



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

Luchtkwaliteit en COVID-19

Een onderzoek naar de mogelijke relaties tussen
luchtverontreiniging en de incidentie en ernst van
COVID-19 in Nederland

Luchtkwaliteit en COVID-19

Een onderzoek naar de mogelijke relaties tussen
luchtverontreiniging en de incidentie en ernst van
COVID-19 in Nederland

RIVM-rapport 2023-0449

Colofon

© RIVM 2024

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.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van zijn producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2023-0449

L. Mughini-Gras (auteur), RIVM
J. Zorn (auteur), RIVM
J. Jacobs (auteur), RIVM
D. Klinkenberg (auteur), RIVM
G. Velders (auteur), RIVM
J. van der Giessen (auteur), RIVM
M. Gerlofs-Nijland (auteur), RIVM
M. Simões (auteur), Universiteit Utrecht
L. Smit (auteur), Universiteit Utrecht
R. Vermeulen (auteur), Universiteit Utrecht
M. Dijkema (auteur), Gemeentelijke Gezondheidsdiensten (GGD'en) en Geneeskundige Hulpverleningsorganisaties in de Regio (GHOR)
S. van der Zee (auteur), Gemeentelijke Gezondheidsdiensten (GGD'en) en Geneeskundige Hulpverleningsorganisaties in de Regio (GHOR)
T. Hagenaars (auteur), Wageningen Bioveterinary Research (WBVR)

Contact:

Lapo Mughini-Gras, opdrachtcoördinator
Centrum Infectieziektebestrijding (CIb)
lapo.mughini.gras@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) en het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW). Resultaten zijn gebaseerd op eigen berekeningen van de auteurs op basis van niet-openbare microdata van het Centraal Bureau voor de Statistiek. Deze microdata zijn onder voorwaarden voor statistisch en wetenschappelijk onderzoek toegankelijk. Voor nadere informatie: microdata@cbs.nl.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Luchtkwaliteit en COVID-19

Een onderzoek naar de mogelijke relaties tussen luchtverontreiniging en de incidentie en ernst van COVID-19 in Nederland

Luchtverontreiniging is schadelijk voor de gezondheid. Het RIVM heeft onderzocht of blootstelling aan luchtvervuiling door fijnstof en stikstofdioxide invloed heeft op de kans om besmet te raken met het coronavirus en op de kans om daar ernstig ziek van te worden. Onder ernstig ziek verstaan we dat iemand in het ziekenhuis moet worden opgenomen of aan de ziekte overlijdt.

Mensen die aan hoge concentraties luchtverontreiniging blootstonden, blijken een grotere kans te hebben om besmet te raken. Ook was hierdoor de kans groter dat mensen door corona in het ziekenhuis moesten worden opgenomen omdat ze erg ziek werden. Ten slotte was de kans dat ze aan corona stierven groter. Deze effecten zijn te zien kort (een tot twee weken) na een periode van meer luchtverontreiniging. Dat is ook zo wanneer mensen jaren wonen op een plek met meer luchtverontreiniging. Deze resultaten bevestigen eerdere conclusies uit internationaal onderzoek.

Ook blijkt dat bij een langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging de kans op een corona-infectie hetzelfde is als die op andere luchtwegaandoeningen. Denk aan andere luchtweginfecties met klachten die lijken op corona. Dat luchtverontreiniging in het algemeen een grotere kans geeft op luchtwegaandoeningen was al bekend.

In het onderzoek is gekeken naar drie belangrijke bronnen van fijnstof in Nederland: landbouw, wegverkeer en industrie. Deze bronnen hebben invloed op de luchtkwaliteit. Ook verschilt per bron de samenstelling van fijnstof, en daarmee de schadelijkheid. Fijnstof van de veehouderij draagt bij aan zowel de kans op besmetting als de ernst van de ziekte. Fijnstof van wegverkeer lijkt meer invloed te hebben op de ernst van de ziekte en minder op de kans om met het virus besmet te raken. Fijnstof van industrie lijkt niet bij te dragen.

De resultaten van het onderzoek ondersteunen het beleid van de Nederlandse overheid om de luchtkwaliteit te verbeteren. Het RIVM heeft dit onderzoek gedaan met de Universiteit Utrecht, Wageningen Bioveterinary Research en GGD GHOR Nederland. De aanleiding was dat er in het begin van de corona-epidemie in Nederland meer besmettingen, ziekenhuisopnames en sterfte waren in gebieden met een relatief slechtere luchtkwaliteit.

Kernwoorden: corona-epidemie, COVID-19, fijnstof, luchtverontreiniging

Synopsis

Air quality and COVID-19

A study on the potential associations between air pollution and the incidence and severity of COVID-19 in the Netherlands

Air pollution is harmful to health. RIVM has examined whether exposure to air pollution from particulate matter and nitrogen dioxide increases the risks of getting infected with SARS-CoV-2 and falling severely ill. Severe illness was defined as a person requiring hospitalisation or dying as a result of COVID-19.

This study found that people who were exposed to high concentrations of air pollution had an increased risk of getting infected with SARS-CoV-2. This exposure also increased the risk of hospital admission or death due to COVID-19. These effects were observed shortly (within one to two weeks) after exposure to elevated concentrations of air pollution. This was also the case for people who had been living for years in locations with elevated concentrations of air pollution. These results confirm the findings of previous international studies.

It was also found that, among people under long-term exposure to air pollution, the risk of getting infected with SARS-CoV-2 was not different from that of developing other respiratory diseases, such as those causing symptoms similar to those of SARS-CoV-2 infection. It was already known that exposure to air pollution increases the risk of developing respiratory diseases in general.

This study also looked at three major sources of particulate matter emissions in the Netherlands: agriculture, road traffic and industry. These sources have an impact on air quality. In addition, the composition of particle matter emissions and therefore their harmfulness differ per source. Exposure to particular matter emissions from agriculture increases both the risk of getting infected and the severity of the illness. It was found that particular matter emissions from road traffic have a larger effect on the severity of COVID-19 but less of an effect on the risk of getting infected with SARS-CoV-2. Particular matter emissions from industry did not appear to contribute significantly to either.

The results of this study support the policy of the Dutch government to improve air quality. RIVM conducted this study together with Utrecht University, Wageningen Bioveterinary Research, and the Netherlands Municipal Public Health Services and Medical Assistance in Accidents and Disasters (GGD GHOR Nederland). The reason for conducting this study was that, at the start of the COVID-19 epidemic in the Netherlands, there were higher rates of infections, hospital admissions and deaths in areas with relatively higher air pollution concentrations.

Keywords: coronavirus epidemic, COVID-19, particulate matter, air pollution

Samenvatting

Luchtkwaliteit en COVID-19

Aanleiding

Aan het begin van de COVID-19-epidemie was er in Nederland bezorgdheid over een mogelijke samenhang tussen luchtkwaliteit en het aantal gevallen van COVID-19, de ziekte veroorzaakt door het coronavirus (SARS-CoV-2). Dit omdat de eerste golf in belangrijke mate aanwezig was in gebieden waar de relatie tussen luchtkwaliteit en gezondheid al langere tijd onderwerp van zorg is. Het leek er daarom op dat luchtverontreiniging zorgt voor meer besmettingen met SARS-CoV-2. Ook leken mensen op plaatsen waar de lucht relatief meer vervuild is, vaker ernstig ziek te worden, met meer ziekenhuisopnames en sterfte tot gevolg. Desondanks konden op basis van bestaand onderzoek nog geen uitspraken worden gedaan over hoe groot de invloed van luchtverontreiniging was op COVID-19. Inmiddels is er goed uitgevoerd internationaal wetenschappelijk onderzoek verschenen dat een verband legt tussen luchtverontreiniging en COVID-19.

Onderzoeksvragen

Met dit onderzoek naar luchtkwaliteit en COVID-19 beantwoorden onderzoekers van het RIVM, Universiteit Utrecht, Wageningen Bioveterinary Research en GGD GHOR Nederland de vraag in hoeverre luchtverontreiniging in verband staat met meer besmettingen met SARS-CoV-2 (verhoogd infectierisico) en ernstigere ziektegevallen van COVID-19 (verhoogde ziekenhuisopname en sterfterisico's) in Nederland. In dit onderzoek wordt onder luchtverontreiniging verstaan de concentraties fijnstof (PM10 en PM2,5) en stikstofdioxide (NO₂). Zowel de kortdurende blootstelling als de langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging voor alle volwassen inwoners van Nederland is geschat. Met kortdurende blootstelling wordt bedoeld 1-2 weken voorafgaand aan de onderzochte gezondheidssuitkomst en met langdurige blootstelling de drie jaren vóór de COVID-19-epidemie (2017-2019). Ook werd voor langdurige blootstelling onderzocht of er specifieke invloed was van drie fijnstofbronnen in Nederland (veehouderij, wegverkeer en industrie). Daarnaast zijn overige landbouwbronnen, overige binnenlandse bronnen en alle buitenlandse bronnen tezamen onderzocht. Dat blootstelling aan luchtverontreiniging het risico op luchtwegaandoeningen verhoogt, los van COVID-19, is al veel langer bekend. Daarom werd ook onderzocht of luchtverontreiniging specifieke effecten heeft op het SARS-CoV-2-infectierisico ten opzichte van andere luchtwegaandoeningen. Daaronder vallen bijvoorbeeld ook andere luchtweginfecties dan COVID-19.

Analyses

In de analyses is rekening gehouden met de verschillende fasen van de COVID-19-epidemie, evenals de dynamiek van besmetting tussen mensen, het testbeleid en de coronamaatregelen van de overheid, en persoonskenmerken van de onderzochte populatie. Met de beschikbare gegevens is een zo goed mogelijke reconstructie van de verspreiding van SARS-CoV-2 in Nederland gemaakt.

Voor het onderzoek werd gebruikgemaakt van gegevens uit nationale registraties over het vóórkomen van SARS-CoV-2-besmettingen (het aantal mensen met een positieve SARS-CoV-2-testuitslag) en het vóórkomen van ernstige COVID-19 (het aantal mensen met een ziekenhuisopname en het aantal sterfgevallen door COVID-19) in heel Nederland tijdens de eerste twee golven van de epidemie (t/m januari 2021). Het onderzoek richt zich niet op de langdurige gezondheidsklachten die bij sommige mensen na COVID-19 zijn ontstaan (long COVID of post-COVID), omdat bij de opzet van dit onderzoek in 2020 deze klachten nog niet bekend waren en er geen gegevens beschikbaar waren. Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), het ministerie van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) en het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat (IenW).

Resultaten

Uit het onderzoek blijkt dat kortdurende blootstelling aan fijnstof (PM10 en PM2,5) en NO₂ samenhangt met meer ziekenhuisopnames en meer sterfte door COVID-19. Ook hangt kortdurende blootstelling aan PM2,5 samen met meer SARS-CoV-2-infecties in vergelijking met andere luchtwegaandoeningen dan COVID-19. Dit bleek uit analyses waarin is gekeken naar de effecten van blootstelling aan luchtverontreiniging in de voorgaande 1-2 weken onder inwoners van Nederland.

Op locaties waar de lucht relatief meer verontreinigd was met fijnstof en NO₂ in de drie jaren voorafgaand aan de COVID-19-epidemie hadden bewoners een groter risico om een SARS-CoV-2-infectie te krijgen. Ook was het risico groter op ernstige COVID-19. Dat wil zeggen een verhoogd risico op ziekenhuisopname en sterfte. Dit bleef het geval wanneer rekening werd gehouden met onder meer de mate waarin SARS-CoV-2 zich in Nederland verspreidde. Ook werd onderzocht of mensen die al door COVID-19 in ziekenhuis lagen en langdurig aan luchtverontreiniging blootgesteld waren een verhoogd sterfterisico liepen: hier werd geen significant effect voor gevonden. Dit bleek uit analyses waarin is gekeken naar de effecten van langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging onder volwassenen verspreid over heel Nederland.

In het algemeen leek langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging vanuit alle bronnen samen niet te hebben geleid tot een ander risico op SARS-CoV-2-infectie in vergelijking met het risico op andere luchtwegaandoeningen, waaronder andere luchtweginfecties dan COVID-19. Dit bleek uit analyses van gegevens over positieve en negatieve SARS-CoV-2-testuitslagen van bezoekers van teststraten, gedurende de tijd dat er alleen getest mocht worden met klachten.

Van de nader onderzochte binnenlandse bronnen van fijnstof (industrie, veehouderij, wegverkeer) droeg veehouderij bij aan zowel het risico op SARS-CoV-2-infectie (ook in vergelijking met andere luchtweginfecties dan COVID-19) als het risico op ernstige COVID-19. Wegverkeer leek meer invloed te hebben op de ernst van de ziekte dan op het infectierisico. Industrie leek geen significante invloed te hebben op deze risico's. Er waren ook significante effecten te zien voor andere bronncategorieën, met name voor alle buitenlandse bronnen tezamen.

De onderliggende biologische mechanismen die tot deze gezondheidseffecten leiden zijn nog grotendeels onbekend en zijn niet onderzocht in deze studies.

Conclusies

De resultaten van dit onderzoek zijn in overeenstemming met eerder wetenschappelijk onderzoek en de conclusies die onder meer de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) hieruit heeft getrokken: luchtverontreiniging is een algemene risicofactor voor luchtweginfecties. Daarom zijn de aanbevelingen over luchtkwaliteit om het risico op COVID-19 te beperken tot dezelfde als voor andere gezondheidsrisico's, waaronder luchtweginfecties: blijf de luchtkwaliteit verder verbeteren. Een epidemie zal er niet door worden voorkomen, maar verbetering van de luchtkwaliteit, onder andere door het terugdringen van de uitstoot door veehouderij en wegverkeer, zal naast de vele andere gezondheidsbaten ook gunstige gevolgen hebben voor het optreden en de ernst van COVID-19. Met dit onderzoek wordt geleerd van de COVID-19-crisis. Daarmee wordt bijgedragen aan het opbouwen van een wetenschappelijke kennisbasis die essentieel is bij de aanpak van mogelijke vergelijkbare crises in de toekomst. Daarnaast biedt dit onderzoek nadere onderbouwing voor een verdere impuls om de luchtkwaliteit in Nederland te verbeteren.

De uitkomsten van dit onderzoek ondersteunen daarmee het Nederlands beleid waarin gestreefd wordt de luchtkwaliteit permanent te verbeteren om de volksgezondheid te beschermen (Schone Lucht Akkoord).

Kernwoorden: COVID-19, SARS-CoV-2, luchtverontreiniging, fijnstof, PM10, PM2,5, stikstofdioxide, risico, infectie, ziekenhuisopname, sterfte

Summary

Air quality and COVID-19

Background

At the beginning of the COVID-19 epidemic, there was concern in the Netherlands about a possible association between air pollution and COVID-19, the disease caused by SARS-CoV-2. This is because the first wave affected mainly areas where the relation between air quality and health has long been a matter of concern. It seemed that exposure to air pollution leads to more infections with SARS-CoV-2. People also seemed to become seriously ill more often in places where the air is more polluted, resulting in more hospital admissions and deaths. However, no definitive conclusions could yet be drawn based on available research about the extent of the influence of air pollution on COVID-19. A growing number of scientific studies is now available internationally that link poor air quality to increased COVID-19 risk.

Research questions

With this research into air quality and COVID-19, researchers from the RIVM, Utrecht University, Wageningen Bioveterinary Research and GGD-GHOR Netherlands aimed to answer the question to what extent air pollution is associated with more infections with SARS-CoV-2 (increased risk of infection) and more severe cases of COVID-19 (increased hospitalization and mortality risks) in the Netherlands. In this study, air pollution was defined as the concentrations of particulate matter (PM10 and PM2.5) and nitrogen dioxide (NO₂). To this end, both short-term exposure and long-term exposure to air pollution for all adult residents of the Netherlands were estimated. Short-term exposure referred to 1-2 weeks prior to the health outcome being investigated and long-term exposure referred to the three years before the COVID-19 epidemic (2017-2019). It was also investigated whether there were specific effects of three domestic sources of long-term exposure to particulate matter in the Netherlands (livestock farming, road traffic, industry). Other agricultural sources, other domestic sources, and all foreign sources together, were investigated as well. As it is known that poor air quality increases the risk of several respiratory diseases, it was also investigated whether air pollution has specific effects on SARS-CoV-2 infection risk compared to other respiratory diseases, including other respiratory infections than COVID-19.

Analyses

In the analyses, the researchers took into account the different phases of the pandemic, as well as the transmission dynamics of SARS-CoV-2 between people, the testing policy and control measures enforced by the government, and the characteristics of the population studied. The available data was used to reconstruct the spread of SARS-CoV-2 in the Netherlands. The analyses were based on data from national registries on the occurrence of SARS-CoV-2 infection (the number of people with a positive SARS-CoV-2 test result) and the occurrence of serious COVID-19 (the number of people with a hospital admission and the number of deaths from COVID-19) throughout the Netherlands during the first two

waves of the pandemic (until January 2021). This research does not focus on the long-term health complaints that have arisen in some people after COVID-19 (long COVID or post-COVID), because when this study was set up in 2020, these complaints were not yet known and no data was available. This study was conducted on behalf of the Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS), the Ministry of Agriculture, Nature and Food Quality (LNV) and the Ministry of Infrastructure and Water Management (IenW).

Results

Results show that short-term exposure to particulate matter (PM₁₀ and PM_{2.5}) and NO₂ is associated with more hospital admissions and more mortality due to COVID-19. Short-term exposure to PM_{2.5} was also associated with more SARS-CoV-2 infections compared to respiratory infections other than COVID-19. This emerged from analyses that looked at the effects of exposure to air pollution in the previous 1-2 weeks among residents of the Netherlands.

In locations where the air was relatively more polluted with particulate matter and NO₂ in the three years prior to the COVID-19 epidemic, residents were more likely to contract a SARS-CoV-2 infection. They were also more likely to develop severe COVID-19 (increased risk of hospitalization and death). This remained the case when taking into account, among other things, the extent to which SARS-CoV-2 spread in the Netherlands. It was also investigated whether hospitalized patients due to COVID-19 who lived in areas with relatively higher air pollution had an increased risk of death: here no significant effect was observed. This was evident from analyses that looked at the effects of long-term exposure to air pollution among adults throughout the Netherlands.

Long-term exposure to air pollution in general (from all sources combined) did not appear to have resulted in a different risk of SARS-CoV-2 infection compared to the risk of other respiratory diseases, including respiratory infections other than COVID-19. This was evident from analyses of data on positive and negative COVID-19 test results from visitors to testing centers, during the time when testing was restricted to people with symptoms.

Of the domestic sources of particulate matter examined in more detail (livestock farming, road traffic, industry), livestock farming contributed to both the risk of SARS-CoV-2 infection (also compared to other respiratory infections than COVID-19) and the risk of severe COVID-19. Road traffic seemed to have more influence on the severity of the disease than on the risk of infection. Industry did not appear to influence significantly these risks. Significant effects were also observed for other source categories, in particular for all foreign sources combined. The underlying biological mechanisms that lead to these health effects are still largely unknown and have not been investigated in this study.

Conclusions

The results of this study are in accordance with the conclusions of previous research: air pollution is a general risk factor for respiratory infections. Therefore, the air quality recommendations to reduce the risk

of COVID-19 are the same as for other health risks, including respiratory infections: i.e. continue to improve air quality. This will not prevent an epidemic, but improving air quality, also by reducing emissions from livestock farming and road traffic, will, in addition to many other health benefits, have beneficial consequences also for the occurrence and severity of COVID-19. This study aims to learn from the COVID-19-crisis and contributes to building a scientific knowledge base that is essential for tackling possible similar crises in the future. Moreover, this research provides further substantiation for improving air quality in the Netherlands.

The results of this study therefore support Dutch policy that aims to permanently improve air quality to protect public health (National Clean Air Agreement).

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, air pollution, particulate matter, nitrogen dioxide, risk, infection, hospitalization, mortality

Inhoudsopgave

1 Vooraf: een algemene introductie — 17

- 1.1 Achtergrond gezondheidseffecten van luchtverontreiniging — 17
- 1.1.1 Onderzoek naar kortetermijn- en langetermijnblootstelling — 18
- 1.1.2 Componenten en bronnen van luchtverontreiniging — 18
- 1.2 Luchtverontreiniging en COVID-19: Stand van de wetenschap — 20
- 1.2.1 Hypothese: luchtverontreiniging zorgt voor een hoger risico op infectie met SARS-CoV-2 — 21
- 1.2.2 Hypothese: luchtverontreiniging zorgt voor ernstige COVID-19 (de ziekte) — 23
- 1.2.3 Luchtverontreiniging als vector van SARS-CoV-2 — 23
- 1.3 Uitdagingen — 24
- 1.3.1 Gegevens van individuen — 24
- 1.3.2 Ecologisch design — 24
- 1.3.3 Verspreiding van SARS-CoV-2 en maatregelen hiertegen — 24

2 Introductie van het onderzoek — 27

- 2.1 Aanleiding — 27
- 2.2 Doelstelling — 28
- 2.3 Algemene onderzoeksprojectstructuur — 29

3 Gezondheidsgegevens en luchtkwaliteitsgegevens — 31

- 3.1 Gezondheidsgegevens — 31
- 3.1.1 Vóórkomen en ernst van COVID-19 — 31
- 3.1.2 Kenmerken van de studiepopulatie — 31
- 3.1.3 Infectiedruk in ruimte en tijd — 32
- 3.2 Luchtkwaliteitsgegevens — 33
- 3.2.1 Kortdurende blootstelling — 34
- 3.2.2 Langdurige blootstelling — 34
- 3.3 Weergave resultaten — 34

4 Onderzoekresultaten en duiding — 37

- 4.1 Is er een verband tussen blootstelling aan luchtverontreiniging en het vóórkomen van SARS-CoV-2-infectie? — 37
- 4.1.1 Langdurige verhoogde blootstelling aan luchtverontreiniging hangt samen met verhoogd risico op SARS-CoV-2-infectie — 37
- 4.1.2 Het risico op een SARS-CoV-2-infectie door langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging is grotendeels vergelijkbaar met het risico op andere luchtweginfecties — 39
- 4.2 Is er een verband tussen blootstelling aan luchtverontreiniging en het vóórkomen van ernstige COVID-19? — 42
- 4.2.1 Kortdurende verhoogde blootstelling aan luchtverontreiniging houdt verband met meer ziekenhuisopnames en sterfte door COVID-19 — 42
- 4.2.2 Langdurige verhoogde blootstelling aan luchtverontreiniging houdt verband met meer ziekenhuisopnames en sterfte door COVID-19 — 45
- 4.2.3 Geen significant verband tussen langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging uit alle bronnen tezamen en het risico op sterfte onder ernstig zieke mensen die al door COVID-19 in ziekenhuis lagen. — 48

5 Conclusies en aanbevelingen — 51

5.1 Conclusies — 51
5.2 Aanbevelingen — 52

6 Literatuurlijst — 53

7 Dankwoord — 57

Bijlage 1 Toelichting op het onderzoek – werkpakketten. — 59

Bijlage 2 Toelichting op het onderzoek - Onderzoeksgroep en governance. — 61

Bijlage 3 Berekening aantal te voorkomen ziektegevallen. — 63

Bijlage 4 Methoden sterfte-analyses langdurige blootstelling. — 64

1 Vooraf: een algemene introductie

1.1 Achtergrond gezondheidseffecten van luchtverontreiniging

De kennis over de invloed van luchtverontreiniging op de gezondheid van mensen is in belangrijke mate afkomstig uit epidemiologisch onderzoek. In dit onderzoek wordt informatie over concentraties luchtverontreiniging in de buitenlucht, het vóórkomen van ziekte of gezondheid en mogelijk versturende variabelen (bijvoorbeeld leeftijd, roken, enz.) gecombineerd en statistisch onderzocht.

Decennialang onderzoek heeft laten zien dat blootstelling aan luchtverontreiniging samenhangt met verschillende gezondheidseffecten zoals hart- en vaatziekten en luchtwegaandoeningen, bijvoorbeeld door infecties. Er is samenhang met zowel het krijgen van aandoeningen als met de mate waarin patiënten last hebben van die aandoening, zoals het aantal keren dat een astmapatiënt in het ziekenhuis terecht komt. Blootstelling aan luchtverontreiniging kan zelfs leiden tot vroegtijdige sterfte. Een samenvatting van de gezondheidseffecten die samenhangen met luchtverontreiniging en wie daar extra gevoelig voor zijn staat in **Figuur 1**.



Figuur 1 Infographic luchtvervuiling, gezondheidseffecten en kwetsbare groepen. Bron: RIVM, 2021 (1).

Deze gezondheidseffecten kunnen optreden na zowel kortdurende als langdurige blootstelling. Bovendien treden gezondheidseffecten ook op bij (zeer) lage blootstellingen; er is geen veilige ondergrens te noemen.

1.1.1 *Onderzoek naar kortetermijn- en langetermijnblootstelling*

Binnen het epidemiologisch onderzoek naar de gezondheidseffecten van luchtverontreiniging in het algemeen wordt grofweg onderscheid gemaakt tussen gezondheidseffecten door kortetermijn- (kortdurende of acute) en langetermijnblootstelling (langdurige of chronische). Hiervoor gelden andere onderzoeksmethoden.

- *Kortetermijnstudies* bekijken de invloed van variatie van luchtverontreiniging in de tijd. Meestal van dag tot dag of week tot week. Bekende voorbeelden zijn de studies waaruit blijkt dat smog samenhangt met verhoogde sterfte. De mate van dagelijkse of wekelijkse variatie van luchtverontreiniging kan erg groot zijn, onder andere door de invloed van meteorologische condities.
- *Langetermijnstudies* onderzoeken wat de invloed van langdurige (jarenlange) blootstelling aan luchtverontreiniging is. De langdurige blootstelling van personen wordt meestal ingeschat voor het woonadres. Er wordt dus gekeken naar de variatie van luchtverontreiniging in de ruimte. Vooral de aanwezigheid van (en afstand tot) belangrijke bronnen van luchtverontreiniging bepalen de mate van variatie van luchtkwaliteit in de ruimte.

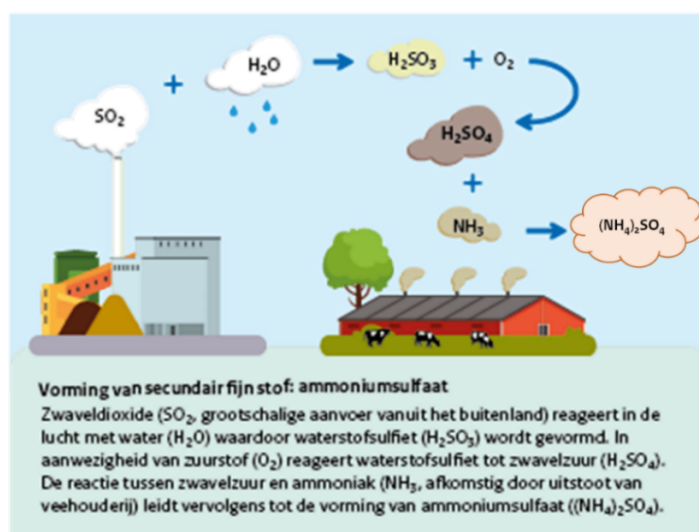
1.1.2 *Componenten en bronnen van luchtverontreiniging*

In het epidemiologisch onderzoek kijkt men meestal apart naar componenten van luchtverontreiniging, zoals fijnstof en de gassen stikstofdioxide (NO₂) en ozon (O₃). NO₂ komt vooral vrij bij verbrandingsprocessen. O₃ wordt niet direct uitgestoten, maar wordt onder invloed van zonlicht in de atmosfeer gevormd uit andere verontreinigingen. Fijnstof is een verzamelnaam voor de kleine zwevende deeltjes in de lucht. Sommige fijnstofdeeltjes worden rechtstreeks uitgestoten in de lucht (primair fijnstof), andere deeltjes ontstaan in de lucht (secundair fijnstof) door chemische en fysische reacties van gassen, zoals ammoniak (NH₃) en NO₂ (zie **Figuur 2**). Fijnstof wordt ingedeeld naar de grootte van de deeltjes en aangeduid met de Engelse term "*Particulate Matter*", afgekort PM. Deeltjes met een aerodynamische diameter kleiner dan 10 micrometer worden aangeduid als PM₁₀. Is de aerodynamische diameter van deze deeltjes kleiner dan 2,5 micrometer dan spreken we van PM_{2,5}. Ook pollen en sommige micro-organismen vallen vanwege hun afmetingen onder de definitie van fijnstof. Fijnstofdeeltjes zijn klein genoeg om ingeademd te worden en komen zo in de luchtwegen terecht. Het effect van fijnstof op de gezondheid hangt af van de deeltjesgrootte, hoeveelheid, soort stof (herkomst, chemische en fysische eigenschappen, enz.) en vorm van de deeltjes. Sommige natuurlijke bronnen dragen bij aan fijnstof in de lucht (zoals woestijnzand en zeezout en ook micro-organismen), maar het grootste deel van het fijnstof komt in de lucht door menselijk toedoen.

De herkomst van fijnstof en NO₂ is altijd divers. De concentratie van iedere component wordt bepaald door de uitstoot (emissie) van verschillende bronnen in binnen- en buitenland, gecombineerd met atmosferische interacties tussen deze componenten en andere

aanwezige stoffen en fysische omstandigheden die kunnen variëren afhankelijk van de omgeving. Belangrijke bronnen van fijnstof zijn onder meer:

- Industrie – denk aan roetdeeltjes en gassen uit schoorstenen of verwaaiing bij op- en overslagactiviteiten.
- Verkeer – denk aan roetdeeltjes en gassen uit uitlaten, maar ook de slijtagedeeltjes van remblokken, banden en van het wegoppervlak. De hoogste concentraties van NO_2 komen voor op plekken met veel wegverkeer. NO_2 draagt op grotere afstand ook bij aan de vorming van secundair fijnstof (zie **Figuur 2**).
- Landbouw (inclusief veehouderij) – deels gaat het om directe (primaire) uitstoot van fijnstof. Dit zijn stofdeeltjes uit mest, veren, voer en strooisel in stallen welke ook micro-organismen en (endo)toxinen bevatten. De landbouw draagt ook in belangrijke mate bij aan de vorming van secundair fijnstof (ammoniumnitraat en ammoniumsulfaat) door de uitstoot van ammoniak.



Figuur 2 Luchtverontreinigende stoffen reacties en atmosferische processen (Bron: RIVM, september 2023)¹.

¹ <https://www.rivm.nl/ggd-richtlijn-medische-milieukunde-luchtqualiteit-en-gezondheid/blootstelling-aan-luchtverontreiniging/luchtverontreinigende-stoffen-reacties-atmosferische-processen>

In algemene zin is er wel iets te zeggen over de herkomst van de meest belangrijke componenten van luchtverontreiniging in Nederland, zie **Tabel 1**. Gemiddeld, in het jaar 2019 en voor heel Nederland, zijn bijvoorbeeld zo'n 5 procent van de PM10 en 6 procent van de PM2,5 concentraties toe te schrijven aan landbouw, 5 procent en 7 procent aan wegverkeer, 4 procent en 5 procent aan industrie, 9 procent en 11 procent aan overige sectoren bij elkaar (huishoudens, handel, scheepvaart, enz.) en 38 procent en 57 procent aan buitenlandse bronnen (met een soortgelijke onderverdeling als de Nederlandse), terwijl de rest (39 procent PM10 en 14 procent PM2,5) kan worden toegeschreven aan natuurlijke bronnen. Ook de NO₂ concentratie in Nederland is vooral toe te schrijven aan buitenlandse bronnen (37 procent), gevolgd door wegverkeer (29 procent) en overige sectoren bij elkaar (26 procent), terwijl landbouw (3 procent) en industrie (5 procent) kleinere aandelen hebben. Op specifieke momenten in de tijd kan dat echter heel anders zijn. Denk bijvoorbeeld aan de nieuwjaarsnacht waarin de fijnstofconcentratie vrijwel volledig door consumenten/huishoudens (vuurwerk) wordt bepaald. Ook op specifieke locaties binnen Nederland kan, gemiddeld over datzelfde jaar, deze herkomst sterk afwijken. Denk hierbij aan een locatie nabij een drukke snelweg ten opzichte van een locatie nabij een belangrijke industriële bron of nabij een veehouderij.

Tabel 1 Opbouw van fijnstof (PM10 en PM2,5) en stikstofdioxide (NO₂) concentraties (µg/m³) naar broncategorie, met percentages van totaal, voor heel Nederland gemiddeld voor het jaar 2019. Concentraties bevatten primair en secundair fijnstof als geheel.

	NO ₂	PM10	PM2,5
Wegverkeer	3,9 (29%)	0,8 (5%)	0,6 (7%)
Landbouw veehouderij	0,2 (1%)	0,7 (4%)	0,4 (4%)
Landbouw overig	0,3 (2%)	0,2 (1%)	0,2 (2%)
Industrie	0,7 (5%)	0,6 (4%)	0,5 (5%)
Overige bronnen (huishoudens, handel, diensten, overheid, enz.)	3,6 (26%)	1,4 (9%)	1,0 (11%)
Buitenland en Noordzee	5,0 (37%)	6,3 (38%)	5,3 (57%)
Bodemstof en overig	-	6,4 (39%)	1,3 (14%)
Totaal	13,7	16,4	9,3

1.2 Luchtverontreiniging en COVID-19: Stand van de wetenschap

In dit hoofdstuk beschrijven we, als achtergrondinformatie, twee hypothesen over de relatie tussen luchtverontreiniging en COVID-19, en de stand van de wetenschap. Hierbij hebben we dankbaar gebruikgemaakt van het overzichtsrapport van Imperial College London uitgebracht in 2022.² Een samenvatting van "het coronavirus SARS-CoV-2 - van besmetting tot klachten" staat in **Figuur 3**. De benaming SARS-CoV-2 duidt op het virus, met COVID-19 wordt de ziekte bedoeld.

² https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/sph/environmental-research-group/ReportfinalAPCOVID19_v10.pdf

Voor de leesbaarheid is ervoor gekozen verwijzingen te beperken, de gehele wetenschappelijke literatuur omtrent dit onderwerp omvat honderden onderzoeken. Voor ieder van de deelonderzoeken is de gedetailleerde wetenschappelijke introductie en context, inclusief referenties, opgenomen in de wetenschappelijke artikelen of in de bijlages van dit rapport (zie www.rivm.nl/publicaties/luchtkwaliteit-en-covid-19 voor de links naar de wetenschappelijke artikelen).

1.2.1 *Hypothese: luchtverontreiniging zorgt voor een hoger risico op infectie met SARS-CoV-2*

Het is bekend dat luchtverontreiniging bijdraagt aan het risico op luchtwegaandoeningen waaronder infecties, dat geldt voor zowel kortdurende als langdurige blootstelling.³ Het is daarmee aannemelijk dat zowel kortdurende als langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging ook bijdraagt aan een hoger risico op infectie met SARS-CoV-2. Daarvoor is bovendien evidentie uit de wetenschap, deze komt in de volgende paragrafen aan de orde.

Evidentie: studies naar het effect van langdurige blootstelling

Er zijn verschillende studies die het effect van langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging op het infectierisico met SARS-CoV-2 onderzochten, veelal uitgevoerd in Italië en de Verenigde Staten. Deze studies geven wisselende resultaten (2, 3). Dit is mogelijk toe te schrijven aan de vele methodologische uitdagingen die voortkomen uit de gebruikte studieopzet. Deze waren vooral ecologisch van aard (zie 1.3.2 voor meer informatie over dit soort onderzoek). Er kwamen daarna ook steeds meer studies op individueel niveau uit (zie 1.3.1) die effecten van langdurige blootstelling op COVID-19 lieten zien (4, 5). Deze studies zijn een verbetering ten opzichte van de ecologische studies maar hebben ook nog tekortkomingen. De belangrijkste hiervan is dat er geen rekening wordt gehouden met de mate van blootstelling aan SARS-CoV-2 (zie 1.3.3 en 3.1.3). Daarnaast zijn zowel blootstelling aan luchtverontreiniging als het al dan niet geïnfecteerd zijn met SARS-CoV-2 op zeer uiteenlopende wijze gedefinieerd, waardoor de verschillende studies onderling lastig te vergelijken zijn.

Evidentie: studies naar het effect van kortdurende blootstelling

Ook de beschikbare studies die het effect van kortdurende blootstelling op infectierisico's onderzochten, laten een zeer grote variatie zien in resultaten (2, 6). Naast bovenstaande redenen is dit onder meer toe te schrijven aan extreem korte studieperiodes (soms van enkele weken), onvoldoende correctie voor weersomstandigheden en de invloed ervan op luchtverontreiniging, evenals onvoldoende correctie voor het testbeleid op COVID-19 en de corona-maatregelen die op dat moment golden. Op basis van de beschikbare wetenschappelijke evidentie is er daarmee geen eenduidige conclusie te trekken over de relatie tussen kortdurende blootstelling en infectie met SARS-CoV-2.

³ <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2018/01/23/gezondheidswinst-door-schonere-lucht>

Het coronavirus SARS-CoV-2

Van besmetting tot klachten

Corona betekent kroon

Het coronavirus – Sars-CoV-2 – dankt zijn naam aan zijn vorm. Onder een microscoop lijkt het virus op een kroon. De Latijnse naam voor kroon is corona.



Het virus heeft ons nodig

Een virus is een heel klein deeltje erfelijk materiaal. Om te kunnen overleven heeft een virus levende cellen nodig. Bijvoorbeeld van mensen.



Verspreiding via druppels en contact

Als je hoest, niest, praat of schreeuwt, komen er kleine druppels uit je mond of neus. Iemand die ze inademt kan besmet raken. Als je jouw neus of mond aanraakt, kan het virus op je handen terecht komen. Iemand die jou een hand geeft en daarna zijn eigen gezicht aanraakt, kan zo ook besmet raken.



Groepen mensen

Het virus kan zich makkelijk verspreiden als er veel mensen dicht bij elkaar in één ruimte staan. Veel mensen produceren veel druppels. Die druppels hoeven maar een kleine afstand af te leggen. Zo raken veel mensen besmet.



Snelle vermenigvuldiging

Als je besmet bent, dringt het virus jouw gezonde cellen binnen. Razendsnel maken de cellen in je longen, keel of neus, heel veel nieuwe virusdeeltjes aan. Het virus neemt de overhand en je wordt ziek.



Het virus maakt je ziek



Milde klachten

Het virus kan zorgen voor: een loopneus, niezen, hoesten, keelpijn, of verhoging. Ook kun je soms niet meer proeven en/of ruiken.

Ernstige klachten

Soms word je heel erg ziek en krijg je naast milde klachten ook hoge koorts

of benauwdheid. Het virus kan je zo ziek maken, dat je naar het ziekenhuis moet. Sommige mensen gaan er aan dood.



Kwetsbare groepen

Het virus kan zich makkelijker verspreiden onder mensen die kwetsbaar zijn. Zoals ouderen en mensen met een ziekte zoals astma, suikerziekte, of een chronische hart- of longziekte. Zij worden ook vaker ernstig ziek.

0121485

Figuur 3 Infographic: van SARS-CoV-2-besmetting tot klachten (Bron: RIVM, februari 2021)⁴.

Nederlands onderzoek

Ook het RIVM deed een verkennend onderzoek (7). Hieruit bleek dat mensen in Nederland in 2020 en 2021 een iets grotere kans op een positieve SARS-CoV-2-testuitslag hadden naarmate zij dichterbij een veehouderij woonden. De oorzaak hiervan is nog niet duidelijk. Uit eerdere wetenschappelijke studies is bekend dat omwonenden van veehouderijen een ander risico hebben op bepaalde

⁴ https://www.rivm.nl/sites/default/files/2021-02/RIVM-Covid%20Story%20deel%201_Van%20besmetting%20tot%20klachten_tg.pdf

gezondheidseffecten, waaronder een hoger risico op luchtweginfecties, en dat luchtverontreiniging hier een rol in speelt (8-13). Maar veehouderij zelf is geen bron van verspreiding van SARS-CoV-2 in Nederland geweest. In dit bovengenoemde verkennende onderzoek werd geen rekening gehouden met mogelijke versturende factoren op individueel niveau zoals het gezinsinkomen en het opleidingsniveau, en ook niet met de dynamiek van de virusverspreiding in tijd en ruimte (zie 3.1.3 voor meer informatie over het rekening houden met de infectiedruk). Het is daarom mogelijk dat er sprake was van een toevallig samenvallen van veehouderijgebieden met gebieden met de hoogste niveaus van SARS-CoV-2-transmissie (door ongelijke virusintroducties en lokale verspreiding).

1.2.2 *Hypothese: luchtverontreiniging zorgt voor ernstige COVID-19 (de ziekte)*

Het is ook aannemelijk dat zowel kortdurende als langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging bijdraagt aan de ernst van COVID-19. Het reeds bekende verhoogde risico op onder meer luchtweg- en hart-/vaataandoeningen door blootstelling aan luchtverontreiniging kan hierin een rol spelen. Deze aandoeningen blijken een risicofactor voor ernstige COVID-19.⁵

Evidentie: studies naar het effect van langdurige blootstelling
Uit een aantal studies op individueel niveau blijkt een verhoogd risico op ziekenhuisopname met COVID-19 na langdurige blootstelling aan hogere concentraties van luchtverontreiniging (14, 15). Dit was het meest duidelijk bij fijnstof (PM_{2,5}). Voor vroegtijdige sterfte is dit patroon minder duidelijk, al geven enkele studies wel aanwijzingen voor een verhoogd risico (14, 16).

Evidentie: studies naar het effect van kortdurende blootstelling
De beschikbare studies naar kortdurende blootstelling aan luchtverontreiniging waarbij indicatoren van ernstige ziekte (bijvoorbeeld ziekenhuisopname of sterfte) het bestudeerde gezondheidseffect waren, hebben zich grotendeels op extreem korte studieperiodes gebaseerd (17, 18). Hierdoor kan onvoldoende gecorrigeerd worden voor versturende factoren. Om deze reden, en veel van de redenen die eerder zijn genoemd bij de studies over infectierisico (zie 1.2.1), zijn de resultaten van de studies niet eenduidig.

1.2.3 *Luchtverontreiniging als vector van SARS-CoV-2*

In het begin van de COVID-19-epidemie suggereerden sommige onderzoeken dat fijnstof als vector zou kunnen dienen voor SARS-CoV-2-virusdeeltjes en dat dit een van de hypothesen is voor mechanismen van hoe luchtverontreiniging effect kon hebben op COVID-19. Met een vector wordt bedoeld dat het virus zich aan een fijnstofdeeltje hecht, zo meelift en zich over grote afstanden kan verspreiden. Deze hypothese is nog niet bewezen. Hoewel SARS-CoV-2 op (grote) fijnstofdeeltjes gedetecteerd kan worden, is het onduidelijk of het virus dan nog levensvatbaar is of besmettelijk kan zijn. Bovendien is het de vraag in welke mate de virusconcentraties op fijnstof in de buitenlucht een risico voor de volksgezondheid kunnen vormen (19, 20). Gezien de

⁵ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

onzekerheden rond de plausibiliteit van deze hypothese, is deze hypothese in dit onderzoek niet verder meegenomen.

1.3 Uitdagingen

De relatie tussen luchtverontreiniging en COVID-19 kan worden onderzocht met conventionele methoden uit de milieu-epidemiologie. De karakteristieken van de COVID-19-epidemie brengen wel bijzondere uitdagingen met zich mee die van belang zijn voor het ontwerp (design) van het onderzoek.

1.3.1 *Gegevens van individuen*

De grootste betrouwbaarheid wordt verkregen met beschikbaarheid van gedetailleerde gegevens op individueel niveau voor grote populaties. Het voor het onderzoek beschikbaar maken van gegevens op individueel niveau is echter niet altijd mogelijk en vraagt altijd veel tijd. Er is daarom, vooral in de begintijd van de COVID-19-epidemie, veel gebruikgemaakt van publiek verkrijgbare informatie op niveau van gemeente of regio. Er kleven echter belangrijke nadelen aan het daaruit volgende onderzoek met een zogenaamd ecologisch design (zie 1.3.2). Een andere, veelal onvoldoende opgeloste, uitdaging in de bestaande studies vormt het voldoende rekening houden met de mate van blootstelling aan het virus (zie 1.3.3).

1.3.2 *Ecologisch design*

In een epidemiologische studie met een ecologisch design wordt er op groepsniveau (bijvoorbeeld op het niveau van regio of gemeente) gekeken naar het optreden van ziekte of gezondheid. Er worden dus geen gegevens op individueel niveau gebruikt. Een belangrijk nadeel van ecologisch onderzoek is dat potentieel beïnvloedende persoonlijke kenmerken zoals leeftijd, geslacht, andere ziekten en leefstijl daardoor niet of onvoldoende kunnen worden meegenomen. Die zijn immers ook alleen beschikbaar als groepsgemiddelde. Dit kan ertoe leiden dat de resultaten op groepsniveau geen goede afspiegeling zijn van het werkelijke verband op individueel niveau. Door gegevens op groepsniveau te gebruiken kan een eventueel verband verscholen blijven, maar ook onder- of overschat worden. Ecologisch onderzoek is daarom vooral geschikt als een verkennende vorm van onderzoek.

Een specifieke methode om op groepsniveau de gezondheidseffecten van kortdurende blootstelling aan verhoogde luchtverontreinigingsconcentraties te bestuderen is tijdserie-onderzoek. Hierbij wordt niet het verschil in blootstelling tussen verschillende groepen mensen vergeleken, maar gekeken naar het verband tussen kortdurende schommelingen in blootstelling en gezondheid in de tijd. De gebruikelijke potentieel beïnvloedende factoren (zoals eerder genoemd) veranderen niet gedurende hetzelfde korte tijdsbestek. Hiervoor hoeft dus niet te worden gecorrigeerd. Maar temperatuur en relatieve luchtvochtigheid kunnen bijvoorbeeld nog wel een versturende factor zijn in deze analyses.

1.3.3 *Verspreiding van SARS-CoV-2 en maatregelen hiertegen*

Andere, vaak onvoldoende opgeloste, uitdagingen bij onderzoek naar luchtverontreiniging en COVID-19 zijn het rekening houden met het

verspreidingspatroon van het virus van mens-op-mens in tijd en ruimte en de ingevoerde beperkende maatregelen. Beide zijn van invloed op de mate van virusblootstelling en daarmee op de kans om besmet of ziek te worden. Enkele van deze maatregelen hebben bovendien ook effect op de luchtkwaliteit gehad. Hiervoor corrigeren betekent onder meer dat rekening dient te worden gehouden met de mate van aanwezigheid van het virus, veranderende contactpatronen (incl. evenementen, feestdagen) en zaken als het optreden van meer of minder ziekmakende mutaties en specifiek geldend COVID-19 testbeleid⁶ (zie 3.1.3).

⁶ <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/coronavirus-tijdlijn>

2 Introductie van het onderzoek

2.1 Aanleiding

Samengevat

Het is aannemelijk dat blootstelling aan luchtverontreiniging kan bijdragen aan een hoger risico op infectie met het coronavirus (SARS-CoV-2) en aan de ernst van de ziekte COVID-19. In Nederland kwamen aan het begin van de COVID-19-epidemie veel besmettingen voor in gebieden met relatief hoge fijnstofconcentraties. Ook leken mensen op plaatsen waar de lucht relatief meer vervuild is, vaker ernstig ziek te worden. Er waren veel vragen over in de maatschappij. Tevens verschenen er steeds meer goed uitgevoerde internationale onderzoeken waar een verband werd gelegd tussen een relatief slechte luchtkwaliteit en COVID-19. Desondanks konden we op basis van bestaand onderzoek nog geen uitspraken doen over hoe groot de invloed van luchtverontreiniging is op het infectierisico van SARS-CoV-2 en de ernst van de ziekte COVID-19 in Nederland. Evenmin was bekend of bepaalde bronnen van luchtverontreiniging meer invloed hierop hebben. In opdracht van de ministeries VWS, LNV en IenW deed het RIVM samen met de Universiteit Utrecht, Wageningen Bioveterinary Research en GGD GHOR Nederland hier onderzoek naar. De resultaten hiervan leest u in dit rapport.

In Nederland kwamen aan het begin van de COVID-19-epidemie veel besmettingen voor in gebieden met hogere concentraties fijnstof, voornamelijk door veehouderij. Ook waren er internationale onderzoeken waarin een mogelijk verband werd gelegd tussen een slechtere luchtkwaliteit en COVID-19. Het leek er dus op dat luchtverontreiniging zou kunnen leiden tot meer besmettingen met SARS-CoV-2. Ook leken mensen met COVID-19 op plaatsen waar de lucht vuiler is, vaker ernstig ziek te worden. Er waren veel vragen hierover in de maatschappij. Later waren er ook veel besmettingen in gebieden met een slechtere luchtkwaliteit, maar met weinig tot geen veehouderij, én in gebieden waar de luchtkwaliteit beter was.

Naar aanleiding hiervan hebben de ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS), Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV) en Infrastructuur en Waterstaat (IenW) het RIVM verzocht om onderzoek te doen in samenwerking met de Universiteit Utrecht (UU), Wageningen Bioveterinary Research (WBVR) en GGD GHOR Nederland (koepel van GGD'en). Het onderzoek bevat verschillende sporen: een studie naar de effecten van langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging op COVID-19, een studie naar de effecten van kortdurende blootstelling aan luchtverontreiniging op COVID-19, en een studie naar de effecten van zowel langdurige als kortdurende blootstelling aan luchtverontreiniging op COVID-19 in vergelijking met andere luchtweginfecties (zie ook Bijlage 1). Gezamenlijk dragen deze sporen bij aan beter inzicht in de potentiële verbanden tussen luchtverontreiniging (met specifiek aandacht voor verschillende luchtverontreinigende bronnen) en COVID-19.

2.2 Doelstelling

Voor het onderzoek naar luchtkwaliteit en COVID-19 is de volgende algemene onderzoeksvraag geformuleerd:

Staat een slechte luchtkwaliteit in verband met meer SARS-CoV-2-besmettingen en met ernstige COVID-19 in Nederland?

Daarbij is in dit onderzoek specifiek aandacht voor de volgende factoren:

- SARS-CoV-2-besmettingen en ernstige COVID-19.
 - o Er is onderzoek gedaan naar luchtverontreiniging als factor die het risico op SARS-CoV-2-infectie verhoogt (zie voor toelichting op deze aanleiding 1.2.1). Dit is ook gedaan in vergelijking met het risico op andere luchtweginfecties.
 - o Ook is er aandacht voor de ernst van COVID-19 door te kijken naar ziekenhuisopnames en sterfte (zie voor toelichting op deze aanleiding 1.2.2).
- Kortdurende en langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging.
 - o Er is onderzoek gedaan naar kortdurende blootstelling: Wat zijn de effecten van variatie van luchtverontreiniging in de tijd? Oftewel: Zijn er hogere risico's na meer vervuilde dagen? (zie voor toelichting op deze aanleiding 1.1.1).
 - o Ook zijn de effecten van langdurige blootstelling onderzocht: Wat zijn de effecten van variatie in luchtverontreiniging in de ruimte? Oftewel: Zijn er hogere risico's op meer vervuilde plekken (in de drie jaren voorafgaand aan de COVID-19-epidemie)? (zie voor toelichting op deze aanleiding 1.1.1).
- Componenten en bronnen van herkomst van luchtverontreiniging.
 - o Het onderzoek heeft zich ook gericht op de effecten van verschillende componenten van de luchtverontreiniging: fijnstof (PM₁₀ en PM_{2,5}), stikstofdioxide (NO₂) en ozon (O₃, enkel in de studies naar kortdurende blootstelling ter achtergrondcorrectie) (zie voor toelichting op deze aanleiding 1.1.2).
 - o Daarnaast is aandacht besteed aan de bijdragen van de belangrijkste bronnen van luchtverontreiniging in Nederland (ingedeeld in categorieën): wegverkeer, industrie, veehouderij, overige landbouwbronnen, overige Nederlandse bronnen en buitenlandse bronnen (zie voor toelichting op deze aanleiding 1.1.2). De Nederlandse bronnen "industrie", "wegverkeer", "veehouderij", en "overige landbouwbronnen" zijn gekozen omdat deze voor de onderzoeksvraag en het mogelijke handelingsperspectief maatschappelijk relevant waren. Daarnaast zijn "overige Nederlandse bronnen" en "buitenlandse bronnen" in de analyses opgenomen om ook rekening te houden met deze belangrijke blootstellingen (ter achtergrondcorrectie). De resultaten van deze laatste twee categorieën zijn, omdat zij veel verschillende soorten bronnen omvatten, niet op dezelfde manier te interpreteren als de specifiek opgenomen Nederlandse broncategorieën (zie 3.2.2.1).

Wat de onderzochte klinische uitkomsten betreft, richt dit onderzoek zich specifiek op de acute fase van SARS-CoV-2-infectie en onderzoekt het niet de langdurige gezondheidsklachten die kunnen ontstaan na het doormaken van COVID-19 (Long COVID of Post-COVID)⁷, omdat bij de opzet van dit onderzoek in 2020 deze klachten nog niet bekend waren en er geen gegevens beschikbaar waren.

Met dit onderzoek wordt geleerd van de ernstige COVID-19-crisis. Daarmee wordt bijgedragen aan het opbouwen van een wetenschappelijke kennisbasis die essentieel is bij de aanpak van mogelijke vergelijkbare crises in de toekomst.

2.3 Algemene onderzoeksprojectstructuur

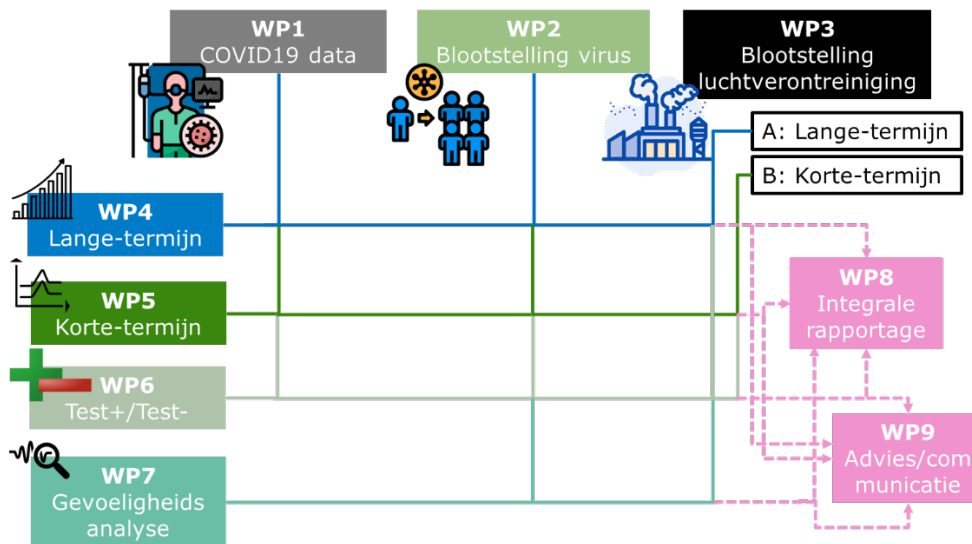
Het onderzoeksproject is verdeeld in verschillende deelonderzoeken die werkpakketten genoemd worden. De benodigde gegevens voor de analyses zijn bijeengebracht in werkpakketten 1 en 3 (Figuur 4, zie ook Bijlage 1). Er zijn gegevens op individueel niveau verkregen voor demografische kenmerken van de gehele Nederlandse populatie. Deze zijn gekoppeld aan landsdekkende gegevens over SARS-CoV-2-besmettingen, ziekenhuisopnames en sterfte door COVID-19 op individueel niveau. Vanuit de surveillance door het RIVM is daarnaast gedetailleerde informatie over de (lokale) infectiedruk verkregen (werkpakket 2). Geografisch gedetailleerde luchtkwaliteitsgegevens zijn beschikbaar gemaakt voor verschillende jaren in en voorafgaand aan de COVID-19-epidemie, waarbij – waar mogelijk – ook onderscheid is gemaakt naar bronnen van luchtverontreiniging (werkpakket 3).

Vervolgens zijn verschillende typen epidemiologisch onderzoek gestart (werkpakketten 4-7, Bijlage 1) naar:

1. Invloed van langdurige blootstelling aan PM₁₀, PM_{2,5} en NO₂ op
 - a. het voorkomen van SARS-CoV-2-besmettingen in de gehele Nederlandse populatie, dat wil zeggen algehele SARS-CoV-2-infectierisico (studieperiode 1 juni 2020 – 31 januari 2021; werkpakket 4);
 - b. het voorkomen van SARS-CoV-2-besmettingen onder individuen met klachten die een SARS-CoV-2-test hebben ondergaan, dat wil zeggen SARS-CoV-2-infectierisico ten opzichte van andere luchtweginfecties (studieperiode 1 juni – 30 november 2020; werkpakket 6);
 - c. de ernst van COVID-19 (ziekenhuisopname en sterfte door COVID-19) in de gehele Nederlandse populatie; dat wil zeggen algehele risico op ziekenhuisopname of sterfte door COVID-19 (studieperiode respectievelijk 1 februari – 31 december 2020 en 1 februari 2020 – 31 januari 2021; werkpakket 4);
 - d. de sterfte onder mensen die in het ziekenhuis zijn opgenomen door ernstige COVID-19, dat wil zeggen de ernst van beloop bij al ernstig zieke mensen (studieperiode 1 februari – 31 december 2020; werkpakket 4);
 - e. gelijk aan 1.a, 1.b, 1.c en 1.d, onderscheid makend naar de bron (categorie) van fijnstof.

⁷ <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/coronavirus-covid-19/luchtwegvirussen-zoals-griep-en-corona/post-covid>

2. Invloed van kortdurende blootstelling aan PM10, PM2,5 en NO₂ op
 - a. het voorkomen van SARS-CoV-2-besmettingen onder individuen met klachten die een SARS-CoV-2-test hebben ondergaan, dat wil zeggen SARS-CoV-2-infectierisico ten opzichte van andere luchtweginfecties (studieperiode 1 juni – 30 november 2020; werkpakket 6);
 - b. de ernst van COVID-19 (ziekenhuisopname en sterfte door COVID-19) in de gehele Nederlandse populatie; dat wil zeggen algehele risico op ziekenhuisopname of sterfte door COVID-19 (studieperiode 1 februari – 31 december 2020; werkpakket 5).



Figuur 4 Structuur van de werkpakketten van het onderzoek.

Aanvankelijk zijn er ook simulatiestudies opgezet om te bepalen in welke mate de bevindingen verklaard kunnen worden door beperkingen in de beschikbare data en methoden (werkpakket 7). Gaandeweg leek het echter efficiënter om deze simulaties in beknopte vorm binnen werkpakket 2 uit te voeren om de in dit onderzoek gebruikte modellen te valideren; werkpakket 7 is daarom beëindigd.

Een wetenschappelijke adviesraad met daarin internationale, onafhankelijke experts keek met de onderzoekers mee en gaf advies over methoden en interpretatie van de resultaten (zie Bijlage 2). Ook een maatschappelijke klankbordgroep (werkpakket 9, Bijlage 1) met diverse Nederlandse maatschappelijke partijen (samenstelling in Bijlage 2) werd regelmatig bijeengebracht. Deze klankbordgroep is opgericht om betrokken organisaties tussentijds te informeren over (de voortgang van) het onderzoek en om te toetsen of het onderzoek antwoord geeft op de vragen die er leven bij de organisaties. In Bijlage 2 wordt de onderzoeksgroep en governance van dit onderzoek nader toegelicht. Het onderzoek heeft tot nu toe geresulteerd in drie wetenschappelijke artikelen. Dit rapport vat deze artikelen samen en brengt ze bijeen.

De links naar de wetenschappelijke artikelen staan op:
www.rivm.nl/publicaties/luchtkwaliteit-en-covid-19

3 Gezondheidsgegevens en luchtkwaliteitsgegevens

3.1 Gezondheidsgegevens

3.1.1 *Vóórkomen en ernst van COVID-19*

Uitkomstmaat infectie

In juni 2020 zijn openbare testlocaties voor SARS-CoV-2-infectie geopend in de 25 GGD'en van Nederland. Test-bevestigde SARS-CoV-2-infectie werd meldingsplichtig in Nederland en wanneer een dergelijke bevestiging werd gedaan in een testlocatie, werd deze geregistreerd in een gecentraliseerde database genaamd "CoronIT". Deze database bevat alle testresultaten, zowel positieve als negatieve, van alle openbare testfaciliteiten in het land. Van 1 juni 2020 tot 30 november 2020 was het testen beperkt tot mensen ouder dan 12 jaar die een of meer symptomen hadden die overeenkwamen met COVID-19, te weten: loopneus, hoesten, kortademigheid of moeite met ademen, koorts, verlies van smaak of reuk. Vanaf 1 december 2020 werd het testen uitgebreid naar mensen zonder symptomen in het kader van bron- en contactonderzoek, en vanaf 1 januari 2021 naar kinderen jonger dan 12 jaar, reizigers en mensen in quarantaine. Omdat een persoon in de loop van de tijd meerdere tests kan laten uitvoeren, zijn de testen van dezelfde persoon uitgesloten na de eerste positieve test, aangezien sommige personen herhaaldelijk positief kunnen testen na infectie. Ook uitgesloten zijn tests van mensen die werkzaam zijn in de zorgsector en van mensen die in zorginstellingen zoals verpleeghuizen wonen vanwege hun andere risico op virus blootstelling, vatbaarheid voor infectie en/of testbeleid in vergelijking met de algemene bevolking. Daarnaast zijn er een aantal algemene exclusiecriteria (zie 3.1.2) toegepast voor de uitkomstmaat infectie.

Uitkomstmaat ziekenhuisopname

Er is gebruikgemaakt van gegevens over ziekenhuisopnames voor COVID-19 voor het hele jaar 2020 afkomstig van de Dutch Hospital Data (DHD) database. Deze database bevat informatie van alle opgenomen patiënten in alle ziekenhuizen in Nederland. Patiënten die voor het eerst in ziekenhuizen werden opgenomen met COVID-19 (ICD-10 codes: U07.1, U07.2) als hoofddiagnose zijn meegenomen in het onderzoek. Indien een patiënt meerdere opnames had, werd alleen de eerste opname in de analyse behouden. De algemene exclusiecriteria (zie 3.1.2) zijn ook toegepast voor de uitkomstmaat ziekenhuisopname.

Uitkomstmaat sterfte

Er is gebruikgemaakt van de COVID-19-sterftegegevens verkregen uit de Gemeentelijke Basisadministratie persoonsgegevens. Sterfte werd gedefinieerd op basis van de onderliggende doodsoorzaak die op overlijdensakten werd geregistreerd als ICD-10-codes U07.1 en U07.2. De algemene exclusiecriteria (zie 3.1.2) zijn ook toegepast voor de uitkomstmaat sterfte.

3.1.2 *Kenmerken van de studiepopulatie*

De studiepopulatie omvat in principe de gehele populatie van Nederland. Geëxcludeerd zijn:

- Mensen jonger dan 18 jaar (vanwege wisselend COVID-19 testbeleid over tijd).
- Zorgmedewerkers en verzorging- en verpleeghuisbewoners (vanwege afwijkend COVID-19 testbeleid en hoger risico op infectie).
- Mensen die van adres zijn veranderd (door verhuizing, migratie, enz.) in de blootstellingsperiodes (2017-2019 voor langdurige blootstelling, zie ook 3.2.2; en 1 of 2 weken voor kortdurende blootstelling, zie ook 3.2.1).
- Mensen die binnen 1 km van de grens van Nederland met België en Duitsland woonden (waarvoor de blootstelling aan luchtverontreiniging niet nauwkeurig kon worden geschat).
- Mensen waarvoor geen gegevens beschikbaar waren over de te bestuderen demografische en persoonlijke kenmerken.

Gegevens over leeftijd, geslacht, migratieachtergrond, beroep en of men verbleef in een verzorg- of verpleeghuis werden via een geanonimiseerde link binnen de beveiligde Microdata-omgeving van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS), op individueel niveau, toegevoegd aan de eerder genoemde gezondheidsgegevens. Ook werden de gegevens verrijkt met de omvang van het huishouden, de sociaal economische status op individueel niveau (hoogst genoten opleidingsniveau, vermogen huishouden), sociaal economische status op buurtniveau en mate van stedelijkheid. Deze gegevens zijn in de analyses gebruikt voor correctie van de onderzochte effecten. Voor een toelichting op deze gegevens zie de website van CBS-Microdata.⁸

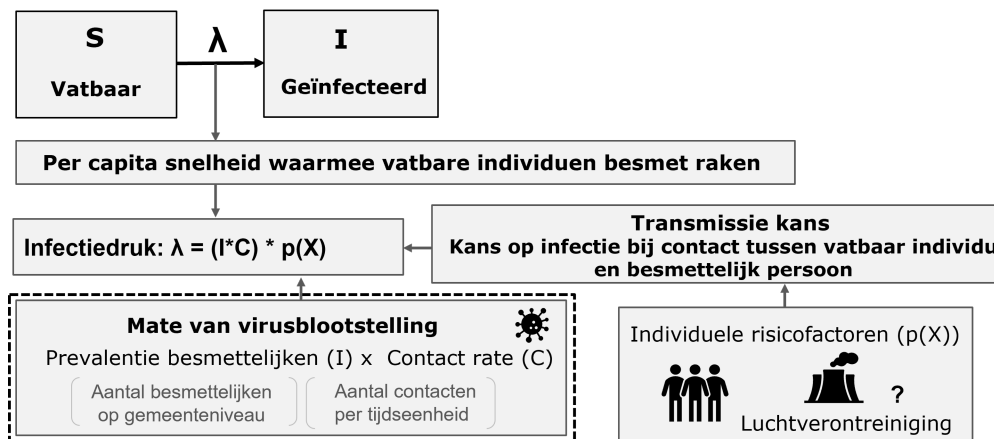
3.1.3 *Infectiedruk in ruimte en tijd*

Bij de verschillende analyses naar het mogelijke verband tussen luchtverontreiniging en COVID-19 is het van belang rekening te houden met de mate waarin het virus onder de populatie circuleert, wat zowel in plaats als tijd sterk kan variëren. Door correlatie tussen de (onbekende) mate van blootstelling aan het virus en incidentie van COVID-19 kan dit namelijk een belangrijke verstoringende variabele zijn bij het analyseren van mogelijke associaties tussen luchtkwaliteit en de incidentie van COVID-19. In dit project is daarom met de beschikbare databronnen een zo goed mogelijke reconstructie gemaakt van de blootstelling aan SARS-CoV-2, in de ruimte en tijd. Deze informatie is gebruikt om bij de epidemiologische analyses over de langdurige blootstelling rekening te kunnen houden met de blootstelling aan SARS-CoV-2 en dus het infectierisico in ruimte en tijd.

Voor de berekening van de virusblootstelling is gebruikgemaakt van modellen voor infectieziektetransmissie. In deze modellen, wordt de populatie ingedeeld in compartimenten afhankelijk van de toestand waarin individuen verkeren. Het belangrijkste onderscheid is tussen individuen die vatbaar zijn (*S*, *Susceptible*), geïnfecteerd en besmettelijk (*I*, *Infectious*), of hersteld en immuun (*R*, *Recovered*). Vervolgens beschrijven deze modellen bepaalde aspecten van transmissiedynamiek aan de hand van vergelijkingen.

⁸ <https://www.cbs.nl/microdata>

Een centraal begrip in deze modellen is de infectiedruk, wat de (per capita) snelheid (kans per tijdseenheid, hazard) is waarmee vatbare individuen (S) besmet raken. Deze kan worden uitgedrukt als $\lambda = (C \cdot I) \cdot p(X)$, waarbij λ staat voor de infectiedruk, $C \cdot I$ voor de mate van virusblootstelling, en $p(X)$ voor de transmissiekans of de kans op infectie bij contact tussen een vatbaar individu en een besmettelijk persoon. De snelheid waarmee vatbare individuen geïnfecteerd raken is dus een functie van de mate van virusblootstelling en de kans dat het virus wordt overgedragen bij contact. Hierbij wordt de mate van virusblootstelling ($C \cdot I$) uitgedrukt als het totale aantal contacten dat vatbare individuen maken per tijdseenheid (de contact rate C), vermenigvuldigd met de proportie van de populatie die besmettelijk is (de prevalentie I), terwijl $p(X)$ de kans op overdracht vertegenwoordigt (kans op infectie bij contact tussen een vatbaar en besmettelijk individu) (Figuur 5).



Figuur 5 Conceptueel analysekader voor modellering van virusblootstelling.

De infectiedruk wordt bepaald door twee factoren, de mate van virusblootstelling (aantal besmettelijke contacten) en de overdrachtskans (besmettingskans per besmettelijk contact). Dit laatste is afhankelijk van individuele risicofactoren (X) die de vatbaarheid van een individu bepalen. Hieruit volgt dat als de mate van blootstelling aan het virus bekend is, het mogelijk wordt om hazard ratio's in te schatten voor mogelijke individuele risicofactoren, waaronder luchtverontreiniging. Dienovereenkomstig werd voor dit onderzoek de mate van virusblootstelling gereconstrueerd in ruimte (per gemeente) en tijd (per week) op basis van ziekenhuisopname-incidentiegegevens, met behulp van het reproductiegetal (R_t) als proxy voor het contactpercentage.

3.2 Luchtkwaliteitsgegevens

Voor dit project is gebruikgemaakt van de Grootschalige Concentratiekaarten Nederland (GCN-kaarten).⁹ Deze kaarten geven een beeld van de jaargemiddelde concentraties van verontreinigende stoffen in de lucht op een ruimtelijke resolutie van 1x1 km (21). De kaarten zijn gebaseerd op metingen van de luchtkwaliteit op tientallen plekken in Nederland in combinatie met modelberekeningen met gebruik

⁹ <https://www.rivm.nl/gcn-gdn-kaarten>

van het Operationele Prioritaire Stoffen (OPS) model (22-24). Dit model berekent de jaargemiddelde PM10 en PM2,5 concentraties op basis van emissies en hun verspreiding, transport, chemische omzetting, depositie en meteorologische omstandigheden. Brongegevens voor het OPS-model zijn de officieel gerapporteerde emissies en emissies uit omliggende landen. NO₂ concentraties zijn berekend uit de gemodelleerde NO_x concentratie en een empirisch verband tussen jaargemiddelde gemeten NO_x en NO₂ concentraties (25, 26). De totale PM10 en PM2,5 concentraties zijn de som van de bijdragen van primaire PM-emissies, secundair fijnstof, bodemstof en zeezout.

De kaarten van de uur- en daggemiddelde concentraties van PM10, PM2,5, NO₂ en O₃ in Nederland zijn met behulp van het *Residual Interpolation Optimized for Ozone* (RIO) model opgesteld (27). Deze RIO-kaarten hebben een ruimtelijke resolutie van 4x4 km. Zie voor meer details over deze gegevens de website van het RIVM.¹⁰

3.2.1 Kortdurende blootstelling

De daggemiddelde concentraties van PM10, PM2,5, NO₂ en hoogste 8-uursgemiddelde van O₃ van de RIO-kaarten voor het jaar 2020 werden in dit onderzoek gebruikt als de kortdurende blootstelling. Met kortdurende blootstelling wordt bedoeld 1 tot 2 weken voorafgaand aan de onderzochte gezondheidsuitkomst.

3.2.2 Langdurige blootstelling

De jaargemiddelde concentraties van PM10, PM2,5 en NO₂ van de OPS-kaarten over de drie jaar voor de COVID-19-epidemie (2017-2019) werden in dit onderzoek gebruikt als de langdurige blootstelling.

3.2.2.1 Bronbijdrage

De bijdrage van elke broncategorie aan de totale fijnstofconcentraties is apart berekend. Hierbij werden de bronnen van fijnstof onderverdeeld in zes hoofdcategorieën: wegverkeer, industrie, veehouderij, overige landbouwbronnen, overige Nederlandse bronnen (diversen), en buitenlandse bronnen (dat wil zeggen buiten Nederland, diversen). Bronbijdragen zijn hier alleen bestudeerd voor PM10 en PM2,5 omdat deze verschillende (mengsels van) componenten kunnen bevatten afhankelijk van de emissiebron van herkomst, terwijl NO₂ ongeacht de bron hetzelfde molecuul is. Industrie, wegverkeer, veehouderij en overige landbouwbronnen zijn specifieke (Nederlandse) bronnen, terwijl "overige Nederlandse bronnen" en "buitenlandse bronnen" twee grote groepen met daarin diverse overige bronnen zijn (zie ook 2.2).

3.3 Weergave resultaten

Voor de beoordeling van de resultaten is het goed om te weten hoe de risico's zijn uitgedrukt. De risico's zijn uitgedrukt per IQR-toename in de concentratie van luchtverontreinigende stof. IQR staat voor Interquartile Range en wordt ook wel interkwartielafstand genoemd. Deze IQR geeft het verschil in de concentraties van luchtverontreinigende stoffen tussen mensen die verbleven op woonadressen met de 25 procent laagste blootstelling en mensen die verbleven op woonadressen met de 25 procent hoogste blootstelling aan deze luchtverontreinigende stoffen.

¹⁰ <https://www.rivm.nl/lucht/meten-modelleren-berekenen/rekenen-met-modellen>

Deze maat zegt iets over de mate van spreiding in blootstelling aan luchtverontreiniging die in het gehele onderzoeksgebied optreedt. Het uitdrukken van de risico's per IQR-toename is een manier om te laten zien in welke mate het risico op een bepaald gezondheidseffect toeneemt tussen mensen met een relatief lage (25 procent laagste) blootstelling en de mensen met een relatief hoge (25 procent hoogste) blootstelling aan de concentraties van de onderzochte luchtverontreinigende stoffen. Dit is een gebruikelijke manier om het risico door blootstelling aan luchtverontreiniging uit te drukken in epidemiologisch onderzoek.

In de deelstudies van dit onderzoek zijn de risico's uitgedrukt als Hazard Ratio's, Odds Ratio's of Risk Ratio's. Dit zijn verschillende maar vergelijkbare effectmaten waarbij een ratio boven de 1 aangeeft dat het risico op een bepaald gezondheidseffect toeneemt met een hogere mate aan blootstelling aan luchtverontreiniging, en een ratio onder de 1 aangeeft dat het risico op een bepaald gezondheidseffect afneemt met een hogere mate van blootstelling aan luchtverontreiniging. Als de ratio bijvoorbeeld 1,1 is per IQR-toename, dan wil dit zeggen dat de 25 procent hoogst blootgestelden een 10 procent extra risico hebben op een bepaalde gezondheidsuitkomst (bv. SARS-CoV2-infectie) dan de 25 procent laagst blootgestelden in het onderzoek. Bij een ratio van 0,9, is het extra risico -10 procent. Dit wil zeggen dat de 25 procent hoogst blootgestelden een 10 procent lager risico hebben dan de 25 procent laagst blootgestelden. Bij een ratio van 1,0 is er geen verschil in risico tussen de 25 procent laagst en de 25 procent hoogst blootgestelden. Ter vereenvoudiging is er in dit rapport voor gekozen om de risico's niet als ratio's uit te drukken, maar het percentage extra risico te gebruiken.

De extra risico's worden weergegeven met een 95 procent betrouwbaarheidsinterval. Dit interval geeft het bereik van de waarden die met 95 procent betrouwbaarheid de werkelijke waarde omvatten. Het betrouwbaarheidsinterval wordt gebruikt om de nauwkeurigheid van extra risico's aan te geven: hoe smaller het betrouwbaarheidsinterval, hoe nauwkeuriger de schatting. Als het betrouwbaarheidsinterval 0 procent omvat, is het berekende extra risico niet-statistisch significant.

Naast het uitdrukken van het risico per IQR-toename kunnen de risico's ook worden uitgedrukt per vaste eenheid toename in de blootstellingsconcentratie (bijvoorbeeld 1 µg/m³ fijnstof). Dit is in de Engelstalige wetenschappelijke artikelen waarop dit rapport is gebaseerd soms gedaan in aanvulling op het uitdrukken van de risico's per IQR-toename, zodat de resultaten beter tussen landen of onderzoeken onderling kunnen worden vergeleken (zie www.rivm.nl/publicaties/luchtkwaliteit-en-covid-19 voor de links naar de wetenschappelijke artikelen). De IQR is namelijk verschillend per land of onderzoek. Een andere reden is dat je beter kan zien hoe de gezondheidswerking van elke stof of elke bron onderling verschilt.

Om verder te helpen met de interpretatie van de resultaten, is er een schatting gemaakt van het totale aantal ziektegevallen (infecties, ziekenhuisopnames, sterfte) dat toe is te schrijven aan hoge langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging. Voor zo'n schatting moet er gekozen worden welke blootstellingsconcentratie wordt gezien als hoog.

Er is gekozen om in elke berekening als referentie de mediane (gemiddelde) blootstelling te nemen, wat betekent dat 50 procent van de mensen in de bevolking hierboven zaten, en 50 procent hieronder. Vervolgens is berekend hoeveel minder ziektegevallen er geweest zouden zijn als de blootstelling van de 50 procent mensen met hoge blootstelling gelijk zou zijn geweest aan de mediaan. Deze berekening kan voor de verschillende luchtverontreinigingscomponenten (PM10, PM2,5, NO₂) apart worden gedaan, waarbij de mediane waarde wel telkens specifiek bepaald moet worden. Meer details over deze berekeningen staan in Bijlage 3.

4 Onderzoeksresultaten en duiding

4.1 Is er een verband tussen blootstelling aan luchtverontreiniging en het vóórkomen van SARS-CoV-2-infectie?

4.1.1 *Langdurige verhoogde blootstelling aan luchtverontreiniging hangt samen met verhoogd risico op SARS-CoV-2-infectie*

Meer details over deze resultaten staan in de wetenschappelijke artikelen (link naar deze artikelen kunt u vinden: www.rivm.nl/publicaties/luchtkwaliteit-en-covid-19).

Verhoogde blootstelling aan fijnstof en NO₂ in de drie jaren vóór de COVID-19-epidemie hangt samen met meer besmettingen met SARS-CoV-2. Dit bleef het geval wanneer rekening werd gehouden met de variatie in infectiedruk in ruimte en tijd. Van de nader onderzochte bronnen van fijnstof worden significante effecten gezien voor veehouderij en wegverkeer. Ook voor andere bronnencategorieën zijn er significante effecten te zien, vooral voor alle buitenlandse bronnen tezamen.

4.1.1.1 Waaruit blijkt dit?

De blootstelling aan PM₁₀, PM_{2,5} en NO₂ in de drie jaar vóór de COVID-19-epidemie hangt samen met een verhoogd risico op SARS-CoV-2-infectie. De risico's zijn uitgedrukt als percentage extra risico per IQR-toename (in deze studie: 1,87 µg/m³ voor PM₁₀, 1,35 µg/m³ voor PM_{2,5} en 6,07 µg/m³ voor NO₂). Voor PM₁₀ hangt deze IQR-toename samen met een 7 procent hoger infectierisico (Tabel 2). Dat wil zeggen dat de Nederlandse volwassenen die op een plek met een relatief hoge PM₁₀ concentratie woonden, een 7 procent hogere kans hadden om geïnfecteerd te raken met SARS-CoV-2 dan de Nederlandse volwassenen die op een plek woonden met een relatief lage PM₁₀ concentratie. Voor PM_{2,5} hangt deze blootstellingstoename samen met een 8 procent verhoogd infectierisico. Voor NO₂ is dit 3 procent. Omdat de fijnstof en NO₂ concentraties samenhangen is ook de invloed van beide componenten samen bekeken. Dan blijft alleen het positieve verband van fijnstof staan. Hoewel de samenhang tussen fijnstof en NO₂ het moeilijk maakt om de effecten ervan te onderscheiden, lijkt het erop dat de effecten van fijnstof sterker zijn.

Van de drie nader onderzochte Nederlandse bronnen (industrie, veehouderij, wegverkeer) worden significante effecten gezien voor veehouderij en wegverkeer, waarbij de effecten het grootste zijn voor blootstelling aan PM_{2,5} uit de veehouderij (Tabel 2). Omdat de effecten per eenheid (1 µg/m³) blootstelling ook zo verschillen per bron, wordt dit mogelijk verklaard door de samenstelling van het fijnstofmengsel (inclusief primaire en secundaire stoffen; zie ook 1.1.2 en 3.3) afkomstig van deze specifieke bronnen. Industrie lijkt geen significant effect te hebben, maar de IQR voor industrie is ook het laagst, wat een laag contrast in blootstelling betekent en dus ook een lagere kans op verschil in effect. De effecten van buitenlandse en overige Nederlandse

bronnen waren ook significant, maar deze kunnen niet op dezelfde manier geïnterpreteerd worden als de andere bronnen omdat het om veel bredere groepen bronnen gaat (zie 2.2 en 3.2.2.1).

Over het algemeen bevestigen deze resultaten die uit andere onderzoeken in het buitenland: langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging hangt samen met een verhoogd SARS-CoV-2-infectierisico.

Tabel 2 Onderzoekresultaten voor studie naar de effecten van langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging op SARS-CoV-2-infectie.

Bron van luchtverontreiniging		Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per IQR-toename
PM10	Nederlandse bronnen	
	<i>Industrie</i>	0,0% (-0,1% ; 0,1%)
	<i>Veehouderij</i>	2,2% (1,5% ; 2,9%)
	<i>Wegverkeer</i>	1,7% (0,4% ; 3,1%)
	<i>Overige bronnen</i>	5,0% (3,4% ; 6,6%)
	Buitenlandse bronnen	10,5% (8,9% ; 12,1%)
	TOTAAL	7,2% (6,1% ; 8,3%)
PM2,5	Nederlandse bronnen	
	<i>Industrie</i>	0,0% (-0,1% ; 0,1%)
	<i>Veehouderij</i>	5,2% (3,7% ; 6,6%)
	<i>Wegverkeer</i>	0,7% (-0,9% ; 2,3%)
	<i>Overige bronnen</i>	5,0% (3,4% ; 6,6%)
	Buitenlandse bronnen	10,4% (8,8% ; 12,0%)
	TOTAAL	8,1% (7,0% ; 9,1%)
NO₂	TOTAAL	2,7% (1,6% ; 3,9%)

Overige agrarische bronnen in Nederland zijn uit deze analyses gelaten vanwege hoge correlatie met veehouderij. IQR = interquartile range of interkwartielafstand. Totaal IQR: PM10 = 1,87 µg/m³, PM2,5 = 1,35 µg/m³, NO₂ = 6,07 µg/m³. IQR PM10: buitenlandse bronnen = 1,66 µg/m³, industrie = 0,26 µg/m³, veehouderij = 0,44 µg/m³, wegverkeer = 0,59 µg/m³, overige bronnen = 1,26 µg/m³. IQR PM2,5: buitenlandse bronnen = 1,37 µg/m³, industrie = 0,16 µg/m³, veehouderij = 0,28 µg/m³, wegverkeer = 0,42 µg/m³, overige bronnen = 1,02 µg/m³. Effecten in de tabel zijn vanuit oorspronkelijke Hazard Ratio's vertaald naar extra risico's (zie 3.3). Statistisch significant is vetgedrukt weergegeven.

Om een beeld te geven van wat bovenstaande risico's betekenen, is een schatting gemaakt van hoeveel van de 765.396 positieve testgevallen in de teststraten in de onderzoeksperiode (1 juni 2020 – 31 januari 2021) toe te schrijven zijn aan luchtverontreiniging. Hierbij is gekeken naar het aantal gevallen dat voorkomen had kunnen worden als de 50 procent hoogst blootgestelde mensen in de populatie, in plaats van een relatief hoge blootstelling aan fijnstof, een mediane (gemiddelde) blootstelling zouden hebben gehad (zie 3.3). Volgens deze schattingen hadden er, als alle PM10 blootstelling boven de mediaan terug gebracht zou zijn naar de mediaan (18,4 µg/m³), ongeveer 12.700 (1 op 60) gevallen voorkomen kunnen worden. Voor PM2,5 had eenzelfde soort reductie naar de mediaan (11,07 µg/m³) ongeveer 13.700 (1 op 56) gevallen voorkomen kunnen hebben. Hierbij kunnen het aantal voorkomen gevallen voor PM10 en PM2,5 niet bij elkaar worden opgeteld omdat PM2,5 onderdeel uitmaakt van PM10. Tenslotte hadden

er bij eenzelfde soort reductie naar de mediaan voor NO₂ (17,87 µg/m³) ongeveer 6200 (1 op 123) gevallen voorkomen kunnen worden.

4.1.1.2 Hoe werd dit onderzocht?

In deze studie is gekeken wat het SARS-CoV-2-infectierisico is in relatie tot blootstelling aan PM₁₀, PM_{2,5} en NO₂ concentraties in de buitenlucht op het woonadres van mensen in Nederland in de drie jaar voorafgaand aan de epidemie (2017-2019, zie langdurige blootstelling databeschrijving in 3.2.2). Dit is ook gedaan met blootstelling aan fijnstof uitgesplitst naar verschillende bronnen. Hiervoor zijn landelijke gezondheidsgegevens op individueel niveau gebruikt, en er is rekening gehouden met de mate van circulatie van SARS-CoV-2 per gemeente per week (zie beschrijving "infectiedruk in tijd en ruimte" in 3.1.3). In het onderzoek zijn mensen meegenomen die in de periode 1 juni 2020-31 januari 2021 een GGD-teststraat bezochten (zie beschrijving uitkomstmaat "infectie" in 3.1.1). Deze periode is gekozen omdat er vóór juni 2020 nog geen publieke GGD-teststraten open waren (en er dus geen consistente testgegevens beschikbaar waren) en er vanaf februari 2021 gestart werd met het vaccineren van de onderzoekspopulatie en nieuwe virusvarianten begonnen te circuleren. Beide zijn factoren die de analyses bemoeilijkt zouden hebben.

In de analyses is de tijd tot SARS-CoV-2-infectie van elk individu geanalyseerd als een functie van de mate van virusblootstelling en andere risicofactoren met behulp van zogenaamde *survival analyses* of overlevingsanalyses met wekelijkse tijdsintervallen. Deze regressieanalyses maakten het mogelijk om te schatten in hoeverre blootstelling aan luchtverontreiniging bijdraagt aan het risico op infectie, rekening houdend met de mate van virusblootstelling en andere risicofactoren (zie "kenmerken van de studiepoulatie" in 3.1.2). Hiervoor zijn *generalized additive models* gebruikt. De onderzoekspopulatie voor de hoofdanalyses bestonden uit 8.299.321 personen. Onder deze populatie waren er in totaal 367.250 infecties (4,3 procent).

4.1.2 *Het risico op een SARS-CoV-2-infectie door langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging is grotendeels vergelijkbaar met het risico op andere luchtweginfecties*

Meer details over deze resultaten staan in de wetenschappelijke artikelen (link naar deze artikelen kunt u vinden: www.rivm.nl/publicaties/luchtkwaliteit-en-covid-19).

Langdurige blootstelling aan fijnstof en NO₂ in het algemeen lijkt geen andere effecten op SARS-CoV-2-infectierisico te hebben dan op andere luchtwegaandoeningen zoals andere luchtweginfecties. Er zijn echter significante effecten van langdurige blootstelling aan fijnstof uit specifieke broncategorieën, met name landbouw en alle buitenlandse bronnen tezamen, en kortdurende blootstelling aan PM_{2,5}.

4.1.2.1 Waaruit blijkt dit?

Langdurige blootstelling onder geteste mensen

Er is geen significante associatie tussen langdurige blootstelling aan fijnstof en NO₂ in het algemeen en de kans op een positieve (versus negatieve) testuitslag onder mensen die een SARS-CoV-2-test hebben ondergaan (1.704.602 tests, waarvan 196.025 [11,5 procent] positief). Worden fijnstof en NO₂ samen in een model geanalyseerd dan blijven de verbanden niet significant. Hieruit kan geconcludeerd worden dat luchtverontreiniging geen specifiek effect heeft op COVID-19 ten opzichte van andere luchtwegaandoeningen waarvan de symptomen lijken op een SARS-CoV-2-infectie, waaronder andere luchtweginfecties. De algemene aanbevelingen over het verbeteren van de luchtkwaliteit die gelden voor andere luchtwegaandoeningen zouden daarom ook voor COVID-19 gelden. Dit omdat op basis van de uitkomst van het onderzoek er verwacht kan worden dat een algemene afname van de luchtverontreiniging hetzelfde gunstige effect heeft op het terugdringen van de incidentie van COVID-19 als bij andere luchtweginfecties.

Uit de specifiek onderzochte Nederlandse bronnen blijkt dat mensen die langdurig zijn blootgesteld aan fijnstof uit veehouderij of overige agrarische bronnen relatief vaker een positieve SARS-CoV-2-testuitslag hebben. Ook hier zijn de risico's uitgedrukt per IQR-toename (in deze studie: 1,63 µg/m³ voor PM₁₀, 1,18 µg/m³ voor PM_{2,5} en 6,07 µg/m³ voor NO₂). Daarentegen hangt langdurige blootstelling aan fijnstof uit industrie samen met een iets lager risico om positief te testen op SARS-CoV-2-infectie (Tabel 3). Dat zou betekenen dat deze bron voor andere luchtwegaandoeningen dan SARS-CoV-2-infectie een belangrijkere risicofactor lijkt te zijn. Een mogelijke verklaring voor deze bronspecifieke effecten is net als eerder genoemd de samenstelling van het fijnstofmengsel (inclusief primaire en secundaire stoffen; zie 1.1.2 en 3.3) van deze specifieke bronnen.

Tabel 3 Onderzoekresultaten voor studie naar de effecten van langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging op een positieve vs. negatieve SARS-CoV-2-testuitslag onder geteste mensen.

Bron van luchtverontreiniging		Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per IQR-toename
PM₁₀	Nederlandse bronnen	
	<i>Industrie</i>	-0,6% (-1,3% ; 0,1%)
	<i>Veehouderij</i>	2,2% (0,8% ; 3,6%)
	<i>Overige agrarische bronnen</i>	1,6% (0,5% ; 2,7%)
	<i>Wegverkeer</i>	0,6% (-1,4% ; 2,6%)
	<i>Overige bronnen</i>	-2,9% (-5,3% ; -0,4%)
	Buitenlandse bronnen	15,2% (4,3% ; 27,4%)
TOTAAL	0,5% (-1,5% ; 2,5%)	
PM_{2,5}	Nederlandse bronnen	
	<i>Industrie</i>	-0,9% (-1,6% ; -0,1%)
	<i>Veehouderij</i>	7,3% (2,4% ; 12,4%)
	<i>Overige agrarische bronnen</i>	-0,6% (-0,9% ; 2,3%)
	<i>Wegverkeer</i>	-0,5% (-1,8% ; 2,8%)

Bron van luchtverontreiniging		Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per IQR-toename
	<i>Overige bronnen</i>	-2,8% (-5,4% ; 0,0%)
	Buitenlandse bronnen	18,0% (6,3% ; 31,1%)
	TOTAAL	-0,6% (-2,8% ; 1,7%)
NO₂	TOTAAL	-0,6% (-2,5% ; 1,4%)

IQR = interquartile range of interkwartielafstand.

Totaal IQR: PM10 = 1,63 µg/m³, PM2,5 = 1,18 µg/m³, NO₂ = 6,07 µg/m³.

IQR PM10: buitenlandse bronnen = 1,60 µg/m³, industrie = 0,23 µg/m³, veehouderij = 0,42 µg/m³, overige agrarische bronnen = 0,02 µg/m³, wegverkeer = 0,54 µg/m³, overige bronnen = 1,2 µg/m³.

IQR PM2,5: buitenlandse bronnen = 1,30 µg/m³, industrie = 0,14 µg/m³, veehouderij = 0,26 µg/m³, overige agrarische bronnen = 0,01 µg/m³, wegverkeer = 0,37 µg/m³, overige bronnen = 0,96 µg/m³.

Effecten in de tabel zijn vanuit oorspronkelijke Odds Ratio's vertaald naar extra risico's (zie 3.3); vetgedrukte cijfers zijn hier statistisch significant.

Kortdurende blootstelling onder geteste mensen

Daarnaast kwam uit de kortdurende blootstellingsanalyse (2.733.926 tests, waarvan 280.398 [10,3 procent] positief) naar voren dat mensen met een hogere blootstelling aan PM2,5 in de week of twee weken voor de testdag meer risico hebben op een positieve COVID-19-testuitslag, terwijl PM10, NO₂ en O₃ negatief samenhangen met het risico op positief te testen op SARS-CoV-2 (Tabel 4). Dat betekent dat deze stoffen voor andere luchtwegaandoeningen dan SARS-CoV-2-infectie een belangrijkere risicofactor lijken te zijn. Worden PM10 en NO₂ in hetzelfde model geanalyseerd dan komt PM10 wel naar voren als een risicofactor voor een positieve COVID-19-testuitslag. Dit doet twijfels rijzen over de causaliteit van dit verband. Verschillen in de resultaten tussen langdurige en kortdurende blootstelling kunnen mogelijk worden verklaard door de onderliggende werkingsmechanismen.

Tabel 4 Onderzoekresultaten voor studie naar de effecten van kortdurende blootstelling op een positieve vs. negatieve SARS-CoV-2-testuitslag onder geteste mensen.

	Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per IQR-toename	
	1 week ervoor	2 weken ervoor
PM10	-3,9% (-5,1% ; -2,7%)	-11,3% (-13,1% ; -9,4%)
PM2,5	2,4% (1,2% ; 3,6%)	5,5% (3,5% ; 7,5%)
NO₂	-8,1% (-9,3% ; -6,9%)	-12,0% (-13,4% ; -10,5%)
O₃	-10,9% (-12,2% ; -9,6%)	-28,9% (-30,8% ; -27,0%)

IQR = interquartile range of interkwartielafstand.

IQR 1 week: PM10 = 5,01 µg/m³, PM2,5 = 4,57 µg/m³, NO₂ = 7,56 µg/m³, O₃ = 19,62 µg/m³

IQR 2 weken: PM10 = 5,30 µg/m³, PM2,5 = 4,07 µg/m³, NO₂ = 7,00 µg/m³, O₃ = 22,45 µg/m³

Effecten in de tabel zijn vanuit oorspronkelijke Odds Ratio's vertaald naar extra risico's (zie 3.3); vetgedrukte cijfers zijn hier statistisch significant.

4.1.2.2

Hoe werd dit onderzocht?

De blootstelling aan PM10, PM2,5 en NO₂ concentraties op het woonadres van mensen is vergeleken met een positieve en negatieve COVID-19-testuitslag. Dit is gedaan bij mensen in Nederland met COVID-19 klachten die tussen 1 juni en 31 november 2020 een GGD-teststraat bezochten. Deze periode is gekozen omdat toen alleen

mensen met COVID-19 klachten (bijv. loopneus, hoesten, kortademigheid of moeite met ademen, koorts, verlies van smaak of reuk) zich mochten laten testen. Dit type onderzoekopzet heet *test-negative design* of test-negatieve studieopzet (28, 29) en kan aantonen of luchtverontreiniging andere effecten heeft op het voorkomen van COVID-19 in vergelijking met andere luchtweginfecties, dat wil zeggen of het verband tussen luchtverontreiniging en luchtweginfecties anders is voor COVID-19 (zie beschrijving uitkomstmaat "infectie" in 3.1.1). Hoewel personen met een negatieve COVID-19-testuitslag een andere reden voor hun symptomen hebben dan COVID-19, hoogstwaarschijnlijk een andere luchtweginfectie, kan niet worden uitgesloten dat sommige symptomen ook te wijten waren aan niet-besmettelijke aandoeningen (bijvoorbeeld allergieën, astma, enzovoort) of zelfs vervalste symptomen waren om toegang tot testen te krijgen.

De test-negatieve studieopzet beperkt één van de meest voorkomende vormen van vertroebeling van de data: de wisselende neiging tot testen onder mensen. De redenen die ertoe leiden dat individuen zich al dan niet laten testen op de aanwezigheid van een SARS-CoV-2-infectie zijn namelijk gelijk voor zowel degenen die positief testen als voor degenen die negatief testen (maar wel symptomen bleken te hebben door andere luchtwegaandoeningen, vooral luchtweginfecties).

Er is gekeken naar de effecten van zowel langdurige blootstelling (tot drie jaar voor het begin van de COVID-19-epidemie, zie langdurige blootstelling databeschrijving in 3.2.2) als van de kortdurende blootstelling (luchtverontreiniging 1 en 2 weken vóór de testdatum, zie kortdurende blootstelling databeschrijving in 3.2.1). Ook zijn de verschillende bronnen van luchtverontreiniging meegenomen. Voor de analyses zijn *logistic regression models* gebruikt, met correctie voor mogelijke versturende factoren die de verschillen in risico tussen individuen ook kunnen verklaren (zie "kenmerken van de studiepopulatie" in 3.1.2).

4.2 Is er een verband tussen blootstelling aan luchtverontreiniging en het vóórkomen van ernstige COVID-19?

4.2.1 Kortdurende verhoogde blootstelling aan luchtverontreiniging houdt verband met meer ziekenhuisopnames en sterfte door COVID-19

Meer details over deze resultaten staan in de wetenschappelijke artikelen (link naar deze artikelen kunt u vinden: www.rivm.nl/publicaties/luchtkwaliteit-en-covid-19).

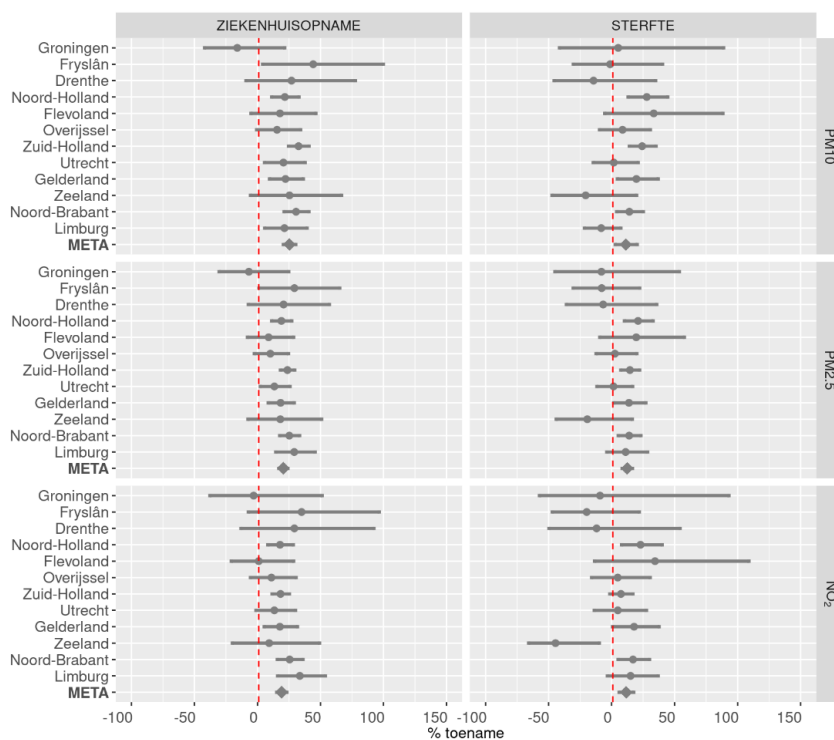
Verhoogde blootstelling aan fijnstof en NO₂ in de voorgaande paar weken hangt samen met een significante toename in het aantal ziekenhuisopnames en sterfte aan COVID-19. Dit verband is het sterkst in de meest dichtbevolkte provincies van Nederland met de meeste COVID-19 gerelateerde ziekenhuisopnames en sterfgevallen en hoogste (weekgemiddelde) concentraties luchtverontreiniging.

4.2.1.1 Waaruit blijkt dit?

Net als bij de langdurige blootstellingsanalyses (zie 4.1.1.1 en 4.1.2.1) zijn de risico's uitgedrukt per IQR-toename (in deze studie: $7,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor PM₁₀, $5,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor PM_{2,5} en $8,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voor NO₂). Per IQR-toename in blootstelling aan PM₁₀, PM_{2,5} en NO₂ concentraties in de voorgaande 7 dagen neemt het risico op ziekenhuisopname door COVID-19 toe met respectievelijk 25 procent, 21 procent en 19 procent. Omdat de fijnstof en NO₂ concentraties samenhangen is ook de invloed van beide componenten samen bekeken. Dan blijft alleen het verband met fijnstof bestaan. Dit betekent dat deze nadelige effecten mogelijk vooral aan fijnstof lijken te liggen. De verbanden zijn qua statistische significantie het sterkst in de provincies Noord-Brabant, Gelderland, Noord- en Zuid-Holland en Limburg (Figuur 6).

Het verband met sterfte is minder sterk. Per IQR-toename in PM₁₀, PM_{2,5} en NO₂ concentratie in de voorgaande 7 dagen neemt het risico op sterfte aan COVID-19 toe met respectievelijk 11 procent, 12 procent en 12 procent. Worden fijnstof en NO₂ samen in een model geanalyseerd dan blijft wederom alleen het verband met fijnstof bestaan. De verbanden zijn qua statistische significantie het sterkst in de provincies Noord-Brabant, Gelderland, Noord- en Zuid-Holland (Figuur 6). Er worden ook vergelijkbare verbanden gevonden met de concentraties in de voorgaande 14 dagen.

De resultaten van dit onderzoek zijn in overeenstemming met eerder onderzoek en de conclusies die o.a. de WHO hieruit getrokken heeft: ook kortdurende blootstelling aan luchtverontreiniging is gerelateerd aan een groter risico op luchtweginfecties.



Figuur 6 Onderzoekresultaten voor studie naar het effect van kortdurende blootstelling aan luchtverontreiniging op COVID-19-ziekenhuisopnames en -sterfte.

Effecten zijn uitgedrukt als extra risico (%) per IQR-toename (IQR = interquartile range of interkwartielafstand). IQR: $PM_{2,5} = 5,6 \mu g/m^3$, $PM_{10} = 7,7 \mu g/m^3$, $NO_2 = 8,3 \mu g/m^3$. Effecten zijn vanuit oorspronkelijke Risk Ratio's vertaald naar extra risico's (zie 3.3). META = algehele effecten op nationaal niveau (alle provincies samen). 95 procent betrouwbaarheidsintervallen worden aangegeven door de balken. Als het betrouwbaarheidsinterval 0 procent omvat, is het effect niet-statistisch significant.

4.2.1.2 Hoe werd dit onderzocht?

In het onderzoek naar de effecten van kortdurende blootstelling aan luchtverontreiniging op de ernst van COVID-19 is onderzocht of dagelijkse variaties in de concentraties van PM_{10} , $PM_{2,5}$ en NO_2 in de buitenlucht leiden tot meer ziekenhuisopnames en sterfte door COVID-19. Dit is gedaan door met tijdserie-onderzoek de relatie te analyseren tussen het dagelijkse aantal ziekenhuisopnames en sterfgevallen door COVID-19 (zie beschrijving uitkomstmaten "ziekenhuisopname" en "sterfte" in 3.1.1) per gemeente en de concentratie van elk van de genoemde stoffen (PM_{10} , $PM_{2,5}$, NO_2) in de voorgaande week en voorgaande twee weken (zie kortdurende blootstelling databeschrijving in 3.2.1). De analyse is uitgevoerd voor de periode 1 februari-31 december 2020, vanaf de periode net voor de COVID-19-epidemie in Nederland tot voor de start van de vaccinatiecampagne en opkomst van virusvarianten. Omdat er in de zomer van 2020, toen de O_3 concentraties het hoogst waren, relatief weinig gevallen waren, zijn de verbanden met O_3 en COVID-19-sterfte en -ziekenhuisopname niet verder onderzocht.

In totaal zijn in de onderzoeksperiode 32.848 mensen opgenomen in het ziekenhuis en overleden 18.277 mensen door COVID-19. Omdat in veel gemeentes het aantal gevallen te klein was voor een zinvolle analyse, zijn eerst de gemeente-specifieke gegevens per provincie geanalyseerd met zogenaamde *conditional overdispersed Poisson generalized nonlinear models* (30, 31), waarna een schatting is gemaakt van de relatie tussen luchtverontreiniging en COVID-gerelateerde ziekenhuisopnames en sterfte in heel Nederland met random-effect meta-analyse.

In de epidemiologie worden vaak factoren zoals geslacht, leeftijd en opleidingsniveau meegenomen als versturende variabelen (*confounders*). In tijdserie-analyses is echter niet het verschil tussen personen of groepen, maar de verandering over tijd (bijvoorbeeld per dag of week) belangrijk. Omdat de gebruikelijke *confounders* vaak niet veranderen binnen zo'n kort tijdsbestek hoeven deze niet meegenomen te worden in tijdserie-regressieanalyses. In de tijdserie-regressieanalyse is rekening gehouden met factoren die het verband tussen de verandering in luchtverontreiniging en het dagelijkse aantal ziekenhuisopnames en sterfte door COVID-19 kunnen verstoren. Dit zijn dus variabelen die dagelijks kunnen variëren, zoals temperatuur en relatieve luchtvochtigheid, en de temporele trends in het aantal COVID-19 ziekenhuisopnames en sterfgevallen die de ontwikkelingen van de COVID-19-epidemie volgden (autocorrelatie). Dit is een manier om te corrigeren voor besmettingsdruk. Daarnaast is gecorrigeerd voor het COVID-19 Containment and Health Index (CHI) als mate van

“maatregelendruk”. De CHI varieert van 0 tot 100 en geeft weer in welke mate er in Nederland maatregelen van kracht waren om de pandemie te bestrijden. De CHI is alleen per week beschikbaar en alleen voor heel Nederland. Temperatuur, relatieve vochtigheid en CHI zijn gemodelleerd met behulp van *distributed lag non-linear models (DLNMs)* (32) om rekening te houden met het niet-lineaire effect dat deze factoren kunnen hebben voorafgaand aan het optreden van het gezondheidseffect.

4.2.2 *Langdurige verhoogde blootstelling aan luchtverontreiniging houdt verband met meer ziekenhuisopnames en sterfte door COVID-19*

Meer details over deze resultaten staan in de wetenschappelijke artikelen (link naar deze artikelen kunt u vinden: www.rivm.nl/publicaties/luchtkwaliteit-en-covid-19).

Verhoogde blootstelling aan fijnstof en NO₂ in de drie jaren vóór de COVID-19-epidemie hangt samen met een significante toename in het risico op ziekenhuisopname en sterfte door COVID-19. Dit blijft nadat rekening is gehouden met de variatie in infectiedruk in ruimte en tijd. Alle onderzochte bronnen van fijnstof, met uitzondering van industrie, dragen significant bij aan deze nadelige effecten.

4.2.2.1 Waaruit blijkt dit?

Verhoogde blootstelling aan PM₁₀, PM_{2,5} en NO₂ in de drie jaar vóór de COVID-19-epidemie hangt samen met een verhoogd risico op ziekenhuisopnames en sterfte door COVID-19. De risico's zijn uitgedrukt per IQR-toename (in deze studie: 1,87 µg/m³ voor PM₁₀, 1,35 µg/m³ voor PM_{2,5} en 6,07 µg/m³ voor NO₂). Voor PM₁₀ hangt de toename samen met een 16 procent hoger risico op ziekenhuisopname en 12 procent hoger risico op sterfte. Dat wil zeggen dat Nederlandse volwassenen die op een plek met een relatief hoge fijnstofconcentratie woonden, een 16 procent hogere kans op ziekenhuisopname door COVID-19 en een 12 procent hogere kans op sterfte door COVID-19 hadden dan de Nederlandse volwassenen die op een plek met een relatief lage fijnstofconcentratie woonden. Voor PM_{2,5} hangt de toename in blootstelling samen met een 18 procent verhoogd risico op ziekenhuisopname en 17 procent verhoogd risico op sterfte per IQR-toename in blootstelling. Voor NO₂ is dit respectievelijk 11 procent en 6 procent. Omdat de fijnstof en NO₂ concentraties samenhangen is ook de invloed van beide componenten samen bekeken. Dan blijft alleen het positieve verband van fijnstof staan. Dit betekent dat deze nadelige effecten mogelijk vooral aan fijnstof liggen.

Van de specifiek onderzochte Nederlandse bronnen (industrie, veehouderij, wegverkeer), worden de grootste effecten voor ziekenhuisopname gezien voor PM₁₀ uit wegverkeer (9 procent) en PM_{2,5} uit veehouderij (9,5 procent) (Tabel 5). Voor sterfte worden de grootste effecten gezien voor PM₁₀ uit wegverkeer (14 procent) en PM_{2,5} uit veehouderij (14 procent). Omdat de effecten per eenheid (1 µg/m³) blootstelling ook zo verschillen per bron, wordt dit mogelijk verklaard door de samenstelling van het fijnstofmengsel (inclusief primaire en secundaire stoffen, zie 1.1.2 en 3.3). In het algemeen lijkt

wegverkeer meer invloed te hebben op de ernst dan op infectie (Tabel 5 en Tabel 6, zie 4.1.1.1). Ook voor ziekenhuisopnames en sterfte lijkt het erop dat de industrie geen significante effecten heeft, een mogelijk gevolg van het lage contrast in blootstelling aan fijnstof uit deze bron in de onderzochte populatie. De effecten van buitenlandse en overige Nederlandse bronnen zijn ook significant, maar deze kunnen niet op dezelfde manier geïnterpreteerd worden als de andere bronnen omdat het om veel bredere groepen bronnen gaat (zie 2.2, 3.2.2.1 en 4.1.1.1).

Tabel 5 Onderzoekresultaten voor studie naar de effecten van langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging op ziekenhuisopnames door COVID-19.

Bron van luchtverontreiniging		Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per IQR-toename
PM10	Nederlandse bronnen	
	Industrie	0,8% (-0,8% ; 2,4%)
	Veehouderij	5,4% (3,4% ; 7,4%)
	Wegverkeer	9,2% (5,0% ; 13,5%)
	Overige bronnen	7,6% (3,3% ; 12,2%)
	Buitenlandse bronnen	15% (11,7% ; 18,4%)
	TOTAAL	16,2% (13,5% ; 19,0%)
PM2,5	Nederlandse bronnen	
	Industrie	0,4% (-1,4% ; 2,2%)
	Veehouderij	9,5% (6,0% ; 13,2%)
	Wegverkeer	7,0% (1,9% ; 12,4%)
	Overige bronnen	7,9% (3,3% ; 12,8%)
	Buitenlandse bronnen	15,9% (12,7% ; 19,3%)
TOTAAL	17,5 (14,9% ; 20,2%)	
NO ₂	TOTAAL	11,2% (8,4% ; 14,0%)

Overige agrarische bronnen in Nederland zijn uit deze analyses gelaten vanwege hoge correlatie met veehouderij.

IQR = interquartile range of interkwartielafstand.

Totaal IQR: PM10 = 1,87 µg/m³, PM2,5 = 1,35 µg/m³, NO₂ = 6,07 µg/m³

IQR PM10: buitenlandse bronnen = 1,66 µg/m³, industrie = 0,26 µg/m³, veehouderij = 0,44 µg/m³, wegverkeer = 0,59 µg/m³, overige bronnen = 1,26 µg/m³.

IQR PM2,5: buitenlandse bronnen = 1,37 µg/m³, industrie = 0,16 µg/m³, veehouderij = 0,28 µg/m³, wegverkeer = 0,42 µg/m³, overige bronnen = 1,02 µg/m³.

Effecten in de tabel zijn oorspronkelijk uitgedrukt in Hazard Ratio's, welke vertaald zijn naar extra risico's (zie 3.3); vetgedrukte cijfers zijn hier statistisch significant.

Tabel 6 Onderzoekresultaten voor studie naar de effecten van langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging op sterfte door COVID-19.

Bron van luchtverontreiniging		Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per IQR-toename
PM10	Nederlandse bronnen	
	Industrie	1,0% (-1,2% ; 3,3%)
	Veehouderij	5,7% (3,0% ; 8,4%)
	Wegverkeer	14,3% (8,1% ; 20,9%)
	Overige bronnen	-2,8% (-8,4% ; 3,2%)
	Buitenlandse bronnen	20,1% (15,7% ; 24,8%)
TOTAAL	12,4% (8,9% ; 16,0%)	
PM2,5	Nederlandse bronnen	
	Industrie	0,9% (-1,5% ; 3,4%)
	Veehouderij	13,7% (8,9% ; 18,7%)

Bron van luchtverontreiniging		Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per IQR-toename
	Wegverkeer	8,4% (0,9% ; 16,5%)
	Overige bronnen	-1,3% (-7,5% ; 5,2%)
	Buitenlandse bronnen	20,9% (16,5% ; 25,4%)
	TOTAAL	16,8% (13,4% ; 20,4%)
NO₂	TOTAAL	6,2% (2,6% ; 9,8%)

Overige agrarische bronnen in Nederland zijn uit deze analyses gelaten vanwege hoge correlatie met veehouderij.

IQR = interquartile range of interkwartielafstand.

Totaal IQR: PM10 = 1,87 µg/m³, PM2,5 = 1,35 µg/m³, NO₂ = 6,07 µg/m³

IQR PM10: buitenlandse bronnen = 1,66 µg/m³, industrie = 0,26 µg/m³, veehouderij = 0,44 µg/m³, wegverkeer = 0,59 µg/m³, overige bronnen = 1,26 µg/m³.

IQR PM2,5: buitenlandse bronnen = 1,37 µg/m³, industrie = 0,16 µg/m³, veehouderij = 0,28 µg/m³, wegverkeer = 0,42 µg/m³, overige bronnen = 1,02 µg/m³.

Effecten in de tabel zijn oorspronkelijk uitgedrukt in Hazard Ratio's, welke vertaald zijn naar extra risico's (zie 3.3); vetgedrukte cijfers zijn hier statistisch significant.

Om een beeld te geven van wat de bovenstaande risico's betekenen, is een schatting gemaakt van hoeveel COVID-19-ziekenhuisopnames en -sterfgevallen toe te schrijven zijn aan luchtverontreiniging. Hierbij is weer gekeken naar het aantal gevallen dat voorkomen had kunnen worden als de 50 procent hoogst blootgestelde mensen in de populatie, in plaats van een relatief hoge blootstelling aan fijnstof, een mediane (gemiddelde) blootstelling zouden hebben gehad (zie 3.3).

Van de 31.040 COVID-19-ziekenhuisopnames in de totale populatie in de onderzoeksperiode (1 februari 2020 – 31 december 2020) hadden er door het terugbrengen van alle PM10 blootstelling naar de mediaan (18,4 µg/m³) ongeveer 1120 (1 op 28) ziekenhuisopnames voorkomen kunnen worden. Bij het terugbrengen van alle PM2,5 blootstelling naar de mediaan (11,07 µg/m³) hadden er ongeveer 1170 (1 op 27) ziekenhuisopnames voorkomen kunnen worden. Tenslotte hadden er bij eenzelfde soort reductie naar de mediaan voor NO₂ (17,87 µg/m³) ongeveer 1090 (1 op 28) gevallen voorkomen kunnen worden.

Van de 22.446 COVID-19-sterfgevallen in de totale populatie in de onderzoeksperiode (1 februari 2020 – 31 januari 2021) hadden er door het terugbrengen van alle PM10 blootstelling naar de mediaan (18,4 µg/m³) ongeveer 630 (1 op 36) gevallen voorkomen kunnen worden. Bij het terugbrengen alle PM2,5 blootstelling naar de mediaan (11,07 µg/m³) hadden er ongeveer 820 (1 op 27) gevallen voorkomen kunnen worden. Tenslotte hadden er bij eenzelfde soort reductie naar de mediaan voor NO₂ (17,87 µg/m³) ongeveer 450 (1 op 50) gevallen voorkomen kunnen worden.

4.2.2.2 Hoe werd dit onderzocht?

De samenhang tussen langdurige blootstelling aan buitenluchtconcentraties van PM10, PM2,5 en NO₂ op woonlocaties en ziekenhuisopname en sterfte door COVID-19 in Nederland is onderzocht. Dit is gedaan op basis van landelijke gezondheidsgegevens op individueel niveau bij mensen die in de onderzoeksperiode door COVID-19 in een ziekenhuis zijn opgenomen of zijn gestorven (zie beschrijving uitkomstmaten "ziekenhuisopname" en "sterfte" in 3.1.1).

Er is gekeken naar de effecten van langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging (tot drie jaar voor het begin van de COVID-19-epidemie, zie langdurige blootstelling databeschrijving in 3.2.2) en in aanvullende analyses is onderscheid gemaakt naar verschillende bronnen van luchtverontreiniging.

Er is rekening gehouden met de circulatie van het virus door de geschatte individuele virusblootstelling mee te nemen in de analyses (zie beschrijving "infectiedruk in tijd en ruimte" in 3.1.3); de methoden zijn dezelfde als voor het infectierisico (zie 4.1.1.2). Omdat er op het moment van het verschijnen van het rapport nog geen artikel klaar was voor de sterfte-analyses, is er een beschrijving van de gebruikte onderzoeksmethoden opgenomen in Bijlage 4. De onderzoekspopulatie voor de hoofdanalyses bestond uit 8.357.159 personen. Er waren in totaal 22.919 ziekenhuisopnames (0,3 procent) en 9786 sterfgevallen (0,1 procent).

4.2.3 *Geen significant verband tussen langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging uit alle bronnen tezamen en het risico op sterfte onder ernstig zieke mensen die al door COVID-19 in ziekenhuis lagen.*

Langdurige blootstelling aan fijnstof en NO₂ in het algemeen hangt niet samen met een significant verhoogd risico op sterfte onder ziekenhuispatiënten met COVID-19. Wel zijn er significante effecten te zien voor blootstelling aan fijnstof uit specifieke broncategorieën, vooral buitenlandse bronnen.

4.2.3.1 Waaruit blijkt dit?

Er is geen significante associatie tussen langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging in het algemeen en het risico op sterfte onder COVID-19-ziekenhuispatiënten. Dit betekent dat luchtverontreiniging in het algemeen geen specifiek effect lijkt te hebben op het ziekteverloop, dat wil zeggen sterfte bij al ernstig zieke (in het ziekenhuis opgenomen) mensen. Wel zijn er significante effecten te zien voor langdurige blootstelling uit specifieke broncategorieën, m.n. voor blootstelling uit alle buitenlandse bronnen tezamen, welke in verband worden gebracht met een hoger risico op sterfte onder COVID-19-ziekenhuispatiënten. Voor de specifiek onderzochte Nederlandse bronnen van fijnstof (industrie, veehouderij, wegverkeer) zijn geen significante effecten te zien.

De resultaten voor het effect van luchtverontreiniging op sterfte onder COVID-19-ziekenhuispatiënten wijken af van de resultaten voor het effect van luchtverontreiniging op sterfte onder de gehele Nederlandse populatie (zie 4.2.2). Mogelijke verklaringen voor deze verschillen zijn de andere studieopzet, verschillen in grootte en opmaak van de onderzoekspopulatie (met een kleinere onderzoekspopulatie is het moeilijker om effecten te detecteren), en het gezondheidsbevorderende effect van ziekenhuisopname.

Tabel 7 Onderzoekresultaten voor studie naar de effecten van langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging op sterfte onder COVID-19-ziekenhuispatiënten.

Bron van luchtverontreiniging		Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per IQR-toename
PM10	Nederlandse bronnen	
	<i>Industrie</i>	1,1% (-2,6% ; 4,9%)
	<i>Veehouderij</i>	-0,8% (-5,4% ; 4,0%)
	<i>Wegverkeer</i>	7,6% (-2,4% ; 18,6%)
	<i>Overige bronnen</i>	-10,6% (-19,5% ; -0,7%)
	Buitenlandse bronnen	10,1% (2,0% ; 18,8%)
	TOTAAL	-2,1% (8,0% ; 4,2%)
PM2,5	Nederlandse bronnen	
	<i>Industrie</i>	0,9% (-3,3% ; 5,3%)
	<i>Veehouderij</i>	5,1% (-2,9% ; 13,8%)
	<i>Wegverkeer</i>	4,5% (-7,5% ; 17,9%)
	<i>Overige bronnen</i>	-9,3% (-18,8% ; 1,3%)
	Buitenlandse bronnen	9,4% (1,7% ; 17,8%)
	TOTAAL	2,1% (-3,8% ; 8,5%)
NO₂	TOTAAL	-4,4% (-10,2% ; 1,7%)

Overige agrarische bronnen in Nederland zijn uit deze analyses gelaten vanwege hoge correlatie met veehouderij.

IQR = interquartile range of interkwartielafstand.

Totaal IQR: PM10 = 1,87 µg/m³, PM2,5 = 1,35 µg/m³, NO₂ = 6,07 µg/m³

IQR PM10: buitenlandse bronnen = 1,66 µg/m³, industrie = 0,26 µg/m³, veehouderij = 0,44 µg/m³, wegverkeer = 0,59 µg/m³, overige bronnen = 1,26 µg/m³.

IQR PM2,5: buitenlandse bronnen = 1,37 µg/m³, industrie = 0,16 µg/m³, veehouderij = 0,28 µg/m³, wegverkeer = 0,42 µg/m³, overige bronnen = 1,02 µg/m³.

Effecten in de tabel zijn oorspronkelijk uitgedrukt in Hazard Ratio's, welke vertaald zijn naar extra risico's (zie 3.3); vetgedrukte cijfers zijn hier statistisch significant.

4.2.3.2 Hoe werd dit onderzocht?

De samenhang tussen langdurige blootstelling aan buitenluchtconcentraties van PM10, PM2,5 en NO₂ op woonlocaties en sterfte onder COVID-19-ziekenhuispatiënten in Nederland is onderzocht. Dit is gedaan op basis van landelijke gezondheidsgegevens op individueel niveau waarbij is gekeken naar sterfte onder mensen die in 2020 met COVID-19 in het ziekenhuis opgenomen zijn (zie beschrijving uitkomstmaten "ziekenhuisopname" en "sterfte" in 3.1.1). Een gedetailleerdere beschrijving van de gebruikte onderzoeksmethoden is opgenomen in bijlage 4.

Er is gekeken naar de effecten van langdurige blootstelling (tot drie jaren voor het begin van de COVID-19-epidemie, zie langdurige blootstelling databeschrijving in 3.2.2) en in aanvullende analyses is er onderscheid gemaakt naar verschillende bronnen van luchtverontreiniging.

De onderzoekspopulatie voor de hoofdanalyses bestond uit 22.921 ziekenhuispatiënten. Onder deze ziekenhuispatiënten waren er in totaal 4940 sterftegevallen (20 procent), ongeveer de helft van het totale aantal sterftegevallen in Nederland in de onderzoeksperiode.

5 Conclusies en aanbevelingen

5.1 Conclusies

Als antwoord op de oorspronkelijke onderzoeksvraag "*staat een slechte luchtkwaliteit in verband met meer SARS-CoV-2-besmettingen en met ernstigere COVID-19 in Nederland?*", kunnen we, op basis van dit onderzoek, de volgende conclusies trekken.

- Een verhoogde blootstelling aan luchtverontreiniging door fijnstof (PM₁₀ en PM_{2,5}) en NO₂ in de voorgaande 1-2 weken (kortdurende blootstelling) hangt samen met meer ziekenhuisopnames en meer sterfte door COVID-19. Ook hangt de kortdurende blootstelling aan PM_{2,5} samen met meer SARS-CoV-2-infecties in vergelijking met andere luchtweginfecties dan COVID-19. Dit bevestigt de hypothese dat kortdurende blootstelling aan luchtverontreiniging bijdraagt aan het optreden van een SARS-CoV-2-infectie en ernstige ziekte door COVID-19.
- Op locaties waar de lucht in de drie jaar voorafgaand aan de COVID-19-epidemie relatief meer vervuild was met fijnstof en NO₂ (langdurige blootstelling) hebben mensen een verhoogd risico om een SARS-CoV-2-infectie te krijgen. Ook is het risico groter op ernstige COVID-19 (verhoogd risico op ziekenhuisopname en sterfte). Dit bleef het geval ook wanneer rekening werd gehouden met onder meer de mate waarin SARS-CoV-2 in Nederland verspreidde. Dit bevestigt de hypothese dat langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging bijdraagt aan het optreden van een SARS-CoV-2-infectie en ernstige ziekte daarvan, los van de dynamiek van besmetting tussen mensen in Nederland.
- Langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging lijkt echter niet te leiden tot een verhoogd sterfterisico onder mensen die ernstig ziek zijn en al in een ziekenhuis zijn opgenomen vanwege COVID-19. Dit betekent dat langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging de ernst van beloop bij ziekenhuispatiënten niet significant lijkt te verergeren.
- Langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging lijkt niet te leiden tot een hoger risico op SARS-CoV-2-infectie dan op andere luchtwegaandoeningen, waaronder andere luchtweginfecties dan COVID-19. Dit betekent dat mensen die langdurig aan luchtverontreiniging zijn blootgesteld, een vergelijkbaar verhoogd risico op SARS-CoV-2-infectie lijken te hebben als op andere luchtweginfecties dan COVID-19.
- Van de drie nader onderzochte binnenlandse bronnen van fijnstof (industrie, veehouderij, wegverkeer) draagt veehouderij bij aan zowel het risico op SARS-CoV-2-infectie (ook in vergelijking met andere luchtweginfecties dan COVID-19) als het risico op ernstige COVID-19. Wegverkeer lijkt meer invloed te hebben op de ernst van de ziekte dan op het infectierisico. Industrie lijkt geen significante invloed te hebben op deze risico's. Er zijn ook significante effecten te zien voor andere bronnen categorieën, met name alle buitenlandse bronnen tezamen.

5.2 Aanbevelingen

- De resultaten van dit onderzoek zijn in overeenstemming met eerder wetenschappelijk onderzoek en de conclusies die o.a. de WHO hieruit getrokken heeft¹¹: luchtverontreiniging is een algemene risicofactor voor luchtweginfecties.
 - *Daarom zijn de aanbevelingen over luchtkwaliteit om het risico op COVID-19 te beperken dezelfde als voor andere luchtweginfecties: blijf de luchtkwaliteit verder verbeteren. Het streven naar een permanente verbetering van de luchtkwaliteit in de richting van de advieswaarden van de WHO zal de volksgezondheid in het algemeen verbeteren. Een pandemie zal er niet door worden voorkomen, maar verbetering van de luchtkwaliteit, onder andere door het terugdringen van de uitstoot door veehouderij en wegverkeer, zal naast de vele andere gezondheidsbaten ook gunstige gevolgen hebben voor het optreden en de ernst van COVID-19. Over de specifieke mate waarin dat gebeurt kunnen we op basis van dit onderzoek geen uitspraak doen.*
- De uitkomsten van dit onderzoek ondersteunen daarmee het Nederlands beleid waarin gestreefd wordt de luchtkwaliteit permanent te verbeteren om de volksgezondheid te beschermen (Schone Lucht Akkoord)¹². Dit onderzoek biedt nadere onderbouwing voor een verdere impuls om de luchtkwaliteit in Nederland te verbeteren.
 - *Omdat de onderliggende biologische mechanismen die tot de waargenomen gezondheidseffecten leiden nog grotendeels onbekend zijn, wordt aanbevolen dat eventueel verder onderzoek zich richt op de vraag hoe blootstelling aan diverse samenstellingen van fijnstof uit verschillende emissiebronnen tot bepaalde gezondheidsuitkomsten zou leiden. Ook onderscheid tussen primair en secundair fijnstof, evenals onderzoek naar de mogelijke interactie tussen langdurige en kortdurende blootstelling zou onderwerp van verder onderzoek kunnen zijn.*
 - *Sommige mensen houden langdurig klachten nadat ze COVID-19 hebben gehad. Dat wordt long COVID of post-COVID genoemd. Dit onderzoek was niet bedoeld om te onderzoeken of een slechte luchtkwaliteit van invloed is op de langdurige gevolgen van COVID-19. Gezien de signalen van een mogelijk verband tussen luchtverontreiniging en long COVID uit onderzoek in het buitenland (33), raden we aan hier meer onderzoek naar te doen.*

¹¹ <https://www.who.int/publications/i/item/9789240034228>

¹² Kamerbrief van 13 januari 2020 met kenmerk IENW/BSK-2019/267463; <https://open.overheid.nl/documenten/ronl-42f57b80-3886-40e3-8ca5-f1ad16760646/pdf>

6 Literatuurlijst

1. Gerlofs-Nijland M, Staatsen B, Geelen L, et al. Road transport facts and figures. How healthy and environmentally friendly is our transport today? Bilthoven, the Netherlands: RIVM; 2021.
2. Zang S-T, Luan J, Li L, Yu H-X, et al. Ambient air pollution and COVID-19 risk: Evidence from 35 observational studies. *Environ Res.* 2022 Mar;204(Pt B):112065.
3. Brunekreef B, Forastiere F, Gehring U, et al. Air pollution and COVID-19. Including elements of air pollution in rural areas, indoor air pollution and vulnerability and resilience aspects of our society against respiratory disease, social inequality stemming from air pollution. Luxembourg: Policy Department for Economic, Scientific and Quality of Life Policies, European Parliament; 2021.
4. Sheridan C, Klompmaker J, Cummins S, et al. Associations of air pollution with COVID-19 positivity, hospitalisations, and mortality: Observational evidence from UK Biobank. *Environ Pollut.* 2022;308:119686.
5. Zhang J, Lim YH, So R, et al. Long-term exposure to air pollution and risk of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 hospitalisation or death: Danish nationwide cohort study. *Eur Respir J.* 2023 Jul 7;62(1):2300280.
6. Ali N, Fariha KA, Islam F, et al. Exposure to air pollution and COVID-19 severity: a review of current insights, management and challenges. *Integr Environ Assess Manag.* 2021 Nov;17(6):1114-1122.
7. Hogerwerf L, Post PM, Bom B, et al. Proximity to livestock farms and COVID-19 in the Netherlands, 2020-2021. *Int J Hyg Environ Health.* 2022 Aug;245:114022.
8. Freidl GS, Spruijt IT, Borlée F, et al. Livestock-associated risk factors for pneumonia in an area of intensive animal farming in the Netherlands. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174796.
9. Kalkowska DA, Boender GJ, Smit LAM, et al. Associations between pneumonia and residential distance to livestock farms over a five-year period in a large population-based study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0200813.
10. Klous G, Smit LAM, Freidl GS, et al. Pneumonia risk of people living close to goat and poultry farms - Taking GPS derived mobility patterns into account. *Environ Int.* 2018;115:150-60.
11. Post PM, Houthuijs D, Sterk HAM, et al. Proximity to livestock farms and exposure to livestock-related particulate matter are associated with lower probability of medication dispensing for obstructive airway diseases. *Int J Hyg Environ Health.* 2021;231:113651.
12. Simões M, Janssen N, Heederik DJJ, et al. Residential proximity to livestock animals and mortality from respiratory diseases in The Netherlands: A prospective census-based cohort study. *Environ Int.* 2022;161:107140.
13. Smit LA, van der Sman-de Beer F, Opstal-van Winden AW, et al. Q fever and pneumonia in an area with a high livestock density: a large population-based study. *PLoS One.* 2012;7(6):e38843.

14. Marquès M, Correig E, Ibarretxe D, et al. Long-term exposure to PM10 above WHO guidelines exacerbates COVID-19 severity and mortality. *Environ Int.* 2022 Jan;158:106930.
15. Ranzani O, Alari A, Olmos S, et al. Long-term exposure to air pollution and severe COVID-19 in Catalonia: a population-based cohort study. *Nat Commun.* 2023 May 24;14(1):2916.
16. Bozack A, Pierre S, DeFelice N, et al. Long-Term Air Pollution Exposure and COVID-19 Mortality: A Patient-Level Analysis from New York City. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(6):651-62.
17. Adhikari A, Yin J. Short-term effects of Ambient Ozone, PM2.5, and meteorological factors on COVID-19 confirmed cases and deaths in Queens, New York. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Jun 5;17(11):4047.
18. Zhu Y, Xie J, Huang F, Cao L. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection: Evidence from China. *Sci Total Environ.* 2020;727:138704.
19. Ishmatov A. "SARS-CoV-2 is transmitted by particulate air pollution": Misinterpretations of statistical data, skewed citation practices, and misuse of specific terminology spreading the misconception. *Environ Res.* 2022 Mar;204(Pt B):112116.
20. Andersen ZJ, Hoffmann B, Morawska L, et al. Air pollution and COVID-19: clearing the air and charting a post-pandemic course: a joint workshop report of ERS, ISEE, HEI and WHO. *Eur Respir J.* 2021 Aug 19;58(2):2101063.
21. Velders GJM, Maas RJM, Geilenkirchen GP, et al. Effects of European emission reductions on air quality in the Netherlands and the associated health effects. *Atmospheric Environment.* 2020;221:117109.
22. van Jaarsveld JA, de Leeuw FAAM. OPS: An operational atmospheric transport model for priority substances. *Environmental Software.* 1993;8(2):91-100.
23. Van Paul WAJ, Fischer PH, de Leeuw FAAM, et al. Dossier ozon 2011: Een overzicht van de huidige stand van kennis over ozon op leefniveau in Nederland. RIVM rapport 680151001/2011.
24. Sauter F, Van Zanten M, Van der Swaluw E, et al. The OPS-model, description of OPS 4.5.2. Bilthoven, the Netherlands: RIVM, 2018.
25. Velders GJM, Aben JMM, Geilenkirchen GP, et al. Grootchalige concentratie- en depositiekaarten Nederland: Rapportage 2014. RIVM Rapport 680363002/2014.
26. Van de Kasstele J, Velders GJM. Uncertainty assessment of local NO2 concentrations derived from error-in-variable external drift kriging and its relationship to the 2010 air quality standard. *Atmospheric Environment.* 2006;40(14):2583-95.
27. Mooibroek D. Improved real-time air quality maps: validation interpolation method RIO Netherlands. RIVM Rapport 680704024/2014.
28. Vandembroucke JP, Brickley EB, Pearce N, Vandembroucke-Grauls C. The Evolving Usefulness of the Test-negative Design in Studying Risk Factors for COVID-19. *Epidemiology.* 2022;33(2):e7-e8.
29. Vandembroucke JP, Brickley EB, Vandembroucke-Grauls C, Pearce N. A Test-Negative Design with Additional Population Controls Can Be Used to Rapidly Study Causes of the SARS-CoV-2 Epidemic. *Epidemiology.* 2020;31(6):836-43.

30. Stafoggia M, Renzi M, Forastiere F, et al. Short-term effects of particulate matter on cardiovascular morbidity in Italy: a national analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):1202-11.
31. Gariazzo C, Renzi M, Marinaccio A, et al. Association between short-term exposure to air pollutants and cause-specific daily mortality in Italy. A nationwide analysis. *Environ Res.* 2023 Jan 1;216(Pt 3):114676.
32. Gasparrini A. Modeling exposure-lag-response associations with distributed lag non-linear models. *Stat Med.* 2014;33(5):881-99.
33. Yu Z, Ekström S, Bellander T, et al. Ambient air pollution exposure linked to long COVID among young adults: a nested survey in a population-based cohort in Sweden. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;28:100608.
34. Brooks-Pollock E, Danon L. Defining the population attributable fraction for infectious diseases. *Int J Epidemiol.* 2017;46(3):976-82.

7 Dankwoord

Dit onderzoek was niet mogelijk geweest zonder medewerking van een groot aantal mensen.

In de eerste plaats gaat onze dank uit naar de partijen die ervoor hebben gezorgd dat er gegevens beschikbaar kwamen voor het onderzoek. Dit zijn het CBS (onze *Trusted Third Party*), de GGD en de Stichting Dutch Hospital Data. We erkennen ook het gebruik van de Dutch Nationale Supercomputer Snellius bij het uitvoeren van de analyses. Onze dank gaat tevens uit naar de contactpersonen van de opdrachtgevers (ministeries VWS, LNV en IenW) voor hun inzet, geduld en medewerking.

Bijzondere dank gaat uit naar Lenny Hogerwerf (RIVM) voor de opzet en invulling van het onderzoek. Daarnaast ook dank aan de volgende onderzoekers voor hun bijdrage aan de verschillende activiteiten van dit onderzoek: Maciek Strak (RIVM), Jan van de Kassteele (RIVM), Maarten Schipper (RIVM), Giske Lagerweij (UU), Myrna de Rooij (UU), Egil Fischer (UU) en Lützen Portengen (UU).

Naast de onderzoekers hebben de volgende personen een cruciale bijdrage aan het onderzoek geleverd m.b.t. organisatie en communicatie: Arieke Docters van Leeuwen (RIVM), Sanne van Wijk (RIVM), Marah Michel (RIVM), Renske Nijdam (GGD-GHOR) en Clementine Wijkmans (GGD-GHOR).

Verder willen wij bedanken alle leden van:

- de maatschappelijke klankbordgroep voor de discussies rondom de signalen, informatie- en communicatiebehoeften in de maatschappij;
- de wetenschappelijke adviescommissie (*Scientific Advisory Board*) voor de inhoudelijke inbreng over het onderzoek en het kritisch lezen van de artikelen;
- de RIVM stuurgroep voor de constructieve afstemming en advies over strategie en communicatie binnen het RIVM.

Dank aan hen allen voor het verzetten van enorme hoeveelheden werk!

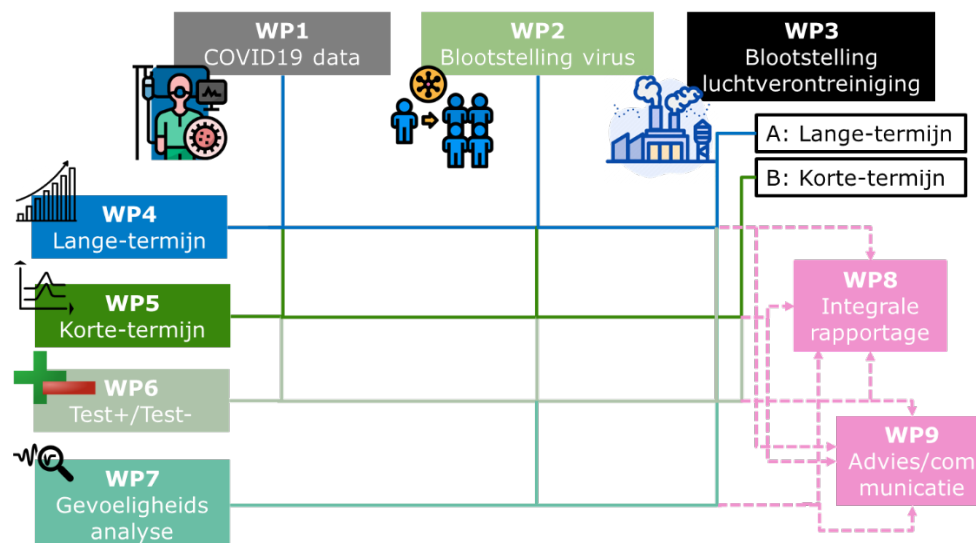
Bijlage 1 Toelichting op het onderzoek – werkpakketten.

Om verbanden tussen luchtverontreiniging en COVID te kunnen vaststellen en om de effecten van lange en korte termijn blootstelling uit elkaar te kunnen halen, is een combinatie van verschillende onderzoeksopzetten noodzakelijk maar ook meerdere onderzoekspartners met diverse expertise. Het onderzoek is landelijk ingericht.

Het onderzoek bestaat uit negen werkpakketten (WPs). Een werkpakket is een eenheid van specifieke activiteiten. Deze werkpakketten hebben veel afhankelijke relaties met elkaar waarbij sommige werkpakketten voorwaardelijk zijn voordat anderen kunnen starten. De eerste drie werkpakketten hebben de benodigde data gegenereerd, en de andere hebben deze data geanalyseerd (Figuur S1).

1. WP1 (COVID-19-gegevens) zorgt voor de ontsluiting en beoordeling van de COVID-19 beschikbare patiëntdata uit het bestaande COVID-19-bestrijdingsprogramma. Daar worden deze data geïnventariseerd, maar ook beschikbaar, bruikbaar en toegankelijk gemaakt voor toepassing in de andere werkpakketten.
2. WP2 (virusblootstelling) berekent de infectiedruk in de tijd en ruimtelijk aan de hand van gegevens uit verschillende informatiebronnen (uit WP1). Deze informatie is voorwaardelijk en wordt als input gebruikt om bij de analyses om rekening te kunnen houden met de blootstelling aan het virus. Want het virus verspreidt zich van persoon tot persoon. COVID-19 is een mens-mens overdraagbaar infectieziekten en dat is de drijvende kracht achter de pandemie. Luchtkwaliteit kan er aannemelijk alleen een bijdrage geven, maar zonder blootstelling aan het virus zal luchtverontreiniging nooit kunnen leiden tot COVID-19. Hier wordt dus de mens-mens transmissiedynamiek in kaart gebracht om de effecten van luchtverontreiniging en mate van virusblootstelling (of infectiedruk) goed voor te corrigeren en uit elkaar te kunnen halen.
3. WP3 (luchtkwaliteitsdata) genereert de gegevens voor de lange en korte termijn blootstelling aan luchtverontreiniging. Deze werkpakketten richten zich op de situatie in Nederland. Dit zijn jaargemiddelde concentraties van PM en NO₂ gekoppeld aan woonadressen (voor de lange-termijn), een daggemiddelde concentraties van PM, NO₂ en O₃ voor woonomgevingen (voor korte-termijn).
4. WP4 (lange-termijn voert een studie uit naar de bijdrage van de lange-termijn blootstelling aan luchtverontreiniging. Deze studie wordt uitgevoerd met individuele gegevens van COVID-19-patiënten, waarbij wordt gekeken zowel naar de incidentie van meldingen als de ernst (ziekenhuisopnames en sterfte) van COVID-19 in de totale populatie. Het resultaat is de beschrijving van het risico van COVID-19-infectie, opnamen en sterfte die verband houdt met de blootstelling aan luchtverontreiniging gedurende de drie jaren voorafgaande het begin van de

- pandemie. Hier wordt ook gekeken naar de relatieve bijdrage van verschillende bronnen van luchtverontreiniging.
5. WP5 (korte-termijn) voert een studie uit naar de bijdrage van de korte-termijn blootstelling bij het ontstaan (incidentie) en de ernst (ziekenhuisopnames en sterfte) van COVID-19. Dit onderzoek wordt uitgevoerd met geaggregeerde gegevens (gemeente) van dagelijkse incidenties van melding, opnames en sterfte in de totale populatie. Het resultaat is de beschrijving van het risico van COVID-19-infectie, opname en sterfte die verband houdt met de blootstelling aan luchtverontreiniging in de 1-2 weken daarvoor.
 6. WP6 (test-negatieve opzet) voert een studie uit waarbij individuen die positief getest zijn op SARS-CoV-2 worden vergeleken met controles die negatief testte maar een andere luchtweginfectie hebben. Met deze opzet kunnen zowel de lange als korte termijneffecten van luchtkwaliteit worden bestudeerd. Het resultaat is aanvullende inzichten over de vraag of luchtkwaliteit een rol speelt in de kans op SARS-CoV-2-infectie.
 7. WP7 (gevoeligheidsanalyses) voert simulatiestudies uit om te bepalen in welke mate de bevindingen uit de epidemiologische studies in WP4-6 verklaard kunnen worden door vertekening en beperkingen in beschikbare data en methoden.
 8. WP8 (integrale rapportage) samenvat en duidt de resultaten van de andere werkpakketten. Het product is een samenvattende integrale rapportage waarin aan de bevindingen samenhangende conclusies en aanbevelingen verbonden zijn.
 9. WP9 (communicatie en beleidsadvisering) is een apart spoor voor communicatie en beleidsadvisering om zo de lokale- en nationale partners te kunnen bedienen, gedurende de gehele looptijd van het onderzoek.

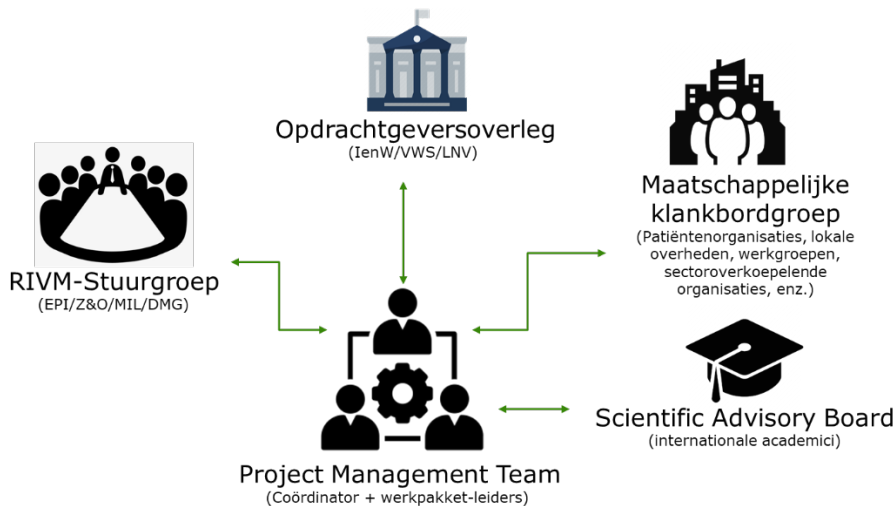


Figuur S1 Structuur van de werkpakketten.

Bijlage 2 Toelichting op het onderzoek - Onderzoeksgroep en governance.

Het onderzoek is in samenwerking met RIVM (coördinerende partij), Utrecht Universiteit (UU), Wageningen University & Research (WUR), en de GGD'en tot stand gekomen. Deze partijen voeren samen het project uit. Het RIVM is vertegenwoordigd door 4 centra: Epidemiologie van Infectieziekten (EPI), Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie (Z&O), Duurzaamheid, Milieu en Gezondheid (DMG), en Milieukwaliteit (MIL). Binnen de UU is de faculteit diergeneeskunde betrokken en vooral de Department of Population Health Sciences (PHS), met name het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) en de afdeling Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren (GZL). Binnen de WUR is het onderzoeksinstituut Wageningen Bioveterinary Research (WBVR) aanspreekpunt voor dit project. De GGD'en doen mee als overkoepelende brancheorganisatie GGD GHOR Nederland, zie zich laat representeren door vertegenwoordigers van de vakgroep infectieziekten en de vakgroep milieu en gezondheid (werkgroep veehouderij en werkgroep luchtkwaliteit). Het RIVM fungeert als coördinerende partij voor de anderen. De rollen van de partijen verschillen afhankelijk van de specifieke expertise en taken die in elk WP vereist zijn.

Gezien het aantal partners en stakeholders die bij het project betrokken zijn, is een governancestructuur op meerdere niveaus ingericht (Figuur S2).



Figuur S2 Governancestructuur van het project.

Opdrachtgeversoverleg

Drie ministeries zijn opdrachtgevers van dit project (IenW, VWS en LNV): IenW fungeert als coördinerend ministerie voor de anderen. Aan

het opdrachtgeversoverleg nemen deel de vertegenwoordigers van de drie ministeries en de opdrachtcoördinator aangevuld met WP9 leider.

Project Management Team (PMT)

De PMT bestaat uit de opdrachtcoördinator en de WP-leiders. Het PMT is verantwoordelijk voor de projectuitvoering, rapportages en publicaties.

RIVM-stuurgroep

Een RIVM stuurgroep is gevormd gezien het multidisciplinaire karakter van het project en het feit dat er meerdere RIVM centra bij betrokken zijn. Deze stuurgroep faciliteert de benodigde afstemming, bemensing, draagvlak, communicatie en strategie over de centra heen binnen het RIVM, maar heeft verder het geen rol in de uitvoering van het project. De leden van de RIVM stuurgroep zijn de hoofden van de 4 betrokken centra (Epidemiologie en Surveillance van Infectieziekten [EPI], Zoönosen en Omgevingsmicrobiologie [Z&O], Duurzaamheid, Milieu en Gezondheid [DMG], Milieukwaliteit [MIL]) naast de opdrachtcoördinator en WP9 leider.

Scientific Advisory Board (SAB)

Een wetenschappelijke adviesraad bestaande uit beroemde internationale wetenschappers is gevormd en gevraagd om input te leveren over:

- de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek,
- internationale vergelijking van het onderzoek,
- een tweede opinie in geval van twijfel/meningsverschillen t.a.v. de opzet of resultaten van het onderzoek,
- collegiale toetsing van het onderzoek.

De SAB heeft geen bevoegdheid om beslissingen te nemen, maar ondersteunt met inzichten en adviezen. De leden van de SAB zijn prof.dr. Erik Lebet (voorzitter, ex-RIVM en ex-UU), prof. Dr. Neil Pearce (London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK), prof. Dr. Francesco Forastiere (Italian National Research Council and Imperial College London, UK), dr. Samuel Alizon (French National Center for Scientific Research, Paris).

Maatschappelijke klankbordgroep (MKBG)

Een maatschappelijke klankbordgroep is gevormd om:

- maatschappelijke signalen binnen halen,
- draagvlak en vertrouwen creëren voor de samenwerking en het laten landen van resultaten,
- eenduidigheid in communicatie (ieder binnen zijn eigen verantwoordelijkheid),
- algemeen advies.

De MKBG heeft geen bevoegdheid om beslissingen te nemen, maar ondersteunt met inzichten en adviezen. De leden van de MKBG zijn C-support, Longfonds, Provincie Brabant, Gemeente Rotterdam, Schone Lucht Akkoord, LTO, GGD werkgroep Luchtkwaliteit en gezondheid, GGD werkgroep Veehouderij, Kennisplatform Veehouderij en humane gezondheid, Provincie Utrecht liaison IPO.

Bijlage 3 Berekening aantal te voorkomen ziektegevallen.

De populatie attributieve fractie (PAF) geeft het aandeel ziektegevallen dat toegewezen kan worden aan een risicofactor. In dit onderzoek wordt de maat gebruikt om een schatting te maken van het aantal ziektegevallen (infectie, ziekenhuisopname of sterfte) dat in Nederland voorkomen had kunnen worden, ten tijde van de epidemie, als er sprake was geweest van minder luchtverontreiniging.

De PAF voor infectieziekten-gerelateerde risicofactoren kan op meerdere manieren berekend worden (34). In dit onderzoek is aangenomen dat luchtkwaliteit, als risicofactor, van invloed kan zijn op de mate van vatbaarheid voor SARS-CoV-2-infectie, maar niet op de mate van besmettelijkheid van geïnfecteerde personen. In dit geval kan de PAF als volgt berekend worden:

$$PAF = \frac{p(r - 1)}{p(r - 1) + 1}$$

Hierbij staat p voor de proportie van de populatie die is blootgesteld aan de risicofactor, en r voor het relatieve risico op de ziekteuitkomst (infectie, ziekenhuisopname of sterfte) in een "blootgestelde" populatie ten opzichte van het risico in een "niet blootgestelde" populatie. Omdat er geen veilig niveau van luchtverontreiniging bekend is, is het in luchtkwaliteitsonderzoek gebruikelijk om te kijken naar het aantal gevallen dat voorkomen had kunnen worden als de blootstelling aan luchtverontreiniging voor een "hoog" blootgestelde groep teruggebracht zou zijn naar een lagere blootstelling. In dit geval is er voor gekozen om te kijken naar het aantal ziektegevallen dat voorkomen had kunnen worden als de personen met de 50 procent hoogste blootstelling in de onderzoekspopulatie, in plaats van een relatief hoge blootstelling, een mediane (gemiddelde) blootstelling hadden gehad. Het relatieve risico, r , is dan gelijk aan de afname in het risico voor de "hoog" blootgestelde groep met de reductie van de blootstelling naar de mediaan, en p , is dan 0.5, overeenkomstig de 50 procent "hoogst" blootgestelden.

Om vervolgens uit te komen op het aantal ziektegevallen dat toe te wijzen is aan luchtverontreiniging, kan de PAF vermenigvuldigd met het totale aantal ziektegevallen onder de gehele Nederlandse bevolking in elk van de onderzoeksperiodes voor de verschillende uitkomstmaten.

Bijlage 4 Methodes sterfte-analyses langdurige blootstelling.

Er zijn twee verschillende soorten analyses uitgevoerd naar het effect van langdurige blootstelling op COVID-19-sterfte.

In sectie 4.2.2 is gekeken naar de effecten van langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging op COVID-19-sterfte onder de gehele Nederlandse bevolking, rekening houdend met de mate van virusblootstelling. Hierbij zijn dezelfde soort survival analyses gebruikt als voor de analyses naar het effect van langdurige blootstelling met infectie en ziekenhuisopname als uitkomstmaat.

Het enigste verschil hierbij is dat, waar het voor de laatst genoemde analyses mogelijk was het infectiemoment met een zekere mate van betrouwbaarheid te schatten, dit voor de analyses met sterfte als uitkomstmaat niet mogelijk was, omdat de tijdsduur tussen het moment van SARS-CoV2-infectie en COVID-19-sterfte in veel hogere mate variabel is. Om deze reden was het niet mogelijk om de individuele mate van virusblootstelling, net als in de andere analyses, op basis van een precieze infectieweek toe te wijzen. Dit is ondervangen door in de sterfte-analyses de totale virusblootstelling vanaf het begin van elke onderzoeksperiode tot aan het moment van COVID-19-sterfte mee te nemen en dus maar 1 record per individu te creëren (in plaats van de twee records in de andere analyses: één voor de periode van "overleven" en één voor de week van infectie).

In sectie 4.2.3 is gekeken naar het effect van langdurige blootstelling aan luchtverontreiniging onder ernstig zieke mensen die al door COVID-19 in het ziekenhuis lagen. Hiervoor zijn zogenaamde geconditioneerde logistische regressie analyses uitgevoerd. Omdat in deze analyses wordt gekeken naar mensen die al een SARS-CoV-2-infectie hebben opgelopen, was het in deze analyses niet meer nodig om te corrigeren voor de individuele mate van virusblootstelling. Wel is er in deze analyses gecorrigeerd voor dezelfde overige risicofactoren als in andere analyses naar de effecten van langdurige blootstelling (zie sectie 3.1.2). Daarnaast is er ook gecorrigeerd voor eventuele factoren die verschillen tussen ziekenhuizen (bv. in opnamebeleid, kwaliteit van zorg door ziekenhuisdruk et cetera) door in de analyses een zogenaamde random-effect term op te nemen die verschillen tussen ziekenhuizen opvangt.

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

Nederland

www.rivm.nl

januari 2024

De zorg voor morgen
begint vandaag