiënt-controle onderzoek. Om dit doel te bereiken is voor het eerst het luchtverspreidingsmodel OPS toegepast voor aerosolen afkomstig van AWZI's in onderzoek naar *Legionella*. Met het OPS-model zijn de jaargemiddelde relatieve concentraties van aerosolen afkomstig uit AWZI's berekend, die als maat voor blootstelling worden genomen in het patiënt-controle onderzoek.

Figuur 5 toont op de kaart de berekende concentraties aerosolen waaraan patiënten gemiddeld voor de periode 2013-2018 blootgesteld worden. Daaroverheen wordt de locaties van de patiënten weergegeven. De kaarten van de concentraties voor de afzonderlijke jaren toonden slechts kleine verschillen, en worden hier daarom niet apart weergegeven.

In figuur 5 is te zien dat verspreiding van aerosolen uit AWZI's over een groot deel van Nederland plaatsvindt, maar dat hogere concentraties in de nabije omgeving van AWZI's te vinden zijn. In de figuur is overlap te zien tussen de locaties van de patiënten en de regio's met hogere blootstelling aan aerosolconcentraties. Dit hangt deels samen met de bevolkingsdichtheid: zowel patiënten en controles, maar ook AWZI's, zijn met name te vinden in stedelijke gebieden in Nederland. Met de statistische analyse werd onderzocht of de patiënten meer dan controles blootgesteld zijn aan berekende concentraties aerosolen afkomstig van AWZI's. Deze resultaten zijn te vinden in paragraaf 3.3.



*Figuur 5: Berekende concentraties aerosolen waaraan patiënten blootgesteld worden, afkomstig uit AWZI's in Nederland gemiddeld over 2013-2018. Met daaroverheen de locatie van legionellosepatiënten weergegeven als punten. De aerosolconcentraties zijn weergegeven van hoog naar laag, zonder numerieke waarden, omdat deze relatief geïnterpreteerd moeten worden.*

### 3.2

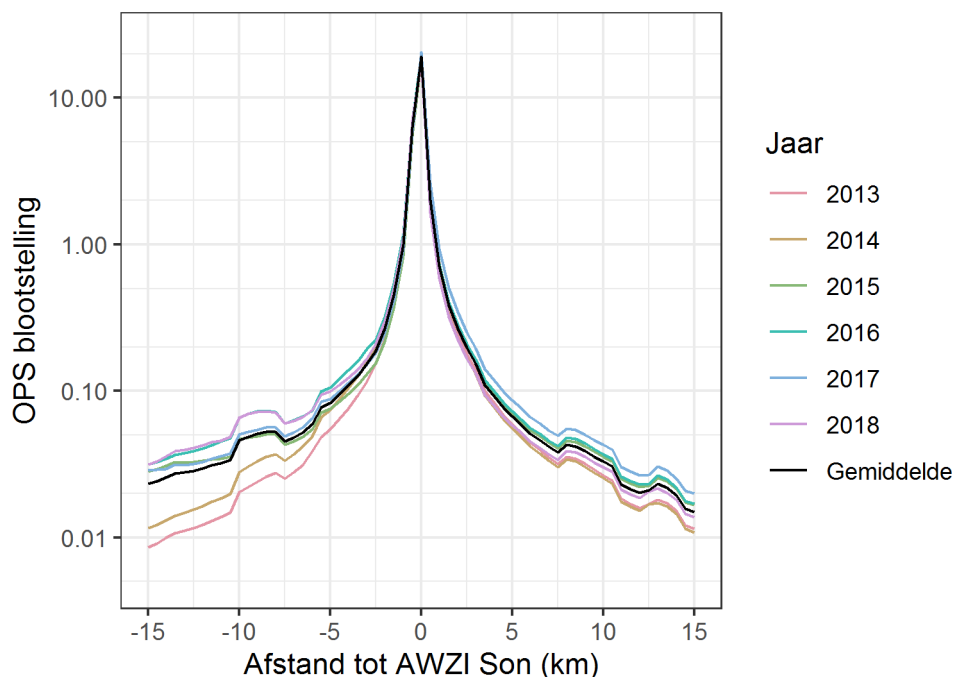
#### **West-oost blootstelling doorsnede AWZI Son**

Over de uitbraak bij de AWZI's in Son en Boxtel is relatief veel bekend, zoals de attack rate (incidentie van legionellalongontsteking) als functie van de afstand tot de bron in Son (figuur 2 in paragraaf 1.2.3). Daarom is het informatief om ook de met OPS berekende aerosolconcentraties als functie van de afstand tot de bron in Son nader te bekijken, en te zien of het verspreidingspatroon en de attack rate overeen lijken te komen.

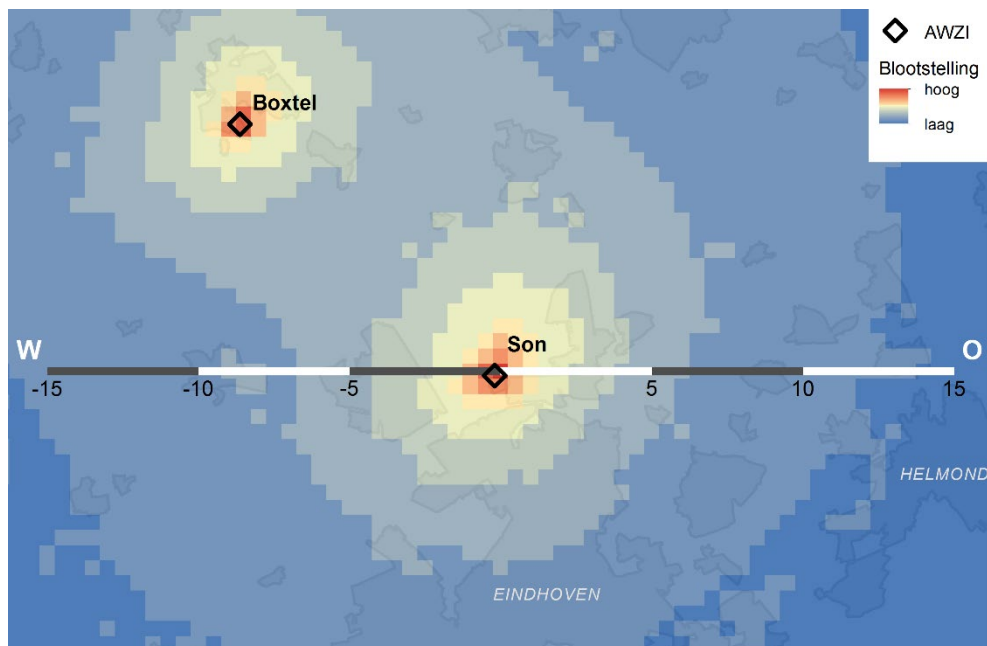
Figuur 6 toont een west-oost doorsnede van de berekende aerosolconcentratie rond de AWZI in Son per jaar (2013-2018). Figuur 7 toont de locatie van deze west-oost doorsnede op de kaart, met op de achtergrond de berekende aerosolconcentraties. Het is te zien dat de

curves van de berekende concentraties beginnen met afvlakken vanaf ongeveer 5 á 10 km afstand van de bron. Dit komt overeen met de attack rate (figuur 2) die duidelijk verhoogd is tot ongeveer 6 km afstand van de bron. Dit geeft vertrouwen dat het OPS-model een realistische beschrijving van aerosolconcentraties afkomstig van AWZI's geeft, die relevant is voor legionella-onderzoek.

De concentratie aerosolen die het OPS-model berekent bij de AWZI in Son is het hoogst vlakbij de bron, en neemt vervolgens snel af met de afstand. Omdat de y-as op een  $\log_{10}$ -schaal is, is een eenheid afname in de figuur gelijk aan een factor 10 lagere blootstelling. Figuur 6 laat zien dat de verschillen tussen de gemiddelde berekende concentratie aerosolen per jaar niet groot zijn. Ook is te zien dat de curves niet vloeiend aflopen, maar enkele kleine verhogingen tonen. Dit komt waarschijnlijk door verschillen in het landgebruik (bijvoorbeeld de aanwezigheid van bebouwing). OPS neemt het effect van landgebruik op de luchtverspreiding mee. De AWZI in Boxtel (Noordwest van Son, zie figuur 7) werd in 2015 in gebruik genomen met de huidige zuivering en is daarom vanaf dat jaar meegenomen. De aerosolconcentraties afkomstig van beide AWZI's worden bij elkaar opgeteld, waardoor er vanaf 2015 een hogere concentratie wordt gezien in het gebied tussen Boxtel en Son.



Figuur 6: Berekende jaargemiddelde concentraties aerosolen waaraan patiënten blootgesteld worden (OPS blootstelling) als functie van de afstand tot de AWZI in Son (km). Voor deze figuur werden in het OPS-model alleen de twee AWZI's van Boxtel en Son meegenomen. De kleuren geven de verschillende jaren weer. De concentraties zijn gegeven op een log-schaal. De concentraties kunnen alleen relatief geïnterpreteerd worden, omdat er een fictieve uitstootmaat is toegekend aan de bronnen zoals uitgelegd in 2.3.



Figuur 7: Locatie van de dwarsdoorsnede in figuur 6, met berekende concentraties aerosolen waaraan patiënten blootgesteld worden (OPS blootstelling, gemiddelde 2013 – 2018).

### 3.3

#### Statistische analyse

In dit patiënt-controle onderzoek is een conditionele logistische regressie uitgevoerd. Hierbij is gekeken naar drie blootstellingsscenario's, waarbij verspreiding van aerosolen is berekend vanuit: 1) alleen de AWZI's van Boxtel en Son, 2) alle AWZI's en 3) alle AWZI's, maar zonder de uitbraak-gerelateerde AWZI's van Boxtel en Son. Tabel 1 toont de uitkomsten van de logistische regressieanalyse voor de drie AWZI blootstellingsscenario's. De AWZI's van Boxtel en Son laten een statistisch significante associatie zien tussen legionellose en berekende jaargemiddelde blootstelling aan aerosolen afkomstig van AWZI's. De *odds*-ratio van 1,43 in het model met alleen de AWZI's van Boxtel en Son kan geïnterpreteerd worden als een relatief risico en geeft aan dat een 10x hogere blootstelling het risico op legionellose 1,43 keer hoger wordt. Het 95% betrouwbaarheidsinterval is smal vergeleken met de andere twee scenario's. Het geeft aan dat de OR in 95% van de gevallen (bij veelvuldige herhaling van dit onderzoek), tussen de 1,32 tot 1,54 ligt. Corrigeren we voor het rookgedrag op buurtniveau, dan wordt dit effect iets sterker, namelijk een *odds*-ratio van 1,46 (1,35 - 1,57).

Het scenario waarbij alle AWZI's worden meegenomen toont ook een significante associatie aan. Met een OR van 1,32 wordt het risico op legionellose bij een 10x hogere blootstelling een factor 1,32 keer groter. Het 95% betrouwbaarheidsinterval is echter een stuk breder. Corrigeren we voor rookgedrag op buurtniveau, dan wordt effect iets minder sterk, een *odds*-ratio 1,27 (1,02 - 1,58), maar nog wel significant. Als de twee AWZI's die betrokken waren bij de uitbraken van Boxtel en Son worden weggelaten uit de analyse blijft de associatie significant. Corrigeren we hier voor het rookgedrag op buurtniveau, dan wordt dit effect ook iets

minder, een *odds*-ratio van 1,23 (0,99 - 1,53) en is het effect niet meer significant.

*Tabel 1: Associatie tussen blootstelling aan AWZI's (berekend door luchtverspreidingsmodel OPS) en legionellosepatiënten in 2013-2018, met daarin odds-ratio (OR) en betrouwbaarheidsinterval (BI)*

Scenario	Niet gecorrigeerd			Gecorrigeerd voor roken		
	OR	95% BI	p-waarde	OR	95% BI	p-waarde
1. AWZI's Boxtel en Son	1,43	1,32-1,54	<0,0001	1,46	1,35-1,57	<0,0001
2. Alle AWZI's	1,32	1,06-1,63	0,0116	1,27	1,02-1,58	0,0290
3. Alle AWZI's zonder Son en Boxtel	1,28	1,03-1,58	0,0250	1,23	0,99-1,53	0,0590



## 4 Discussie

### 4.1 **Uitkomsten van de analyse**

In deze studie is voor het eerst een luchtverspreidingsmodel toegepast voor *Legionella* vanuit AWZI's. Ondanks aannames en onzekerheden in de verspreiding van *Legionella* door het OPS-model, zien we dat de berekende concentratie aerosolen vanuit de AWZI in Son waaraan men werd blootgesteld goed overeen komt met de waargenomen attack rate in dat gebied. De dwarsdoorsnede van de berekende concentraties aerosolen (figuur 6 en 7) en de attack rate (figuur 2) tonen beiden een sterke verhoging nabij de bron, die daarna afloopt, maar wel verhoogd blijft tot een afstand van 6 kilometer. Ook de statistische analyse waarbij alleen de AWZI's in Boxtel en Son werden meegenomen toonde een sterk significant verband. Dit geeft aan dat het OPS-model de verspreiding vrij adequaat beschrijft en geeft vertrouwen dat het model bruikbaar is voor de berekening van de legionellaverspreiding vanuit AWZI's. Over de uitbraken van legionellose in Boxtel en Son was relatief veel informatie bekend. Bijvoorbeeld dat *Legionella* was aangetoond bij beide AWZI's en dat er in de onderzoeksperiode nog geen maatregelen tegen verspreiding waren genomen. Voor de meeste andere AWZI's in Nederland is deze informatie onvolledig.

Toepassing van het model voor alle AWZI's in Nederland in de periode 2013-2018 toonde aan dat legionellosepatiënten significant meer waren blootgesteld aan aerosolen afkomstig van AWZI's dan controles. De *odds*-ratio van 1,32 mogen we interpreteren als een relatief risico en geeft aan dat bij een 10x hogere blootstelling het risico op legionellose 1,32 keer hoger wordt. In deze analyse wordt een relatieve maat voor blootstelling aan aerosolen berekend, waardoor er geen absolute blootstellings-concentratie benoemd kan worden. Om absolute waarden vast te stellen kunnen metingen van *Legionella* in de lucht worden uitgevoerd, zoals beschreven in Lodder et al. (2019).

Het is plausibel dat de aangetoonde associatie daadwerkelijk een causale relatie is: *Legionella* kan worden aangetoond in het water en in aerosolen van diverse AWZI's (Lodder et al., 2019) en deze aerosolen kunnen van inhaleerbare grootte zijn. De beschreven uitbraken gerelateerd aan de AWZI's van Son en Boxtel tonen bovendien aan dat er daadwerkelijk transmissie van AWZI's naar omwonenden mogelijk is over een aanzienlijke afstand. Een uitbraak met rechtstreekse verspreiding vanaf een AWZI, zoals in Boxtel en Son, is niet eerder beschreven. Bij eerder gepubliceerde uitbraken in andere landen was steeds een andere bron (zoals een natte koeltoren) betrokken bij de verspreiding van *Legionella* afkomstig van een AWZI. Alleen bij een uitbraak in Zweden werd ook rechtstreekse verspreiding vanaf een AWZI vermoed (persoonlijke communicatie).

Ook zonder de AWZI's van Boxtel en Son blijft de associatie tussen AWZI's en het optreden van legionellose bij omwonenden significant. Dit is een indicatie dat er ook bij andere AWZI's verspreiding van *Legionella* geweest kan zijn die tot ziekte heeft geleid in de periode 2013 t/m

2018. Uit deze analyse valt echter niet af te leiden welke AWZI's dit zijn geweest. Hiervoor is een ander type analyse nodig per clusterlocatie, zoals gedaan is met het GIS-bronopsporingsmodel voor Boxtel (Loenenbach et al., 2018) en Son (niet gepubliceerde data RIVM). Het onderhavige onderzoek kan ook niet aangeven welk aandeel van de legionellosepatiënten in 2013 t/m 2018 werd besmet door AWZI's. Ook valt uit deze analyse niet af te leiden of de associatie met legionellose ruimtelijke clusters of sporadische (losstaande) ziektegevallen betreft. Daarnaast is het mogelijk dat andere bronnen dan AWZI's die ook *Legionella* kunnen verspreiden voor verstoring zorgen in de analyse. Voorbeelden hiervan zijn natte koeltorens, die ook vaak op industriegebieden aanwezig zijn en bewezen zijn als een veel voorkomend type bron van legionellose-uitbraken (Walser et al., 2014). Daarnaast zijn er ook nog andere voorbeelden van mogelijke bronnen zoals composteerbedrijven (van Heijnsbergen et al., 2015). Ook de rol van besmetting van het oppervlaktewater door effluent is niet apart in de analyse meegenomen. Verder is het mogelijk dat er AWZI's ontbreken in het overzicht van AWZI's dat gebruikt is voor deze analyse.

De patiënten en controles in de analyse zijn gematcht op leeftijdsgroep en geslacht. Het was echter niet mogelijk om te matchen op rookgedrag, terwijl roken een risicofactor is voor legionellose (Den Boer et al., 2006). Informatie over roken was wel beschikbaar voor de patiënten maar niet voor de controles. Het is mogelijk dat dit een verstoring geeft van de gevonden associatie. Roken komt vaker voor bij mensen met een lagere sociaal economische status (SES). Het is mogelijk dat SES van invloed is op de woonafstand tot een AWZI. Het is bijvoorbeeld mogelijk dat mensen met een lagere SES dichter bij een industrieterrein wonen waar de industriële waterzuiveringen staan of wellicht wonen mensen met hogere SES vaker buiten de bebouwde kom waar vaker rioolwaterzuiveringen staan. Om toch voor deze mogelijke verstoring te corrigeren, werd voor de controles informatie over roken meegenomen op buurniveau, in de berekening van de gecorrigeerde *odds*-ratio (RIVM, 2019; van de Kasstele et al., 2017). Hiermee zijn verschillen in roken en SES gedeeltelijk gecorrigeerd. Een beperking van deze wijze van correctie is dat de data op buurniveau niet altijd overeen komen met individuele data. Naast de correctie voor leeftijd, geslacht en roken, factoren die deels samenhangen met gezondheid, is verder niet aanvullend gecorrigeerd voor verschillen in gezondheidsstatus (zoals chronische aandoeningen) tussen patiënten en controles. Aangezien voor de meeste patiënten een volledige postcode beschikbaar was, konden deze met een nauwkeurigheid van vierkanten van 100 meter op de kaart worden gezet. Het OPS-model rekent echter met een nauwkeurigheid van vierkanten van 500 meter. Hoewel dit een invloed kan hebben op de berekende blootstelling is het niet aannemelijk dat dit tot een systematische overschatting of een systematische onderschatting van het effect zal leiden.

#### 4.2

#### **Beschikbare data en aannames bij het gebruik van het OPS-LT model**

Het OPS-model is ontworpen voor het beschrijven van vaste deeltjes zoals fijn stof. De aerosolen die ontstaan bij de AWZI's bestaan echter voornamelijk uit water. De afstand van verspreiding van deze aerosolen



hangt af van een aantal factoren. Naast de luchtvochtigheid is gesuggereerd dat ook de osmolariteit van het AWZI water een rol kan spelen (National Academies of Sciences, 2019). Deze zouden effect kunnen hebben op de mate van verdamping, maar kwantitatieve gegevens zijn hierover niet bekend. Het is echter aannemelijk dat het OPS-model wel een goede maat is voor de verspreidingsrichting, en ook voor de specifieke weersomstandigheden die een belangrijke rol spelen in de verspreiding.

Daarnaast kunnen bij de verspreiding de legionellablaasjes die worden uitgescheiden door amoebes een rol spelen. Deze blaasjes zijn merendeels van inhaleerbare grootte en kunnen honderden legionellabacteriën per blaasje bevatten (Shaheen and Ashbolt, 2018). In dit stadium hebben de bacteriën bovendien een dikkere celwand. Mogelijk overleeft *Legionella* in deze vorm langer in de lucht doordat het blaasje en de dikkere celwand enige bescherming bieden tegen uitdroging en UV. Gezien de grootte van de blaasjes, is het aannemelijk dat de verspreiding van hiervan overeenkomt met andere vaste deeltjes zoals dit berekend wordt door het OPS-model.

In deze studie is gebruik gemaakt van het OPS-LT model. Hier is voor gekozen, omdat we naar een periode van zes jaar kijken. Er bestaat ook een kortetermijnversie van OPS, het OPS-ST model. OPS-ST maakt gebruik van meteorologische data per uur zodat een concentratie per uur kan worden berekend. Gebruik van OPS-ST kan mogelijk meer inzichten geven in de specifieke weersomstandigheden die een rol spelen bij de transmissie van *Legionella*, en is daarmee ook interessant voor vervolgonderzoek.

In deze studie werden verschillende scenario's met het OPS-model doorgerekend waarbij steeds een bepaalde groep AWZI's werd meegenomen. Bij deze opzet was echter alleen enkelvoudige regressie analyse mogelijk. Hierdoor was het niet mogelijk om het effect van verschillende kenmerken van AWZI's, zoals grootte en hoogte van beluchtingsbassins, temperatuur van het proceswater of type industrie, te toetsen.

Het gebruik van het OPS-LT model en de statische analyse is afhankelijk van de beschikbare data. Vanwege onvoldoende beschikbare informatie zijn in dit onderzoek aannames gedaan die van invloed zijn op een mogelijk verband tussen de berekende blootstelling aan aerosolen afkomstig van AWZI's en het optreden van legionellose. Het beter in kaart brengen van deze beschikbare gegevens kan ertoe bijdragen dat het model beter kan worden toegepast. Hieronder zullen we de beschikbaarheid van gegevens en enkele aannames bespreken.

- Blootstelling vindt plaats op het woonadres: In de analyse wordt alleen het woonadres van patiënten en controles gebruikt als locatie waarvoor de blootstelling wordt berekend. Hiermee wordt geen rekening gehouden met het feit dat blootstelling ergens anders kan plaatsvinden, zoals op een werkadres of onderweg. Dit geeft mogelijk een onderschatting van de gevonden associatie. De invloed van activiteiten buitenshuis is echter minder groot dan verwacht zou worden. In een studie waarbij het

beweegpatroon van patiënten met pneumonie in kaart werd gebracht, bleek dat de meeste tijd buitenshuis vooral rondom de eigen woning werden doorgebracht, terwijl de tijd buiten gespendeerd op andere locaties zeer beperkt was (Klous et al., 2018).

- Alle AWZI's uit de inventarisatie worden meegenomen voor de gehele periode 2013-2018: De AWZI inventarisatie beschrijft de huidige situatie (begin 2019) (Bartels et al., 2019). AWZI's die op het moment van inventariseren niet meer in bedrijf waren, staan niet in de gebruikte database. Hierdoor ontbreken een aantal AWZI's die mogelijk wel in gebruik waren tijdens de onderzoeksperiode. Daarnaast zijn enkele AWZI's pas in gebruik genomen tijdens de onderzoeksperiode van 2013 t/m 2018. De periode van gebruik is echter niet goed beschikbaar voor alle AWZI's. In het OPS-model zijn daarom alle AWZI's meegenomen alsof deze de gehele onderzoeksperiode in gebruik waren, wat niet altijd overeenkomt met de werkelijke situatie. Daarnaast zijn er mogelijk meer industriële AWZI's in Nederland aanwezig dan in de inventarisatie naar voren zijn gekomen, waardoor er potentiële bronnen missen in onze analyse. Dit betekent een mogelijke onderschatting van de blootstelling. Daarnaast kunnen AWZI's net over de grens ook potentieel leiden tot patiënten in Nederland en vice versa. Dit kan mogelijk tot een kleine verstoring leiden in de analyse.
- Alle AWZI's stoten evenveel *Legionella* uit: Voor het OPS-model is de aanname gedaan dat alle AWZI's *Legionella* uitstoten en ook even sterke bronnen van *Legionella* zijn. Echter, het is onbekend of AWZI's daadwerkelijk *Legionella* hebben uitgestoten gedurende de onderzoeksperiode van 2013 t/m 2018.
- Alleen de hoogte en diameter van het beluchtingsbassin zijn van invloed op de mate van verspreiding: In het OPS-model zijn de hoogte en diameter van het beluchtingsbassin meegenomen als relevante kenmerken van de bron voor de verspreiding van aerosolen. Echter de mate waarin een AWZI *Legionella* verspreidt zal ook afhangen van de aanwezigheid en concentratie van *Legionella* het afvalwater, en mogelijk ook de samenstelling en temperatuur van het afvalwater. Daarnaast zal het type beluchting ook een rol kunnen spelen bij de vorming van aerosolen (Korzeniewska, 2011; Michalkiewicz and Kruszelnicka, 2018; Sanchez-Monedero et al., 2008). Vanwege het gebrek aan kwantitatieve gegevens hierover was het niet mogelijk de genoemde processen mee te nemen in het model.
- AWZI's zijn een continue bron van aerosolen: Er is aangenomen dat AWZI's een continue bron van aerosolen zijn, wat past bij uitstoot door open beluchtingsbassins die continu in bedrijf zijn. Echter, er zijn ook andere processen denkbaar waarbij aerosolvorming kan optreden, zoals schoonmaakwerkzaamheden (zoals schoonspuiten) (Castor et al., 2005; Nguyen et al., 2006; Walser et al., 2014), slibafscheidingstechnieken (Szyłak-Szydłowski et al., 2016), het direct gebruik van effluent (bijvoorbeeld in schoonmaakwerkzaamheden, luchtwassers of een koeltoren), of gebruik van oppervlaktewater waar met *Legionella* besmet effluent is geloosd (bijvoorbeeld in koeltorens of irrigatie) (Maise et al., 2015). De mate van aerosolvorming bij de diverse

genoemde processen is onbekend. Daarom is het van belang dat er metingen worden gedaan bij AWZI's, in zowel afvalwater als lucht, om meer gegevens te verkrijgen over de mate van emissie van *Legionella*.

- Maatregelen om verspreiding van *Legionella* tegen te gaan worden niet meegenomen: In deze analyse is geen rekening gehouden met eventuele maatregelen om verspreiding van *Legionella* te voorkomen, zoals gesloten systemen dan wel afdekkingen. Hierdoor is de berekende concentratie mogelijk hoger dan de werkelijke concentratie. De beschikbare informatie over maatregelen was niet bruikbaar, omdat niet duidelijk was of deze maatregelen al geïmplementeerd waren tijdens de onderzoeksperiode, en hoe effectief de maatregelen zouden zijn (Lodder et al., 2019).
- Afsterving van *Legionella* in de lucht wordt niet meegenomen: De overleving van *Legionella* in lucht en de invloed van meteorologische variabelen (temperatuur en UV straling) op de overleving moet beter worden onderzocht (Prussin et al., 2017; Walser et al., 2014). Nu is aangenomen dat er geen afsterving van *Legionella* plaatsvindt tijdens de verspreiding in aerosolen.

Over het algemeen kan gesteld worden dat meer onderzoek naar de vorming en verspreiding van *Legionella* in aerosolen uit AWZI's noodzakelijk is om de risico's beter in te kunnen schatten en verspreiding beter te kunnen modelleren. Dit wordt onderschreven in de internationale literatuur (Caicedo et al., 2019; Prussin et al., 2017). De relatie tussen de concentratie bacteriën in afvalwater en de concentratie in de lucht is niet eenduidig (Bentham and Whiley, 2018; Crimi et al., 2006; Michalkiewicz and Kruszelnicka, 2018). Ook is de grootteverdeling en samenstelling, die van invloed is op de verspreidingsafstand van de gevormde aerosolen, nog onvoldoende onderzocht. Betere informatie hierover kan de luchtverspreidingsmodellering nauwkeuriger maken. De beschreven afhankelijkheid van weersvariabelen maakt het aannemelijk dat klimaatverandering een effect zal hebben op de verspreiding van *Legionella* naar de omgeving en de overleving in de lucht (Caicedo et al., 2019). Het is onbekend wat dit zou kunnen betekenen voor de verspreiding van aerosolen uit AWZI's in Nederland in de toekomst.

Met dit model en aanvullende analyses zouden mogelijk verdere vragen beantwoord kunnen worden, bijvoorbeeld:

- Wat is het verband tussen kenmerken van AWZI's en mogelijke verspreiding van *Legionella*? In dit onderzoek is geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende risicocategorieën van AWZI's zoals beschreven in Bartels et al. (2019). Dit omdat bij het merendeel van de categorieën (zeer aannemelijk, aannemelijk, mogelijk en 'niet in te delen') verspreiding van *Legionella* mogelijk zou zijn. Voor deze eerste analyse zijn daarom niet bij voorbaat AWZI's uitgesloten. In de huidige studie is conditionele logistische regressie uitgevoerd. Na verdere aanvulling van de kenmerken van de AWZI's kan in vervolgonderzoek mogelijk meer inzicht verkregen worden in de specifieke kenmerken van AWZI's die een hoger risico op legionellose in de omgeving geven. De uitkomsten van een dergelijke analyse kunnen daarna via het OPS-model aanvullend onderzocht worden.

- Wat is het verband tussen verspreiding van aerosolen uit AWZI's en andere gezondheidsuitkomsten? Voor legionellose lijkt toepassing van het OPS-LT model geschikt en nuttig. Eerder werd het model succesvol toegepast in Nederland om een relatie te kunnen leggen tussen het optreden van Q-koorts en bepaalde veehouderijen (van Leuken et al., 2015). Andere risico's vanuit AWZI's worden gevormd door bijvoorbeeld uitstoot van H<sub>2</sub>S (Godoi et al., 2018) en endotoxinen van Gram-negatieve bacteriën (Thorn and Kerekes, 2001). Om mogelijke andere risico's vanuit AWZI's te onderzoeken is het relevant om de methodologie van luchtverspreidingsmodellering ook hiervoor toe te passen. Daarnaast kan onderzocht worden of er een associatie is tussen blootstelling aan aerosolen afkomstig van AWZI's en longontsteking in het algemeen. Het voordeel van deze analyse is dat het gevoeliger is, omdat veel legionellalongontsteking niet als dusdanig gediagnosticeerd wordt. Daarnaast is niet uitgesloten dat ook andere vormen van longontsteking kunnen samenhangen met blootstelling aan aerosolen van AWZI's. Ook voor andere luchtoverdraagbare infectieziekten zou het model kunnen bijdragen aan inzicht in mogelijke bronnen in de leefomgeving.

## 5 Conclusie en aanbevelingen

Bij bronopsporing bij legionellose-uitbraken in Boxtel en Son werden AWZI's bevestigd als bron voor verspreiding van legionellabacteriën via de lucht. Toepassing van het luchtverspreidingsmodel OPS gaf een vergelijkbare conclusie. Hiermee werd aangetoond dat het luchtverspreidingsmodel bruikbaar is voor het modelleren van legionellaverspreiding vanuit AWZI's. Toepassing van het luchtverspreidingsmodel op legionellosepatiënten uit heel Nederland in de periode 2013-2018 toonde aan dat deze patiënten meer waren blootgesteld aan aerosolen afkomstig van AWZI's dan personen uit een controlegroep. Dit is een indicatie dat ook vanuit andere AWZI's dan die in Boxtel en Son verspreiding van *Legionella* geweest kan zijn die tot ziekte heeft geleid in de periode 2013-2018. Uit deze analyse is echter niet af te leiden welke AWZI's dit zijn geweest. Ook is niet aan te geven welke kenmerken van AWZI's een hoger risico geven op legionellose in de omgeving. Daarom kunnen er op basis van dit onderzoek geen concrete aanbevelingen worden gedaan met betrekking tot eventuele maatregelen om groei en verspreiding van *Legionella* vanuit AWZI's te voorkomen.

Door middel van dit model en aanvullende analyses kan meer inzicht verkregen worden over de kenmerken van AWZI's die een hoger risico geven op legionellose voor omwonenden. Ook kan de relatie tussen verspreiding van aerosolen en andere gezondheidsuitkomsten op deze manier verder worden onderzocht. Wat nodig is voor aanvullende analyses, zijn meer gegevens over 1) de AWZI's waarvoor de inventarisatie zo compleet en actueel mogelijk gemaakt moet worden, inclusief getroffen maatregelen, 2) aantallen AWZI's waar *Legionella* is aangetroffen in het proceswater, 3) de vorming en verspreiding van *Legionella*-bevattende aerosolen bij AWZI's, 4) de overleving van *Legionella* in de lucht bij verschillende weersomstandigheden, en 5) mogelijke andere bronnen, zoals koeltorens en verspreiding van effluent van AWZI's via oppervlaktewater.



## 6 Dankwoord

Wij willen graag Marina Sterk en Ferd Sauter (RIVM) bedanken voor hulp bij het gebruiken van het OPS-model. Verder willen we de GGD'en bedanken voor het rapporteren van de gegevens van het bronnenonderzoek van de patiënten. Daarnaast willen we de omgevingsdiensten bedanken voor het verzamelen en delen van aanvullende informatie van AWZI's. Ook willen we Jappe Beekman, Hendriek Boshuizen, Alvin Bartels en Wim van der Hoek (RIVM) bedanken voor het kritisch doorlezen van het rapport.





## 7 Literatuur

- Bacharach, M., 1965. Estimating Nonnegative Matrices from Marginal Data. *International Economic Review* 6, 294-310.
- Bartels, A.A., Schalk, J.A.C., Melse, R.W. 2013. Kunnen luchtwassers legionella verspreiden naar de omgeving? (RIVM).
- Bartels, A.A., van Leerdam, R.C., Lodder, W.J., Vermeulen, L.C., van den Berg, H.H.J.L. 2019. Inventarisatie van legionellarisico's bij afvalwaterzuiveringsinstallaties (RIVM).
- Bentham, R., Whiley, H., 2018. Quantitative Microbial Risk Assessment and Opportunist Waterborne Infections(-)Are There Too Many Gaps to Fill? *International journal of environmental research and public health* 15.
- Blatny, J.M., Reif, B.A., Skogan, G., Andreassen, O., Hoiby, E.A., Ask, E., Waagen, V., Aanonsen, D., Aaberge, I.S., Caugant, D.A., 2008. Tracking airborne Legionella and Legionella pneumophila at a biological treatment plant. *Environ Sci Technol* 42, 7360-7367.
- Bollin, G.E., Plouffe, J.F., Para, M.F., Hackman, B., 1985. Aerosols containing Legionella pneumophila generated by shower heads and hot-water faucets. *Applied and environmental microbiology* 50, 1128-1131.
- Caicedo, C., Beutel, S., Scheper, T., Rosenwinkel, K.H., Nogueira, R., 2016. Occurrence of Legionella in wastewater treatment plants linked to wastewater characteristics. *Environmental science and pollution research international* 23, 16873-16881.
- Caicedo, C., Rosenwinkel, K.H., Exner, M., Verstraete, W., Suchenwirth, R., Hartemann, P., Nogueira, R., 2019. Legionella occurrence in municipal and industrial wastewater treatment plants and risks of reclaimed wastewater reuse: Review. *Water Res* 149, 21-34.
- Castor, M.L., Wagstrom, E.A., Danila, R.N., Smith, K.E., Naimi, T.S., Besser, J.M., Peacock, K.A., Juni, B.A., Hunt, J.M., Bartkus, J.M., Kirkhorn, S.R., Lynfield, R., 2005. An outbreak of Pontiac fever with respiratory distress among workers performing high-pressure cleaning at a sugar-beet processing plant. *J Infect Dis* 191, 1530-1537.
- CBS 2016. Kaart van 100 meter bij 100 meter met statistieken. <https://www.cbs.nl/nl-nl/dossier/nederland-regionaal/geografische-data/kaart-van-100-meter-bij-100-meter-met-statistieken>
- Cirillo, J.D., Cirillo, S.L.G., Yan, L., Bermudez, L.E., Falkow, S., Tompkins, L.S., 1999. Intracellular growth in Acanthamoeba castellanii affects monocyte entry mechanisms and enhances virulence of Legionella pneumophila. *Infection and Immunity* 67, 4427-4434.
- Commissie, E. 2013. Besluit Nr. 1082/2013/EU van het Europees parlement en de raad, van 22 oktober 2013 over ernstige grensoverschrijdende bedreigingen van de gezondheid en houdende intrekking van Beschikking nr. 2119/98/EG. In 1082/2013/EU, raad, E.p.e.d., ed.

- Crimi, P., Macrina, G., Grieco, A., Tinteri, C., Copello, L., Reborà, D., Galli, A., Rizzetto, R., 2006. Correlation Between Legionella Contamination in Water and Surrounding Air. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 27, 771-773.
- Den Boer, J.W., Nijhof, J., Friesema, I., 2006. Risk factors for sporadic community-acquired Legionnaires' disease. A 3-year national case-control study. *Public Health* 120, 566-571.
- Den Boer, J.W., Yzerman, E.P.F., Schellekens, J., Lettinga, K.D., Boshuizen, H.C., Van Steenberghe, J.E., Bosman, A., Van den Hof, S., Van Vliet, H.A., Peeters, M.F., Van Ketel, R.J., Speelman, P., Kool, J.L., Conyn-Van Spaendonck, M.A.E., 2002. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerging infectious diseases* 8, 37-43.
- Dijkstra, F., van der Hoek, W., Wijers, N., Schimmer, B., Rietveld, A., Wijkman, C.J., Vellema, P., Schneeberger, P.M., 2012. 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 & Medical Microbiology* 64, 3-12.
- Euser, S., Brandsema, P., Ruijs, H., Den Boer, J.W., 2014. Resultaten van de Bronopsporings Eenheid Legionella-pneumonie 2011-2012. *Infectieziekten Bulletin* 4.
- Fisman, D.N., Lim, S., Wellenius, G.A., Johnson, C., Britz, P., Gaskins, M., Maher, J., Mittleman, M.A., Victor Spain, C., Haas, C.N., Newbern, C., 2005. It's Not the Heat, It's the Humidity: Wet Weather Increases Legionellosis Risk in the Greater Philadelphia Metropolitan Area. *The Journal of Infectious Diseases* 192, 2066-2073.
- Gangamma, S., Patil, R.S., Mukherji, S., 2011. Characterization and Proinflammatory Response of Airborne Biological Particles from Wastewater Treatment Plants. *Environmental Science & Technology* 45, 3282-3287.
- Garcia-Vidal, C., Labori, M., Viasus, D., Simonetti, A., Garcia-Somoza, D., Dorca, J., Gudiol, F., Carratalà, J., 2013. Rainfall is a risk factor for sporadic cases of Legionella pneumophila pneumonia. *PLoS one* 8, e61036-e61036.
- Giusti, L., 2009. A review of waste management practices and their impact on human health. *Waste Management* 29, 2227-2239.
- Godoi, A.F.L., Grasel, A.M., Polezer, G., Brown, A., Potgieter-Vermaak, S., Scremim, D.C., Yamamoto, C.I., Godoi, R.H.M., 2018. Human exposure to hydrogen sulphide concentrations near wastewater treatment plants. *Sci Total Environ* 610-611, 583-590.
- Hagenaars, T., Hoeksma, P., de Roda Husman, A.M., Swart, A., Wouters, I., 2017. Veehouderij en Gezondheid Omwonenden (aanvullende studies) : Analyse van gezondheidseffecten, risicofactoren en uitstoot van bio-aerosolen. *Livestock Farming and the Health of Local Residents (supplementary studies) : Analysis of health effects, risk factors and emissions of bioaerosols.*
- Han, Y., Yang, K., Yang, T., Zhang, M., Li, L., 2019. Bioaerosols emission and exposure risk of a wastewater treatment plant with A(2)O treatment process. *Ecotoxicol Environ Saf* 169, 161-168.

- Hung, H.F., Kuo, Y.M., Chien, C.C., Chen, C.C., 2010. Use of floating balls for reducing bacterial aerosol emissions from aeration in wastewater treatment processes. *Journal of hazardous materials* 175, 866-871.
- Jahne, M.A., Rogers, S.W., Holsen, T.M., Grimberg, S.J., Ramler, I.P., 2015. Emission and Dispersion of Bioaerosols from Dairy Manure Application Sites: Human Health Risk Assessment. *Environmental Science & Technology* 49, 9842-9849.
- Karagiannis, I., Brandsema, P., van der Sande, M., 2009. Warm, wet weather associated with increased Legionnaires' disease incidence in The Netherlands. *Epidemiology and infection* 137, 181-187.
- Karra, S., Katsivela, E., 2007. Microorganisms in bioaerosol emissions from wastewater treatment plants during summer at a Mediterranean site. *Water Res* 41, 1355-1365.
- Klous, G., Smit, L.A.M., Freidl, G.S., Borlée, F., van der Hoek, W., Ijzermans, C.J., Kretzschmar, M.E.E., Heederik, D.J.J., Coutinho, R.A., Huss, A., 2018. Pneumonia risk of people living close to goat and poultry farms – Taking GPS derived mobility patterns into account. *Environment International* 115, 150-160.
- Korzeniewska, E., 2011. Emission of bacteria and fungi in the air from wastewater treatment plants - a review. *Front Biosci (Schol Ed)* 3, 393-407.
- Korzeniewska, E., Filipkowska, Z., Gotkowska-Płachta, A., Janczukowicz, W., Dixon, B., Czułowska, M., 2009. Determination of emitted airborne microorganisms from a BIO-PAK wastewater treatment plant. *Water Research* 43, 2841-2851.
- Laitinen, S., Kangas, J., Kotimaa, M., Liesivuori, J., Martikainen, P.J., Nevalainen, A., Sarantila, R., Husman, K., 1994. Workers' Exposure to Airborne Bacteria and Endotoxins at Industrial Wastewater Treatment Plants. *American Industrial Hygiene Association Journal* 55, 1055-1060.
- Lettinga, K.D., Verbon, A., Nieuwkerk, P.T., Jonkers, R.E., Gersons, B.P.R., Prins, J.M., Speelman, P., 2002. Health-Related Quality of Life and Posttraumatic Stress Disorder among Survivors of an Outbreak of Legionnaires Disease. *Clinical Infectious Diseases* 35, 11-17.
- Li, L., Gao, M., Liu, J., 2011. Distribution characterization of microbial aerosols emitted from a wastewater treatment plant using the Orbal oxidation ditch process. *Process Biochemistry* 46, 910-915.
- Lodder, W.J., Van den Berg, H.H.J.L., Van Leerdam, R.C., De Roda Husman, A.M. 2019. Potentiële maatregelen tegen verspreiding van Legionella uit afvalwaterzuiveringsinstallaties (RIVM).
- Loenenbach, A.D., Beulens, C., Euser, S.M., van Leuken, J.P.G., Bom, B., van der Hoek, W., Husman, A.M.R., Ruijs, W.L.M., Bartels, A.A., Rietveld, A., den Boer, J.W., Brandsema, P.S., 2018. Two Community Clusters of Legionnaires' Disease Directly Linked to a Biologic Wastewater Treatment Plant, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 24, 1914-1918.
- Maisa, A., Brockmann, A., Renken, F., Luck, C., Pleischl, S., Exner, M., Daniels-Haardt, I., Jurke, A., 2015. Epidemiological investigation and case-control study: a Legionnaires' disease outbreak associated with cooling towers in Warstein, Germany, August-September 2013. *Euro Surveill* 20.

- Medema, G.J., Wullings, B., Roeleveld, P., Van der Kooij, D., 2004. Risk assessment of Legionella and enteric pathogens in sewage treatment works. *Water Science & Technology Water Supply* 4, 125-132.
- Michalkiewicz, M., Kruszelnicka, I., 2018. The Variability of the Concentration of Bioaerosols Above the Chambers of Biological Wastewater Treatment. *ECOL CHEM ENG S.* 25, 267-278.
- Mirzaee, S.A., Nikaeen, M., Hajizadeh, Y., Nabavi, B.F., Hassanzadeh, A., 2015. Detection of Legionella spp. by a nested-PCR assay in air samples of a wastewater treatment plant and downwind distances in Isfahan. *Adv Biomed Res* 4, 48.
- Muraca, P., Stout, J.E., Yu, V.L., 1987. Comparative assessment of chlorine, heat, ozone, and UV light for killing Legionella pneumophila within a model plumbing system. *Applied and Environmental Microbiology* 53, 447-453.
- National Academies of Sciences, E., and Medicine, 2019. Management of Legionella in Water Systems. The National Academies Press, Washington, DC.
- Nederlandse Zorgautoriteit 2018. Top\_100\_diagnoses\_per\_jaar. <http://opendisdata.nl/download/diagnose/csv/pat/100/>
- Nguyen, T.M., Ilef, D., Jarraud, S., Rouil, L., Campese, C., Che, D., Haeghebaert, S., Ganiayre, F., Marcel, F., Etienne, J., Desenclos, J.C., 2006. A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers--how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis* 193, 102-111.
- Niazi, S., Hassanvand, M.S., Mahvi, A.H., Nabizadeh, R., Alimohammadi, M., Nabavi, S., Faridi, S., Dehghani, A., Hoseini, M., Moradi-Joo, M., Mokamel, A., Kashani, H., Yarali, N., Yunesian, M., 2015. Assessment of bioaerosol contamination (bacteria and fungi) in the largest urban wastewater treatment plant in the Middle East. *Environmental Science and Pollution Research* 22, 16014-16021.
- Pascual, L., Perez-Luz, S., Amo, A., Moreno, C., Apraiz, D., Catalan, V., 2001. Detection of Legionella pneumophila in bioaerosols by polymerase chain reaction. *Can J Microbiol* 47, 341-347.
- Pósfai, M., Li, J., Anderson, J.R., Buseck, P.R., 2003. Aerosol bacteria over the Southern Ocean during ACE-1. *Atmospheric Research* 66, 231-240.
- Prussin, A.J., 2nd, Schwake, D.O., Marr, L.C., 2017. Ten Questions Concerning the Aerosolization and Transmission of Legionella in the Built Environment. *Build Environ* 123, 684-695.
- Reukers, D.F.M., van Asten, L., Brandsema, P.S., Dijkstra, F., Donker, G.A., van Gageldonk-Lafeber, A.B., Hooiveld, M., de Lange, M.M.A., Marbus, S., Teirlinck, A.C., Meijer, A., van der Hoek, W. 2018. Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections: Winter 2017/2018 = Surveillance van griep en andere luchtweginfecties: winter 2017/2018. In RIVM rapport.
- Reukers, D.F.M., van Asten, L., Brandsema, P.S., Dijkstra, F., Donker, G.A., van Gageldonk-Lafeber, A.B., Hooiveld, M., de Lange, M.M.A., Marbus, S., Teirlinck, A.C., Meijer, A., van der Hoek, W. 2019. Annual report Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2018/2019. In RIVM rapport (RIVM).

- RIVM 2019. Gezondheid per wijk en buurt 2016.  
<https://statline.rivm.nl/#/RIVM/nl/dataset/50052NED/table>
- Roll, B., Fujioka, R.S., 1995. Detection of Legionella bacteria in sewage by polymerase chain reaction and standard culture method. *Water Science & Technology* 31, 409-416.
- Russo, A., Gouveia, C.M., Soares, P.M.M., Cardoso, R.M., Mendes, M.T., Trigo, R.M., 2018. The unprecedented 2014 Legionnaires' disease outbreak in Portugal: atmospheric driving mechanisms. *International Journal of Biometeorology* 62, 1167-1179.
- Sanchez-Monedero, M.A., Aguilar, M.I., Fenoll, R., Roig, A., 2008. Effect of the aeration system on the levels of airborne microorganisms generated at wastewater treatment plants. *Water Res* 42, 3739-3744.
- Sauter, F., van Zanten, M., van der Swaluw, E., Aben, J., de Leeuw, F., van Jaarsveld, H. 2018. The OPS-model, Description of OPS 4.5.2 (RIVM).
- Schalk, J.A., Lodder, W.J., Brandsema, P., Notermans, D.W., de Roda Husman, A.M. 2009. Klinische diagnostiek van legionellapneumonie in Nederland (RIVM).
- Shaheen, M., Ashbolt, N.J., 2018. Free-Living Amoebae Supporting Intracellular Growth May Produce Vesicle-Bound Respirable Doses of Legionella Within Drinking Water Systems. *Exposure and Health* 10, 201-209.
- Szyłak-Szydłowski, M., Kulig, A., Miaskiewicz-Pełska, E., 2016. Seasonal changes in the concentrations of airborne bacteria emitted from a large wastewater treatment plant. *International Biodeterioration & Biodegradation* 115, 11-16.
- Thorn, J., Kerekes, E., 2001. Health effects among employees in sewage treatment plants: A literature survey. *40*, 170-179.
- Tong, Y., Lighthart, B., 1997. Solar radiation has a lethal effect on natural populations of culturable outdoor atmospheric bacteria. *Atmospheric Environment* 31, 897-900.
- Uhrbrand, K., Schultz, A.C., Koivisto, A.J., Nielsen, U., Madsen, A.M., 2017. Assessment of airborne bacteria and noroviruses in air emission from a new highly-advanced hospital wastewater treatment plant. *Water Research* 112, 110-119.
- van de Kasstele, J., Zwakhals, L., Breugelmans, O., Ameling, C., van den Brink, C., 2017. Estimating the prevalence of 26 health-related indicators at neighbourhood level in the Netherlands using structured additive regression. *International journal of health geographics* 16, 23-23.
- van Heijnsbergen, E., Schalk, J.A., Euser, S.M., Brandsema, P.S., den Boer, J.W., de Roda Husman, A.M., 2015. Confirmed and Potential Sources of Legionella Reviewed. *Environ Sci Technol* 49, 4797-4815.
- van Leuken, J.P., Havelaar, A.H., van der Hoek, W., Ladbury, G.A., Hackert, V.H., Swart, A.N., 2013. A model for the early identification of sources of airborne pathogens in an outdoor environment. *PLoS one* 8, e80412.
- van Leuken, J.P.G., van de Kasstele, J., Sauter, F.J., van der Hoek, W., Heederik, D., Havelaar, A.H., Swart, A.N., 2015. Improved correlation of human Q fever incidence to modelled C. burnetii concentrations by means of an atmospheric dispersion model. *International Journal of Health Geographics* 14, 14.

- Van Loenhout, J.A.F., Hautvast, J.L.A., Akkermans, R.P., Donders, N.C.G.M., Vercoulen, J.H., Paget, W.J., van der Velden, K., 2015. Work participation in Q-fever patients and patients with Legionnaires' disease: A 12-month cohort study. *Scandinavian Journal of Public Health* 43, 294-301.
- van Loenhout, J.A.F., van Tiel, H.H.M.M., van den Heuvel, J., Vercoulen, J.H., Bor, H., van der Velden, K., Paget, W.J., Hautvast, J.L.A., 2014. Serious long-term health consequences of Q-fever and Legionnaires' disease. *Journal of Infection* 68, 527-533.
- Verheij, T.J.M., Hopstaken, R.M., Prins, J.M., Salomé, P.L., Bindels, P.J., Ponsioen, B.P., Sachs, A.P.E., Thiadens, H.A., Verlee, E., 2011. NHG-Standaard Acut hoesten (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 54, 68-92.
- Villanueva, D., Schepanski, K., 2019. Investigation of atmospheric conditions fostering the spreading of legionnaires' disease in outbreaks related to cooling towers. *International Journal of Biometeorology* 63, 1347-1356.
- Volksgesondheidszorg.info 2019. Nieuwe gevallen longontsteking in huisartsenpraktijk (RIVM).  
<https://www.volksgesondheidszorg.info/onderwerp/infecties-van-de-onderste-luchtwegen/cijfers-context/huidige-situatie#!node-nieuwe-gevallen-longontsteking-huisartsenpraktijk>
- von Baum, H., Ewig, S., Marre, R., Suttorp, N., Gonschior, S., Welte, T., Lück, C., Group, C.N.f.C.A.P.S., 2008. Community-Acquired Legionella Pneumonia: New Insights from the German Competence Network for Community Acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 46, 1356-1364.
- Walser, S.M., Gerstner, D.G., Brenner, B., Holler, C., Liebl, B., Herr, C.E., 2014. Assessing the environmental health relevance of cooling towers--a systematic review of legionellosis outbreaks. *International journal of hygiene and environmental health* 217, 145-154.
- Wang, Y., Li, L., Han, Y., Liu, J., Yang, K., 2018. Intestinal bacteria in bioaerosols and factors affecting their survival in two oxidation ditch process municipal wastewater treatment plants located in different regions. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 154, 162-170.
- Wereldgezondheidsorganisatie 2005. International health regulations, 3rd edition, WHO, ed.
- Yang, K., Li, L., Wang, Y., Xue, S., Han, Y., Liu, J., 2019. Airborne bacteria in a wastewater treatment plant: Emission characterization, source analysis and health risk assessment. *Water Research* 149, 596-606.
- Zhai, Y., Li, X., Wang, T., Wang, B., Li, C., Zeng, G., 2018. A review on airborne microorganisms in particulate matters: Composition, characteristics and influence factors. *Environment International* 113, 74-90.

## Appendix 1. Data

### **Patiëntgegevens**

Voor de patiëntgegevens is gebruik gemaakt van de legionellose-meldingen uit Osiris; dit is het meldsysteem waarmee de GGD meldingsplichtige ziekten aan het RIVM rapporteert. Naast gegevens van de patiënt, wordt door de GGD ook informatie uit de bronopsporing rond deze patiënt toegevoegd aan de melding.

### **Attack rate analyse**

Alle legionellosepatiënten woonachtig in een straal van 10 km rondom de besmette AWZI in Son die ziek waren geworden in de periode van januari 2013 tot met maart 2018 werden geselecteerd. De cirkels rondom de AWZI werden berekend met ArcGIS. Alleen patiënten met 'Community Acquired' legionellose (d.w.z. in Nederland opgelopen en geen aannemelijke besmetting op reis, in ziekenhuis of zorginstelling) werden meegenomen. De algemene bevolking in de straal van 10 km rondom de AWZI (CBS, 2016) werd gebruikt als blootgestelde populatie.

De analyse omvatte alleen de volledige (zes-positie) postcode van het woonadres van de patiënten en de populatie. Mensen die het gebied bezochten of die werkzaam waren in dit gebied werden niet meegerekend. De uitkomst werd vergeleken met de landelijke cumulatieve incidentie (aantal ziektegevallen per 100.000 inwoners) van Community Acquired legionellose in de periode 2013 tot april 2018. De vergelijking met de landelijke cijfers, beschrijft het aantal te verwachte patiënten in de regio in de periode 2013 tot april 2018, als er geen uitbraak was geweest.

### **Patiëntselectie voor patiënt-controle onderzoek**

In totaal waren er 2674 legionellosemeldingen in Osiris met eerste ziektedag in de periode van 2013 t/m 2018 die voldeden aan de EU-casusdefinitie voor een legionellalongontsteking. Aangezien de analyse is gedaan op de postcode waar de patiënt woont, is vervolgens een selectie gemaakt van de patiënten die tijdens de incubatieperiode in hun eigen woning overnachtten, en waarbij geen waarschijnlijke bron van besmetting was aangetoond. De volgende patiënten zijn daarom uitgesloten:

- Patiënten met een reishistorie tijdens de incubatieperiode van 2 tot 10 dagen voor de eerste ziektedag (reis in Nederland of buitenland) (n=998).
- Patiënten die de infectie mogelijk of waarschijnlijk in het ziekenhuis hadden opgelopen (n=22).
- Patiënten waarbij onvoldoende informatie over bronopsporing beschikbaar was (setting onbekend) (n=10). Dit kan bijvoorbeeld voorkomen als de patiënt niet in staat is om vragen van de GGD te beantwoorden, en het eveneens niet mogelijk is om de informatie via familie te verzamelen.
- Patiënten waarbij het brononderzoek een bevestigde of waarschijnlijk besmettingsbron aantoonde anders dan een AWZI. (n=39). Dit betrof 20 patiënten met een genotypische match,

waarvan 7 al uitgesloten waren vanwege de reishistorie of omdat de infectie mogelijk in het ziekenhuis was opgelopen. Bij 19 patiënten ging het om een cluster bij een sauna, hotel, zorginstelling, of bubbelbad.

- Patiënten waarbij geen postcode beschikbaar was (n=8).

Een onverklaarde lokale toename van patiënten in een bepaald gebied (geografisch cluster) werd wel meegenomen in de analyse. Clusters bij tuincentra en wasstraten waar geen bron werd bevestigd zijn beschouwd als mogelijke geografische clusters. Ook clusters bij zorgwoningen zijn meegenomen in de analyse als de uitkomst van bemonstering niet aannemelijk maakte dat het leidingwatersysteem van de zorgwoningen de bron was.

Uiteindelijk bleven na deze selectie in totaal 1604 patiënten over die in de analyse werden meegenomen. Het aantal patiënten per jaar en de kenmerken zijn beschreven in tabel A1.

*Tabel A1: Het aantal legionellosemeldingen en het aantal patiënten meegenomen in de analyse na exclusie in de periode van 2013 t/m 2018.*

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totaal
Aantal meldingen *	308	348	419	454	561	584	2674
Exclusie	148	157	173	156	213	223	1070
Aantal patiënten in analyse	160	191	246	298	348	361	1604
% < 45 jaar	6,9%	6,8%	9,3%	8,7%	7,2%	5,0%	7,2%
% 45-64 jaar	41,9%	45,5%	47,6%	43,0%	42,5%	42,7%	43,7%
% ≥ 65 jaar	51,3%	47,6%	43,1%	48,3%	50,3%	52,4%	49,1%
% Man	68,8%	76,4%	69,5%	73,2%	70,4%	73,1%	71,9%
% complete postcode**	11%	79%	91%	94%	91%	95%	83%

\* meldingen die voldoen aan de EU-cases definitie.

\*\* Aandeel patiënten waarbij de complete postcode beschikbaar was voor analyse. Bij de overige patiënten was alleen de 4-cijferige postcode beschikbaar.

### Controlegroep

De controlegroep bestaat uit een steekproef uit de Nederlandse bevolking, situatie 1 januari 2016. Voor deze steekproef is gebruik gemaakt van de kaart opgesplitst in vierkanten van 100 meter bij 100 meter met statistieken van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) (CBS, 2016). Daarmee is de nauwkeurigheid van de locatie van de controles vergelijkbaar met die van de patiënten.

Voor ieder vierkant is gegeven hoeveel inwoners er zijn, afgerond op vijftallen. Ook is gegeven hoeveel inwoners er zijn in vijf leeftijdscategorieën (0 t/m 14, 15 t/m 44, 45 t/m 64 en 65+ jaar) en per geslacht (mannen, vrouwen). Door middel van een techniek genaamd "iterative proportional fitting" (Bacharach, 1965) is voor ieder vierkant een schatting gemaakt van het aantal inwoners van iedere leeftijdscategorie- en geslachtscombinatie.

Gegeven de eerste ziektedag, leeftijdscategorie en geslacht van iedere patiënt, zijn personen getrokken uit 10 willekeurige vierkanten waarbij de kans dat een vierkant getrokken wordt evenredig is met het aantal inwoners van de betreffende leeftijdscategorie en geslacht in dat



vierkant. Zo zijn de 10 controles afgestemd op de eerste ziektedag, leeftijdscategorie en geslacht van een patiënt.

### **Koppelen geolocatie aan de data**

De patiënten zijn geplaatst op basis van de postcode van het woonadres. In de meeste gevallen (83%) is de volledige postcode bekend, bij de overige 17% van de patiënten is alleen de 4-cijferige-postcode beschikbaar. Overige locaties waar de patiënten zijn geweest en dus besmet kunnen zijn geraakt, zoals op werk of in vrije tijd, zijn niet gebruikt voor de analyse. Voor veel patiënten is deze informatie niet beschikbaar.

Om de correctie toe te kunnen passen voor rookgedrag, zou idealiter bekend zijn welke patiënten én welke controles roken. Dergelijke informatie is echter alleen beschikbaar voor de patiënten. Er is echter wel informatie beschikbaar over het percentage rokers op buurtniveau in 2016 (RIVM, 2019; van de Kasstele et al., 2017). Dit percentage is gekoppeld aan iedere patiënt en controle aan de hand van hun geolocatie.

De AWZI's zijn geplaatst op basis van het volledige adres aan de hand van de Basisregistratie Adressen en Gebouwen (BAG, Kadaster). Dit is echter meestal gerelateerd aan de hoofdingang van het terrein; de exacte locatie van de beluchtingsprocessen van de AWZI's kunnen tientallen meters verwijderd zijn van de gekozen locatie.

## Appendix 2. Achtergrond en gebruik luchtverspreidingsmodellering

Om te bepalen welke aannames gemaakt moesten worden in de modellering werd eerst bekeken welke informatie beschikbaar is over de vorming van aerosolen bij waterzuiveringen, en welke grootte van aerosolen relevant zijn voor de verspreiding en transmissie van legionellabacteriën. Ook wordt in deze appendix het gebruik van het luchtverspreidingsmodel OPS beschreven, inclusief de gebruikte aannames.

### **Achtergrondinformatie over de vorming en verspreiding van aerosolen**

Aerosolen kunnen op verschillende manieren ontstaan bij de AWZI, namelijk door de zuiveringsprocessen, door het directe gebruik van effluent (in bijv. schoonmaakwerkzaamheden) of door het gebruik van oppervlaktewater waarop met *Legionella* besmet effluent is geloosd. Het is onduidelijk hoeveel van de legionellabacteriën vanuit het afvalwater in de lucht terecht komen. Dit blijkt van veel factoren afhankelijk te zijn.

Medema et al. (2004) hebben metingen gedaan in zowel afvalwater als lucht, om de geaerosoliseerde fractie te berekenen, en kwamen op waarden tussen  $10^{-10}$  en  $10^{-5}$  voor *Legionella*. Hierbij zijn verschillende processtappen in waterzuiveringen onderzocht. In een recenter vergelijkbaar onderzoek werd een emissieratiopercentage van  $10^{-9}$  voor mesofiele bacteriën uit waterzuiveringen gevonden (Michalkiewicz and Kruszelnicka, 2018). Dit percentage wordt gedefinieerd als de concentratie in  $1 \text{ m}^3$  lucht gedeeld door de concentratie in  $1 \text{ m}^3$  water maal 100%. Verschillende studies vonden echter geen correlatie tussen concentraties gemeten in water en in lucht. Ook bleek dat pieken van hoge concentraties in water en lucht niet samenvielen (Bentham and Whiley, 2018; Crimi et al., 2006; Michalkiewicz and Kruszelnicka, 2018).

De grootte van aerosolen is bepalend voor zowel de mate van verspreiding naar de omgeving alsook de mogelijkheid tot inhalatie en opvolgende infectie (Caicedo et al., 2016). De legionellabacterie is langwerpig en ongeveer  $2 \text{ }\mu\text{m}$  bij  $0,3 - 0,9 \text{ }\mu\text{m}$  groot. Aerosolen kleiner dan  $3 \text{ }\mu\text{m}$  kunnen de longen gemakkelijk bereiken, waar ze bepaalde witte bloedcellen kunnen infecteren en zo tot een legionella-longontsteking kunnen leiden. Deeltjes groter dan  $8 \text{ }\mu\text{m}$  slaan neer in de neus of bovenste luchtwegen (Han et al., 2019). Het inademen van deze grotere aerosolen leidt waarschijnlijk niet tot legionellose. Michalkiewicz et al. (2018) noemen een grootte van maximaal  $5 \text{ }\mu\text{m}$  als limiet voor makkelijke penetratie in de longen.

Verschillende studies hebben metingen gedaan naar uitstoot van bacterie-bevattende aerosolen door (biologische) AWZI's. Hierbij werd echter niet specifiek naar *Legionella* gekeken. Bij deze studies vond men dat de bacteriën zich grotendeels (37 tot  $\sim 90\%$ ) in aerosolen van

inhaleerbare grootte bevinden (Han et al., 2019; Hung et al., 2010; Laitinen et al., 1994; Michalkiewicz and Kruszelnicka, 2018).

Er is ook onderzoek gedaan naar de grootteverdeling van legionella-bevattende aerosolen uit douches en kranen. Hierbij vond men 90% van de *Legionella pneumophila* in aerosolen tussen de 1 en 5 µm groot, dus in de inhaleerbare fractie, mogelijk leidend tot infectie en ziekte (Bollin et al., 1985).

#### *Verspreiding van Legionella in aerosolen*

Bacteriën in aerosolen kunnen zich ver verspreiden wanneer de weersomstandigheden dit toelaten. Door Pósfai et al. (2003) werden bijvoorbeeld bacteriën in aerosolen gemeten tot 5,4 km hoogte. Uit epidemiologische studies blijkt bovendien dat *Legionella* bij koeltoren uitbraken in elk geval tot 7 kilometer en waarschijnlijk tot 12 kilometer afstand tot ziektegevallen heeft geleid (Nguyen et al., 2006; Walser et al., 2014). Het is beschreven dat grotere aerosolen minder ver komen dan kleinere aerosolen, doordat deze sneller neerslaan; aerosolen in de inhaleerbare fractie kunnen in principe ver getransporteerd worden (Caicedo et al., 2016).

Weersomstandigheden hebben een grote invloed op de verspreiding en overleving van legionellabacteriën in de lucht (Bartels et al., 2013; Caicedo et al., 2016; Prussin et al., 2017). Windsnelheid en windrichting zijn van belang voor de verspreiding van *Legionella* uit waterzuiveringen naar de omgeving (Blatny et al., 2008). Ook luchttemperatuur en UV-straling hebben invloed (Karra and Katsivela, 2007). Er zijn echter onvoldoende bruikbare kwantitatieve gegevens specifiek voor *Legionella*. Ook is de relatieve invloed van deze verschillende variabelen in verschillende geografische en meteorologische omstandigheden niet goed onderzocht. Bij een aantal legionellose-uitbraken wordt beschreven dat er sprake was van thermale inversie. Dit zijn specifieke weersomstandigheden waarbij er weinig menging is van de hoge en lage luchtlagen. Bij deze weersomstandigheden zullen aerosolen afkomstig van bronnen op de grond vooral horizontaal worden verspreid. Dit geeft wellicht een grotere blootstelling van de mensen die rond die bron aanwezig zijn. Bij andere uitbraken speelde mogelijk mist een rol (Russo et al., 2018; Villanueva and Schepanski, 2019).

#### *Overleving van Legionella in aerosolen*

Legionellabacteriën zijn in staat om in waterige milieus bij veel verschillende omstandigheden te overleven (National Academies of Sciences, 2019). Hier is veel over bekend. Over de overleving in (aerosolen in) de lucht is veel minder bekend (Prussin et al., 2017). Terwijl deze informatie wel van belang is om, naast de mate van verspreiding, ook de transmissie (ofwel het overbrengen van ziekte) te kunnen beschrijven.

De meest belangrijke factoren die van invloed zijn op de overleving van *Legionella* in de lucht zijn waarschijnlijk de luchtvochtigheid, temperatuur en UV-straling (zonlicht). Dit blijkt onder meer uit observationele studies die beschrijven dat het aantal ziektegevallen door *Legionella* stijgt na warm en vochtig weer. De invloed van de luchtvochtigheid wordt beschreven door Fisman et al. (2005) en de

samenhang met de temperatuur en regenval wordt onder meer aangetoond door Karakianis et al. (2009) en Garcia-Vidal et al. (2013).

Maar kwantitatieve gegevens over de overleving van legionellabacteriën in aerosolen zijn nauwelijks beschikbaar. Studies die de invloed van de luchtvochtigheid op de overleving van *Legionella* in aerosolen onderzoeken zijn niet recent, niet eenduidig en rapporteren tegenstrijdige relaties (Prussin et al., 2017). Er zijn geen studies beschikbaar die invloed van de temperatuur op de overleving van *Legionella* in de lucht beschrijven (Prussin et al., 2017; Zhai et al., 2018).

Over het effect van UV-straling is meer beschreven. *Legionella* is gevoelig voor desinfectie met UV-straling (Muraca et al., 1987), en het is beschreven dat zonlicht de overleving van bacteriën in de lucht sterk reduceert (Tong and Lighthart, 1997). Zonlicht zal dus een belangrijke variabele zijn voor overleving van *Legionella* in de lucht en de mogelijkheid voor transport over grote afstanden. Maar ook hiervoor zijn ons geen goede kwantitatieve studies bekend (Prussin et al., 2017). Daarnaast wordt de rol van UV-straling ook beïnvloed door de luchtvochtigheid (Chang et al 2013).

Tot slot, als de legionellabacteriën zich in door amoeben gevormde blaasjes bevinden, zal dit enige bescherming geven tegen uitdroging en mogelijk UV straling. Bovendien hebben de legionellabacteriën in deze blaasjes in dit stadium (MIF-stadium) een dikkere celwand. Het is aannemelijk dat dit de overlevingskansen vergroot (Cirillo et al., 1999; National Academies of Sciences, 2019; Walser et al., 2014). Ook hier ontbreken kwantitatieve gegevens.

### **Het gebruik van luchtverspreidingsmodel OPS**

In deze studie maken we gebruik van het Operationele Prioritaire Stoffen (OPS) model. Het OPS-model is een rekenmodel om de verspreiding van verontreinigende stoffen in de lucht te simuleren. Het model wordt gebruikt om de concentratie van verschillende luchtvervuilende stoffen in Nederland te bepalen.

OPS houdt rekening met de volgende processen (voor de technische beschrijving zie Sauter et al. (2018)):

- Dispersie: dit bepaalt hoe gemakkelijk een pluim verdund wordt. Dit is bijvoorbeeld afhankelijk van de atmosferische turbulentie en de hoogte van de atmosferische grenslaag<sup>1</sup>. De Gaussische-pluimberekeningen gebruiken dispersieparameters voor zowel de verticale als de horizontale richting van de pluim.
- Atmosferisch transport: dit wordt onder meer bepaald door de windsnelheid en -richting. Voor elke bron wordt een trajectorie berekend om het veranderende pad van de pluim bij te houden. De karakteristieken van deze trajectorie (zoals windsnelheid en -richting, temperatuur etc.) worden geüpdatet voor de diverse trajectorieafstanden.

<sup>1</sup> De onderste laag van de atmosfeer waarin uitwisseling plaatsvindt met het aardoppervlak.

- Depositie: dit is het proces waarbij stoffen neerslaan of worden opgenomen door een oppervlak, bijvoorbeeld de bodem, water, of vegetatie. Dit kan in twee vormen plaatsvinden:
  - Droge depositie, waar stoffen naar het oppervlak gebracht worden door turbulentie en wind of door de zwaartekracht. Droge depositie van deeltjes is een functie van de deeltjesgrootte, meteorologische omstandigheden en vegetatietype. Voor zwaardere deeltjes wordt ook droge depositie door sedimentatie gemodelleerd.
  - Natte depositie, waarbij stoffen worden afgevangen in waterdruppeltjes en uitregenen. Dit kan zowel in een wolk als eronder plaatsvinden. Voor deeltjes is dit ook een functie van o.a. de deeltjesgrootte.
- Chemische omzetting waarbij stoffen verwijderd of gevormd kunnen worden door reacties met andere stoffen. Dit is niet relevant voor de verspreiding van *Legionella*.

Voor een bepaalde locatie worden de bijdragen van de individuele bronnen bij elkaar opgeteld om de totale concentratie op dat punt te bepalen.

Er zijn twee OPS varianten: de lange-termijn (OPS-LT) en de korte-termijn versie (OPS-ST, short term). In dit onderzoek is gekozen voor het OPS-LT model (versie OPS-Pro 2018), omdat we naar een periode van 6 jaar kijken. De meeste processen worden op dezelfde manier gemodelleerd voor beide versies (Sauter et al., 2018). Het model wordt gedreven door meteorologische waarnemingen van 19 KNMI (Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut) stations die ruimtelijk zijn geïnterpoleerd tot 6 regio's verdeeld over Nederland.

OPS-LT is statistisch in de zin dat voorkomende atmosferische verspreidingssituaties (bijvoorbeeld alle uren in een jaar) vooraf worden verdeeld over een aantal klassen. Deze klassen zijn gebaseerd op atmosferische stabiliteit, transportrichting en de transportschaal (transportafstand). Voor iedere klasse worden de bijbehorende verspreidingsparameters bepaald aan de hand van de eigenschappen binnen die klasse. Een lange-termijn gemiddelde, zoals de jaarlijkse concentratie of depositie, wordt vervolgens bepaald middels het doorrekenen van alle klassen en door weging achteraf met de frequentie van voorkomen van de doorgerekende klassen.

Voor het gebruik van OPS in dit onderzoek werden op basis van de beschikbare gegevens en de achtergrondinformatie over de vorming en verspreiding van aerosolen bij AWZI's aannames gemaakt. Deze zijn beschreven in tabel A2.

Tabel A2: Aannames bij het gebruik van het OPS-LT model.

Variabele	Waarde	Aanname
Hoogte bron	h = hoogte zoals opgegeven bij inventarisatie. Indien onbekend: h=5 (meter)	5 meter is de mediaan hoogte van de AWZI's waarvoor een waarde opgegeven was bij de inventarisatie
Diameter bron	r = diameter zoals opgegeven bij inventarisatie (meter). Indien onbekend: r = 20 (meter)	20 meter is de mediaan diameter van de AWZI's waarvoor een waarde opgegeven was bij de inventarisatie
Verdeling van de hoogte van de bron	s = 0.5*h (meter)	Op advies van OPS-modellereurs (persoonlijke communicatie)
Dagelijkse variatie van de uitstoot	dv = code 0	Uniforme verdeling van de uitstoot (niet variabel gedurende de dag)
Bronsterkte	q = 1 (gram/seconde)	Alle AWZI's worden beschouwd als even sterke bronnen. Waarde op advies van OPS-modellereurs (persoonlijke communicatie)
Warmtecapaciteit bron	hc = 0.02 (MegaWatt)	Alle AWZI's worden beschouwd als even sterke bronnen. Waarde geschat op basis van data Emissieregistratie en advies van OPS-modellereurs (persoonlijke communicatie)
Deeltjesgrootte verdeling	Gelijk verdeeld over OPS klassen 2, 3 en 4.	Op basis van literatuur over bacteriën in aerosolen van inhaleerbare grootte (appendix 2) zouden legionellabacteriën in elk van deze klassen kunnen voorkomen. Klasse 2 = 0.95-2.5 µm, Klasse 3 = 2.5-4 µm, Klasse 4 = 4-10 µm
Meteorologie	Van het betreffende jaar op basis van KNMI gegevens	Ingebouwde weerklassen in OPS
Component	PM10 aerosolen	De aerosolen worden gemodelleerd alsof het fijnstof deeltjes betreft, zoals eerder is gedaan voor Q koorts (van Leuken et al., 2015) en in de VGO studie (Hagenaars et al., 2017).
Grid dimensie	500 x 500 (meter)	Kleinst mogelijke resolutie in de gebruikte versie van het OPS lange termijn model*

\*Gebruikte versie: OPS-Pro 2018

### Appendix 3. Statistische analyse

Omdat er is gekozen voor een gematchte patiënt-controle opzet, is er een conditionele logistische regressieanalyse uitgevoerd. Een logistische regressieanalyse rekent met "odds". Dit is de verhouding tussen het aantal blootgestelde personen en het aantal niet-blootgestelde personen.

De *odds* kunnen voor zowel de patiëntengroep als controlegroep berekend worden. Bij een logistisch regressieanalyse wordt berekend of de patiëntgroep een andere blootstelling heeft gehad dan controlegroep. De uitkomstmaat die hiervoor gebruikt wordt is de *odds*-ratio (OR). Als de *odds*-ratio groter is dan 1, dan is de patiëntengroep meer blootgesteld aan aerosolen afkomstig van AWZI's geweest dan de controlegroep. Als de *odds*-ratio gelijk is aan 1, dan is er geen verschil in blootstelling tussen beide groepen. Als de *odds*-ratio kleiner is dan 1, dan is de patiëntengroep minder blootgesteld geweest dan de controlegroep.

Van aerosolconcentraties is bekend dat deze scheef verdeeld zijn naar hogere waarden. De berekende OPS concentraties zijn daarom vóór analyse eerst  $\log_{10}$ -getransformeerd. Zo wordt voorkomen dat juist alleen de hoge uitschieters de analyse beïnvloeden. De  $\log_{10}$ -getransformeerde aerosolconcentraties zijn als lineaire term de logistische regressieanalyse ingegaan. Hierbij wordt aangenomen dat de  $\log_{10}$ -getransformeerde aerosolconcentraties meer lineair samenhangen met de *log-odds* dan de concentraties zelf. Deze aanname is visueel gecontroleerd en in orde bevonden.

De interpretatie van de berekende *odds*-ratio wordt daarmee als volgt: een OR = 1,5, betekent dat het aantal personen met een 10 keer hogere blootstelling in de patiëntengroep 1,5 keer zo groot is als in de controlegroep. Aangezien legionellose een relatief zeldzame ziekte is, is de *odds*-ratio bij benadering gelijk aan het relatieve risico. Hiermee wordt de interpretatie wat eenvoudiger, namelijk dat bij een 10 keer hogere blootstelling het relatieve risico 1,5 keer groter wordt.

De *odds*-ratio's worden gepresenteerd met een 95% betrouwbaarheidsinterval en de bijbehorende statistische significantie in de vorm van een p-waarde. Het betrouwbaarheidsinterval zegt iets over de nauwkeurigheid van de schatting. De werkelijke *odds*-ratio zal bij veelvuldige herhaling van het onderzoek in 95% van de gevallen binnen dit interval liggen. De p-waarde vat de bewijskracht van het onderzoek samen. Bij een p-waarde onder de 0,05 wordt het onwaarschijnlijk dat er bij de gegeven dataset geen effect is. Er is daarmee voldoende bewijs is dat er wél een effect bestaat. De afkapwaarde van 0,05 betekent dat in 5% van de gevallen ook een effect wordt gevonden dat in werkelijkheid niet bestaat.

De bovenstaande analyse is ook gedaan waarbij het percentage rokers op buurtniveau is meegenomen in de logistische regressieanalyse (van de Kassteele et al., 2017). Hierbij kijken we in hoeverre deze correctie voor rookgedrag op buurtniveau van invloed is op de resultaten.

**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*