



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

Gezondheidseffecten van ultrafijn stof van vliegverkeer rond Schiphol

Integraal rapport

RIVM-rapport 2022-0069
N. Janssen | D. Houthuijs | A. Dusseldorp



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

Gezondheidseffecten van ultrafijn stof van vliegverkeer rond Schiphol

Integraal rapport

RIVM-rapport 2022-0069

Colofon

© RIVM 2022

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-2022-0069

N.A.H. Janssen (auteur), RIVM
D. Houthuijs (auteur), RIVM
A. Dusseldorp (auteur), RIVM

Contact:

Nicole A.H.Janssen
Duurzaamheid, Milieu en Gezondheid\Milieukwaliteit en Gezondheid
info@rivm.nl

Dit onderzoek is verricht in opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, in het kader van het onderzoeksprogramma 'Gezondheidsrisico's ultrafijn stof rond Schiphol'.

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

Publiekssamenvatting

Gezondheidseffecten van ultrafijn stof van vliegverkeer rond Schiphol

Vliegtuigen stoten ultrafijn stof uit. Dit zijn zeer kleine deeltjes fijn stof in de lucht (kleiner dan 0,1 micrometer). Mensen die in de buurt van Schiphol wonen staan regelmatig bloot aan hogere concentraties ultrafijn stof van vliegtuigen. Het RIVM heeft onderzocht wat de gezondheidseffecten zijn als mensen korte en langere tijd ultrafijn stof inademen.

Langdurige blootstelling aan ultrafijn stof van vliegverkeer heeft mogelijk effect op het hart- en vaatstelsel. In gebieden met hoge concentraties zijn bijvoorbeeld meer mensen medicijnen tegen hartaandoeningen gaan gebruiken dan in gebieden met lage concentraties. Verder heeft blootstelling aan ultrafijn stof bij zwangeren mogelijk een nadelig effect op de ontwikkeling van ongeboren kinderen. We spreken van mogelijk omdat er te veel onzeker is om definitief te kunnen concluderen dat er een oorzakelijk verband is.

Er zijn geen aanwijzingen dat langdurige blootstelling aan ultrafijn stof van vliegverkeer de oorzaak is van aandoeningen aan de luchtwegen. Wel kan een korte blootstelling bestaande aandoeningen aan de luchtwegen verergeren. Zo bleek dat op dagen met hoge concentraties kinderen meer klachten hebben aan de luchtwegen, zoals kortademigheid en piepende ademhaling.

Het RIVM heeft in dit onderzoek gekeken naar effecten op: hart- en vaatstelsel, geboorte, luchtwegen, zenuwstelsel, diabetes en algemene gezondheid (waaronder sterfte). Er is niet genoeg wetenschappelijk bewijs dat blootstelling aan ultrafijn stof van vliegverkeer effect heeft op het zenuwstelsel of diabetes veroorzaakt. Niet genoeg bewijs betekent dat de resultaten van de deelonderzoeken van deze studie elkaar tegenspreken of niet duidelijk zijn. Ook zijn er weinig andere studies gedaan. Met uitzondering van een mogelijk effect op sterfte aan hartritmestoornis, zijn er geen aanwijzingen dat mensen eerder overlijden als zij jarenlang aan ultrafijn stof van vliegverkeer blootstaan.

Het is wereldwijd voor het eerst dat er zo'n uitgebreide studie is gedaan naar mogelijke gezondheidseffecten van ultrafijn stof van vliegtuigen. De resultaten versterken eerdere conclusies van de Gezondheidsraad en vergroten het inzicht in de mogelijke effecten van ultrafijn stof op de gezondheid. Onderzoek bij andere grote (internationale) vliegvelden is nodig om de conclusies verder te verstevigen.

Kernwoorden: UFP, vliegtuigen, ultrafijn stof, blootstelling, gezondheid, langetermijnblootstelling, kortetermijnblootstelling

Synopsis

Health effects of ultrafine particles from air traffic around Schiphol

Aircraft emit ultrafine particles. These are very fine particles in the air (smaller than 0.1 micrometre). People who live in the vicinity of Amsterdam Airport Schiphol are regularly exposed to higher concentrations of ultrafine particles from air traffic. RIVM has investigated the health effects of short-term and long-term exposure to ultrafine particles.

Long-term exposure to ultrafine particles emitted by air traffic may possibly have an effect on the cardiovascular system. For example, more people have started taking medication for heart disease in areas with high concentrations of ultrafine particles than in areas with low concentrations. Furthermore, exposure of pregnant women to ultrafine particles may possibly have a detrimental effect on the development of unborn children. We speak of possibly because there is too much uncertainty to conclude that there is a causal relation.

There are no indications that long-term exposure to ultrafine particles from air traffic can cause respiratory diseases. However, short-term exposure can temporarily aggravate existing respiratory diseases. It was found that children suffer from more respiratory symptoms, such as shortness of breath and wheezing, on days with high concentrations of ultrafine particles.

In its latest study, RIVM examined the effects on the cardiovascular system, childbirth, the respiratory tract, the nervous system, diabetes and general health (including mortality). There is insufficient scientific evidence to suggest that exposure to ultrafine particles from air traffic has an impact on the nervous system or causes diabetes. 'Insufficient evidence' means that the results of the sub-studies of this study are either contradictory or unclear and that an insufficient number of other studies has been carried out. With the exception of a possible effect on death from arrhythmia, there are no indications that people die sooner if they are exposed to ultrafine particles from air traffic over many years.

This is the first time that such an extensive study has been carried out into the potential health effects of ultrafine particles from air traffic. The results reinforce previous conclusions reached by the Health Council of the Netherlands. As such, they increase the level of understanding of the possible effects of ultrafine particles on human health. To bolster these conclusions further, studies need to be carried out at other major international airports.

Keywords: UFP, aircraft, ultrafine particles, exposure, health, long-term exposure, short-term exposure

Dit rapport is gebaseerd op de volgende drie deelrapporten:

RIVM Rapport 2019-0074.

Metingen en berekeningen van ultrafijn stof van vliegverkeer rond Schiphol voor onderzoek naar de gezondheid van omwonenden.

Voogt M., Zandveld P., Wesseling J., Janssen N.

RIVM Rapport 2019-0084.

Onderzoek naar de gezondheidseffecten van kortdurende blootstelling aan ultrafijn stof rond Schiphol.

Janssen N.A.H., Lammers M., Maitland-van der Zee A.H., van der Zee S., Keuken R., Blom, M. van den Bulk, P., van Dinther D., Hoek G., Kamstra K., Meliefste K., Oldenwening M., Boere A.J.F., Cassee F.R., Fischer P.H., Gerlofs-Nijland M.E., Houthuijs D.

RIVM Rapport 2022-0068.

Effects of long-term exposure to ultrafine particles from aviation around Schiphol Airport.

Janssen N.A.H., Hoekstra J., Houthuijs D. Jacobs J., Nicolaie A., Strak M.

Inhoudsopgave

Samenvatting — 11

1. Inleiding — 19

- 1.1 Aanleiding voor het onderzoeksprogramma — 19
- 1.2 Doel en vraagstellingen — 19
- 1.3 Waar bestaat het onderzoeksprogramma uit? — 20
- 1.4 Reikwijdte van het onderzoeksprogramma — 23
- 1.5 Samenwerking — 23
- 1.6 Over dit integrale rapport — 23

2. De blootstelling aan ultrafijn stof in kaart — 25

- 2.1 Metingen in de studie naar kortdurende blootstelling — 25
- 2.2 Rekenmodel in de studie naar langdurige blootstelling — 26

3. Opzet en resultaten per deelstudie, kortdurende blootstelling — 29

- 3.1 Gezondheidseffecten van kortdurende blootstelling — 29
- 3.2 Gezondheidseffecten van kortdurende verhoogde blootstelling samengevat — 33

4. Gezondheidseffecten van langdurige blootstelling — 37

- 4.1 Algemene aspecten van de studie naar langdurige blootstelling — 37
- 4.2 UFP-concentraties — 40
- 4.3 Beoordeling van de resultaten — 44
- 4.4 Sterfte — 45
- 4.5 Medicijngebruik — 47
- 4.6 Geboorte-uitkomsten — 50
- 4.7 Gezondheidsmonitor — 52
- 4.8 Effecten van langdurige blootstelling samengevat — 54

5. Integrale conclusie en beschouwing — 57

- 5.1 Algemene gezondheid (sterfte en ervaren gezondheid) — 57
- 5.2 Ademhalingsstelsel (respiratoir) — 58
- 5.3 Hartvaatstelsel (cardiovasculair) — 59
- 5.4 Stofwisseling (metabool) — 59
- 5.5 Zenuwstelsel (neurologisch) — 60
- 5.6 Geboorte-uitkomsten — 61
- 5.7 Duiding — 62
- 5.8 Slotconclusie — 63
- 5.9 Aanbevelingen voor nader onderzoek — 65

6. Literatuur — 67

Bijlage A Gemiddelde UFP-concentratie per wijk — 71

Bijlage B Overzicht primaire en secundaire eindpunten per deelstudie — 72

Bijlage C Langetermijnstudie samengevat — 73

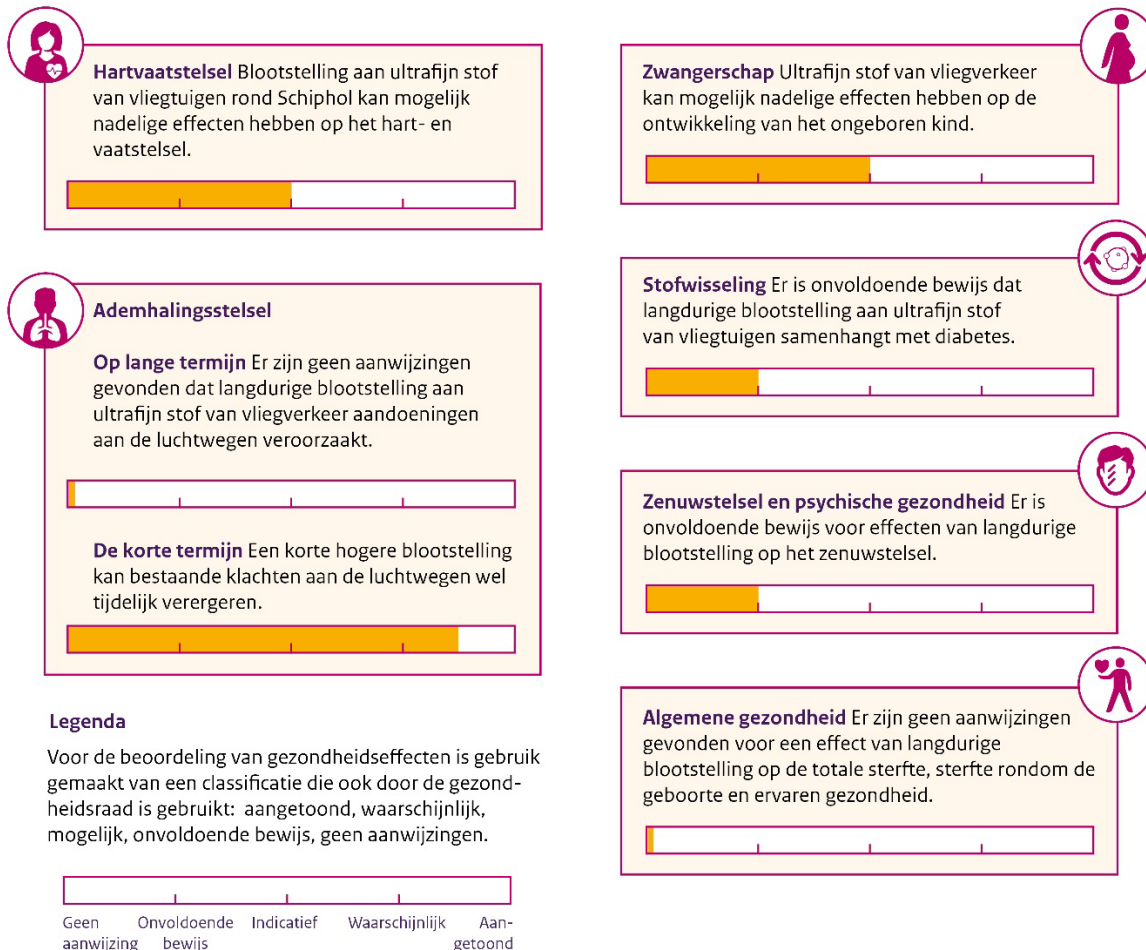
Bijlage D Criteria Gezondheidsraad voor de classificatie van een oorzakelijk verband — 75

Samenvatting

Het RIVM heeft in opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat een integraal onderzoeksprogramma uitgevoerd naar de gezondheidsrisico's van ultrafijn stof rond de luchthaven Schiphol. In het programma zijn zowel gezondheidseffecten van kortdurende als van langdurige blootstelling aan ultrafijn stof van vliegverkeer onderzocht. Ultrafijn stof bestaat uit deeltjes kleiner dan 100 nanometer. In het vervolg van deze samenvatting gebruiken we voor ultrafijn stof de afkorting UFP (Ultra Fine Particles).

Er is onderzoek gedaan naar zes typen gezondheidseffecten: hart- en vaatstelsel (cardiovasculaire effecten), ademhalingsstelsel (respiratoire effecten), stofwisseling (metabole effecten), geboorte-uitkomsten, zenuwstelsel (waaronder psychische gezondheid) en algemene gezondheid (waaronder totale sterfte). De hoofdconclusies per type gezondheidseffect zijn in onderstaande figuur weergegeven. Daarna beschrijven we het onderzoeksprogramma, de aanpak van de deelstudies en de resultaten in meer detail.

Overzicht van de resultaten van het onderzoeksprogramma



Doel van het programma

Het meerjarig onderzoeksprogramma heeft tot doel inzicht te verkrijgen in de mogelijk nadelige gezondheidseffecten van UFP rondom de luchthaven Schiphol. De onderzoeksvragen daarbij zijn:

1. Wat zijn de langetermijnconcentraties van UFP van vliegverkeer in de omgeving van Schiphol?
2. Wat zijn de gezondheidseffecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer?
3. A. Wat zijn de gezondheidseffecten van kortdurende verhoogde UFP-blootstelling in het algemeen en UFP van vliegverkeer in het bijzonder?
B. Hoe verhouden de effecten van UFP van vliegverkeer zich tot de effecten van UFP van andere bronnen (met name het wegverkeer).

Onderdelen van het onderzoeksprogramma

Om meer inzicht te krijgen in de (acute) effecten van *kortdurende* verhogingen van de UFP-concentratie (enkele uren tot enkele dagen) zijn drie deelstudies uitgevoerd:

1. Een studie met 191 basisschoolkinderen in woonkernen nabij Schiphol (panelstudie).
2. Een studie met 21 gezonde volwassenen direct naast Schiphol (vrijwilligersstudie).
3. Een laboratoriumstudie met longcellen met verzameld UFP (toxicologische studie).

Deze studies zijn uitgevoerd tussen december 2017 en februari 2019.

Om de effecten van *langdurige* blootstelling (een maand tot 5 jaar) aan UFP van vliegverkeer op de gezondheid in kaart te brengen, zijn vier deelstudies uitgevoerd onder volwassenen en/of kinderen uit 31 gemeenten rondom Schiphol:

1. Cohortonderzoek naar sterfte: een onderzoek waarin een groep mensen (cohort) gevolgd wordt in de tijd.
2. Onderzoek naar geboorte-uitkomsten (zoals laag geboortegewicht en vroeggeboorte).
3. Cohortonderzoek naar het gebruik van medicijnen als maat voor specifieke aandoeningen: een onderzoek waarin het medicijngebruik van een groep mensen wordt gevolgd in de tijd.
4. Gezondheidsmonitor: Vragenlijstonderzoek naar gezondheid en leefstijlfactoren.

De eerste drie deelstudies zijn uitgevoerd met bestaande gegevens in de registratie van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Voor de vierde deelstudie is informatie gebruikt uit de reguliere Gezondheidsmonitor van GGD'en (Gezondheidsmonitor Volwassenen en Ouderen 2012 en 2016, GGD'en, CBS en RIVM). Er is gekeken naar data uit de periode 2006-2019 of een deel daarvan, afhankelijk van de deelstudie.

Dit rapport

De studies uit het onderzoeksprogramma zijn afzonderlijk gerapporteerd (Voogt et al., 2019, Janssen et al., 2019 en Janssen et al., 2022). Dit rapport vat de studies samen en geeft conclusies over het gehele

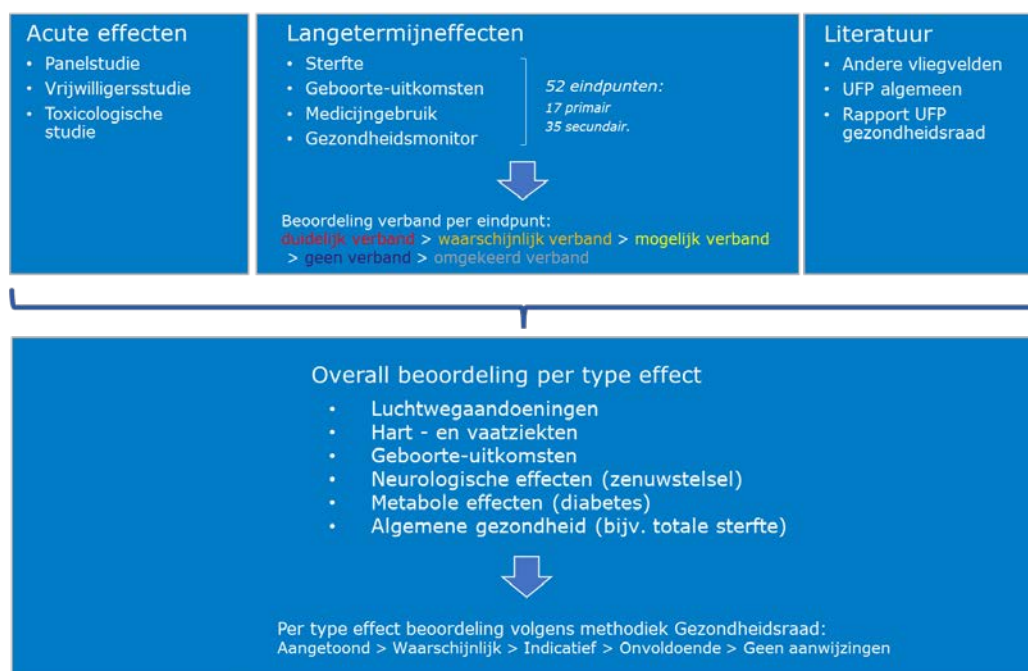
onderzoeksprogramma. Voor de uitgebreide beschrijvingen van de onderzoeksopzetten en statistische analyses verwijzen we naar de onderliggende rapporten.

Algemene opzet onderzoek gezondheidseffecten

In dit onderzoeksprogramma is gekeken naar de (acute) effecten van *kortdurende* verhogingen van de UFP-concentratie (enkele uren tot enkele dagen) en naar de effecten van *langdurige* blootstelling (een maand tot 5 jaar) aan UFP van vliegverkeer op de gezondheid.

Er is gekeken naar zes typen gezondheidseffecten: op het ademhalingsstelsel (respiratoire effecten), effecten op hart- en vaatstelsel (cardiovasculaire effecten), metabole effecten, geboorte-uitkomsten, effecten op het zenuwstelsel (waaronder psychische gezondheid), en algemene gezondheid (waaronder totale sterfte).

De conclusies per type gezondheidseffect (samengevat in tabel 1) zijn gebaseerd op de resultaten van de acute studie, 52 gezondheidseindpunten uit de langetermijnstudie, bevindingen uit de wetenschappelijke literatuur, en de conclusies van de Gezondheidsraad uit 2021 (zie Figuur 1). Van tevoren is bepaald voor welke gezondheidseindpunten uit de langetermijnstudie de resultaten het zwaarst wegen in de interpretatie. Dit noemen we **primaire** eindpunten. Hiervoor zijn eindpunten geselecteerd die het meest zijn bestudeerd in relatie tot fijn stof en ook voor de deelstudies het meest betrouwbaar bepaald konden worden. De resultaten van de andere, **secundaire**, eindpunten zijn ondersteunend of verkennend gebruikt. In bijlage B staat een overzicht van alle eindpunten. De onderdelen van het onderzoeksprogramma zijn schematisch weergegeven in Figuur 1.



Figuur 1 Het onderzoeksprogramma in een oogopslag.

Bepalen van de blootstelling

Voor dit onderzoeksprogramma is de blootstelling als volgt in kaart gebracht:

- In de studie naar de effecten van kortdurende verhoogde blootstelling aan UFP zijn metingen uitgevoerd van de UFP-concentratie op locatie. Op grond van de deeltjesgrootteverdeling is vervolgens een schatting gemaakt van de bijdrage van het wegverkeer en van het vliegverkeer.
- In de studie naar de effecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer is uitsluitend een rekenmodel gebruikt. Daarmee is de blootstelling aan UFP afkomstig van het vliegverkeer geschat op alle woonadressen in het gebied. Het rekenmodel is uitgebreid vergeleken met metingen op tien locaties rond Schiphol. Daaruit bleek dat het rekenmodel geschikt is voor de toepassing in de langetermijnstudie.

Resultaten

Effecten van kortdurende verhoogde blootstelling

De studies uit het onderzoeksprogramma geven een samenhangend beeld dat kortdurende hoge blootstelling aan UFP zoals die in de regio Schiphol voorkomt, kan leiden tot effecten op de luchtwegen van zowel kinderen als volwassenen. Zo bleek bijvoorbeeld dat op dagen met hoge UFP-concentraties kinderen meer klachten hebben aan de luchtwegen, zoals kortademigheid en piepende ademhaling. Bij volwassenen zijn er bovendien aanwijzingen gevonden voor effecten op de hartfunctie. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat UFP afkomstig van vliegverkeer schadelijker is dan UFP afkomstig van wegverkeer.

Effecten van langdurige blootstelling

Per deelstudie is voor elk individueel gezondheidseindpunt beoordeeld of er aanwijzingen waren voor een hoger risico bij hogere UFP-blootstelling. In de beoordeling is gekeken naar het patroon in de resultaten van het hoofdmodel en een reeks gevoeligheidsanalyses. Hierbij was de samenhang tussen de resultaten belangrijker dan een op zichzelf staande statistisch significante bevinding. Hieronder staan de uitkomsten samengevat per type effect (ademhalingsstelsel, hart- en vaatstelsel, geboorte-uitkomsten, zenuwstelsel en psychische gezondheid, stofwisseling en algemene gezondheid). In bijlage C staan deze in tabelvorm.

- **Ademhalingsstelsel**
Geen van de bestudeerde aandoeningen aan het ademhalingsstelsel hing samen met UFP van vliegverkeer.
- **Hart- en vaatstelsel**
Er was een *waarschijnlijk* verband met het starten van medicijngebruik voor hartaandoeningen (incidentie). Voor de andere primaire eindpunten (sterfte door hart- en vaatziekten en hoge bloeddruk) werd *geen* verband gevonden. Bij de secundaire eindpunten was er een *waarschijnlijk* verband met de sterfte aan hartritmestoornissen. Er was verder een *duidelijk* verband met een aantal in de gezondheidsmonitor onderzochte maten: hartaanval en (medicijngebruik voor) hoge bloeddruk. Daarnaast was er een *mogelijk* verband met medicijngebruik voor

hartaandoeningen (prevalentie) en met beroerte (eveneens gebaseerd op data uit de Gezondheidsmonitor).

- **Geboorte-uitkomsten**
Bij de primaire eindpunten is er een *mogelijk* verband tussen blootstelling aan UFP van vliegverkeer tijdens de zwangerschap en vroeggeboorte en 'klein voor zwangerschapsduur'. Bij de secundaire eindpunten werd het verband met aangeboren afwijkingen als *waarschijnlijk* beoordeeld. Voor laag geboortegewicht en de Apgar-score werd *geen* verband gevonden.
- **Zenuwstelsel**
Neurodegeneratieve aandoeningen (Parkinson, Alzheimer, dementie)
Voor deze aandoeningen waren de resultaten moeilijk te duiden. De sterfte aan neurodegeneratieve aandoeningen totaal (en ook dementie als aparte categorie) was lager bij hogere langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer (een *omgekeerd* verband). Het gebruik van medicijnen voor dementie hing *duidelijk* samen met de blootstelling aan UFP van vliegverkeer, het medicijngebruik voor Parkinson niet. Voor de sterfte aan Alzheimer (een secundair eindpunt) werd een *mogelijk* verband gevonden.

Psychische klachten

Er werd *geen* verband gevonden met ernstige psychische stress of het gebruik van antidepressiva bij volwassenen. Het gebruik van medicijnen voor ADHD en antidepressiva was lager onder jongeren bij hogere UFP-blootstelling (een *omgekeerd* verband).

- **Metabool (diabetes)**
We zagen *geen* verband met het starten van medicijngebruik voor diabetes. Binnen de populatie deelnemers aan de gezondheidsmonitor, waar diabetes als secundaire uitkomst is geanalyseerd, was er juist een *duidelijke* relatie. De relatie met sterfte aan diabetes werd als *geen* verband geclassificeerd.
- **Algemene gezondheid**
Er werd *geen* verband gevonden tussen de blootstelling aan UFP van vliegverkeer en totale sterfte, sterfte rond de geboorte of een slecht ervaren gezondheid.

Beoordeling verband per type effect (acuut en langdurig samen)

Zoals hierboven beschreven zijn de bevindingen van de deelstudies naar acute blootstelling en langdurige blootstelling samen bekeken en beoordeeld per type effect (algemeen, ademhalingsstelsel, hart- en vaatstelsel, metabool systeem, psychische gezondheid, zenuwstelsel en geboorte-uitkomsten). Bij deze stap werd meer gewicht gegeven aan de primaire eindpunten. Ook de internationale literatuur en de conclusies van de Gezondheidsraad uit 2021 over het bewijs voor effecten van UFP op de gezondheid is in ogenschouw genomen (zie figuur 1). Deze afwegingen hebben vervolgens geleid tot de eindconclusies per type effect. Om aan te geven hoe sterk de bewijslast is voor een oorzakelijk verband sluiten we voor effecten van langdurige blootstelling aan bij de classificatie van de Gezondheidsraad.

Hierbij maken we onderscheid tussen effecten die *'aangetoond'*, *'waarschijnlijk'* en *'indicatief'* zijn, waarvoor de bewijslast *'onvoldoende'* is of waarvoor *'geen aanwijzingen'* zijn. Voor de beoordeling van de effecten van de kortdurende blootstelling is de bewoording uit Jansen et al. (2019) aangehouden.

Eindconclusies

Op grond van het onderzoeksprogramma en eerder onderzoek uit de internationale literatuur komen we tot de volgende conclusies per type gezondheidseffect (samengevat in tabel 1):

Tabel 1 Classificatie van de bewijskracht voor gezondheidseffecten van langdurige en kortdurende blootstelling aan UFP van vliegverkeer per type effect.

	Langdurige blootstelling	Kortdurende blootstelling
Luchtwegaandoeningen	Geen aanwijzingen	Effecten gevonden
Hart- en vaatziekten	Indicatief bewijs	Aanwijzingen voor effecten
Geboorte-uitkomsten	Indicatief bewijs	n.v.t.
Neurologische effecten	Onvoldoende bewijs	n.v.t.
Stofwisseling	Onvoldoende bewijs	n.v.t.
Algemene gezondheid¹	Geen aanwijzingen	n.v.t.

Hartvaatstelsel

Er is *indicatief bewijs* dat blootstelling aan UFP van vliegverkeer leidt tot effecten op het hartvaatstelsel. Deze conclusie is gebaseerd op resultaten uit de studie naar langdurige blootstelling en de resultaten van de vrijwilligersstudie naar acute effecten. Daarnaast ondersteunen andere studies naar de korte- en langetermijneffecten van UFP (algemeen) deze bevindingen. Het bewijs is indicatief, omdat er nog te veel onzekerheid is om definitief te concluderen dat er sprake is van een oorzakelijk verband. Oftewel: er zijn aanwijzingen voor een oorzakelijk verband.

Geboorte-uitkomsten

Er is *indicatief bewijs* dat blootstelling aan UFP van vliegverkeer tijdens de zwangerschap een nadelige invloed heeft op geboorte-uitkomsten. Dit oordeel is gebaseerd op ons onderzoek en op resultaten van andere studies, waaronder een studie nabij het vliegveld van Los Angeles.

Ademhalingsstelsel

Er zijn *geen aanwijzingen* gevonden dat langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer aandoeningen van het ademhalingsstelsel veroorzaakt. Wel vonden we dat kortdurende blootstelling aan hoge UFP-concentraties bestaande luchtwegklachten kan verergeren en medicijngebruik voor deze aandoeningen kan verhogen.

Zenuwstelsel en psychische gezondheid.

Er is *onvoldoende bewijs* voor effecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer op neurodegeneratieve aandoeningen of op de

psychische gezondheid. Er is onvoldoende informatie om te beoordelen of er al dan niet sprake is van een verband.

Stofwisseling (diabetes)

Er is *onvoldoende bewijs* voor effecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer op diabetes op basis van dit onderzoeksprogramma en de (beperkte) gegevens uit de wetenschappelijke literatuur.

Algemene gezondheid

Er zijn *geen aanwijzingen* gevonden voor een effect van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer op de totale sterfte¹, sterfte rondom de geboorte en ervaren gezondheid.

Op basis van de studies naar effecten van kortdurende verhoogde blootstelling zijn er geen aanwijzingen dat de gezondheidsrisico's van UFP afkomstig van vliegverkeer wezenlijk anders zijn dan die van UFP afkomstig van wegverkeer.

In zowel de studies naar effecten van kortdurende verhoogde blootstelling als de studies naar effecten van langdurende blootstelling bleven de gevonden verbanden bestaan na correctie voor andere luchtverontreinigende stoffen (fijn stof, NO₂, roet). Dit betekent dat de (mogelijke) effecten van UFP van vliegverkeer losstaan van (effecten van) blootstelling aan deze stoffen. Voor de studies naar langdurende blootstelling geldt dit ook voor blootstelling aan geluid. (Dit is niet onderzocht in de studies naar effecten van kortdurende blootstelling.)

De bevindingen vergroten het inzicht in de mogelijke gezondheidseffecten van blootstelling aan UFP, in het bijzonder van vliegverkeer. Daarnaast versterken de bevindingen eerdere conclusies van de Gezondheidsraad (2021) over de mogelijke gezondheidseffecten van UFP op het hart- en vaatstelsel en de groei en ontwikkeling van de foetus.

Aanbevelingen voor nader onderzoek

De studies uit het onderzoeksprogramma zijn allemaal uitgevoerd rondom Schiphol. In samenhang met eerdere studies is er indicatief bewijs van effecten op de gezondheid. Het is daarom aan te bevelen om het risico van de blootstelling aan UFP van vliegverkeer verder te onderzoeken bij meer vliegvelden met hoge UFP-blootstelling. Bij voorkeur in internationaal verband, waarbij wordt gekozen voor onderzoek bij meerdere vliegvelden en eenzelfde studie-opzet wordt gebruikt.

Naast effecten op het hartvaatstelsel en geboorte-uitkomsten, zouden deze studies ook moeten kijken naar diabetes en dementie. Hoewel het bewijs voor de effecten van UFP van vliegverkeer op deze aandoeningen onvoldoende was, geven de bevindingen uit de Gezondheidsmonitor en studie naar medicijngebruik daartoe aanleiding.

¹ Sterfte aan alle natuurlijke oorzaken samen.

1. Inleiding

Dit rapport geeft een integraal beeld van de studies die zijn gedaan naar de gezondheidseffecten van ultrafijn stof rondom de luchthaven Schiphol binnen een groot meerjarig onderzoeksprogramma. In het vervolg van dit rapport gebruiken we voor ultrafijn stof de afkorting UFP (Ultra Fine Particles).

1.1 Aanleiding voor het onderzoeksprogramma

Uit verkennend onderzoek naar de UFP-concentraties rondom de luchthaven Schiphol bleek dat deze concentraties verhoogd waren (Keuken et al, 2015; Bezemer et al, 2015). De betekenis hiervan voor de gezondheid van omwonenden is onduidelijk, omdat weinig bekend is over de gezondheidseffecten van UFP, in het bijzonder van vliegverkeer. Aanvullend onderzoek is nodig om beter inzicht te krijgen in de mate waarin UFP bijdraagt aan gezondheidseffecten (Bezemer et al, 2015; Janssen et al, 2016).

Het RIVM heeft van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat de opdracht gekregen om een integraal onderzoeksprogramma uit te voeren naar de gezondheidsrisico's van UFP rond Schiphol. Het programma onderzoekt verschillende gezondheidseffecten met verschillende studieopzetten. Deze aanpak is gekozen om een integrale en coherente interpretatie van de bevindingen over de mogelijke gezondheidseffecten van UFP van vliegverkeer mogelijk te maken (Janssen et al, 2016).

1.2 Doel en vraagstellingen

Het doel van het meerjarig onderzoeksprogramma is inzicht te verkrijgen in de mogelijk nadelige gezondheidseffecten van UFP rondom de luchthaven Schiphol. De onderzoeksvragen daarbij zijn:

1. Wat zijn de langetermijnconcentraties van UFP van vliegverkeer in de omgeving van Schiphol?
2. Wat zijn de gezondheidseffecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer?
3. A. Wat zijn de gezondheidseffecten van kortdurende blootstelling aan UFP in het algemeen en UFP van het vliegverkeer in het bijzonder?
B. Hoe verhouden de effecten van UFP van vliegverkeer zich tot de effecten van UFP afkomstig van andere bronnen (met name wegverkeer).

Het programma kijkt dus zowel naar de (effecten van) langdurige blootstelling aan UFP als naar de (effecten van) kortdurende blootstelling. De langetermijnstudies (1 en 2) gaan uitsluitend over UFP afkomstig van vliegverkeer, terwijl de studie naar acute blootstelling zich ook richt op de verschillen tussen de risico's van UFP van het vliegverkeer in vergelijking met die van UFP afkomstig van andere bronnen.

1.3 Waar bestaat het onderzoeksprogramma uit?

Om de vraagstellingen te kunnen beantwoorden, zijn verschillende studies gedaan. Hieronder staan ze kort genoemd en figuur 2 geeft een overzicht van het studiegebied met alle deelstudies.

Het onderzoeksprogramma is een vervolg op een verkenning naar sterftcijfers rond Schiphol (Janssen et al., 2016). Aan sterfte gaan andere gezondheidseffecten vooraf. Daarom is in het onderzoeksprogramma een breed scala aan gezondheidseffecten bekeken, zoals aandoeningen van de luchtwegen en het hart- en vaatstelsel en geboorte-uitkomsten. Hierbij zijn verschillende onderzoeksopzetten gekozen voor een optimaal gebruik van de verzamelde gegevens en een samenhangende interpretatie van de resultaten.

1.3.1 *Langetermijnconcentraties UFP van vliegverkeer in de omgeving van Schiphol*

Om de blootstelling aan UFP goed in kaart te brengen, is een aantal meetcampagnes uitgevoerd. De resultaten daarvan zijn gebruikt om het model te kunnen valideren waarmee de UFP-blootstelling op woonadressen is berekend.

1. Vergelijkingsmetingen tussen apparaten.
2. Een kortdurende meetcampagne naar de bijdrage van taxiënde vliegtuigen (duur ongeveer één maand).
3. Een langdurende campagne voor validatie van het model op een aantal vaste locaties in de omgeving van Schiphol (twee perioden van zes maanden).

1.3.2 *Gezondheidseffecten van kortdurende verhogingen van de UFP-concentratie*

Om meer inzicht te krijgen in de (acute) effecten van kortdurende verhogingen van de UFP-concentratie zijn drie deelstudies uitgevoerd, met verschillende onderzoeksopzetten:

1. Een studie met 191 basisschoolkinderen in woonkernen nabij Schiphol (panelstudie), gebaseerd op blootstelling in de leefomgeving.
2. Een studie met 21 gezonde volwassenen direct naast Schiphol (vrijwilligersstudie), bij relatief hoge blootstellingen
3. Een laboratoriumstudie met longcellen met verzameld UFP (toxicologische studie).

De focus van deze studies ligt op mogelijke effecten op het ademhalingsstelsel. Daarnaast zijn in de vrijwilligersstudie ook een aantal effecten op het hart- en vaatstelsel onderzocht.

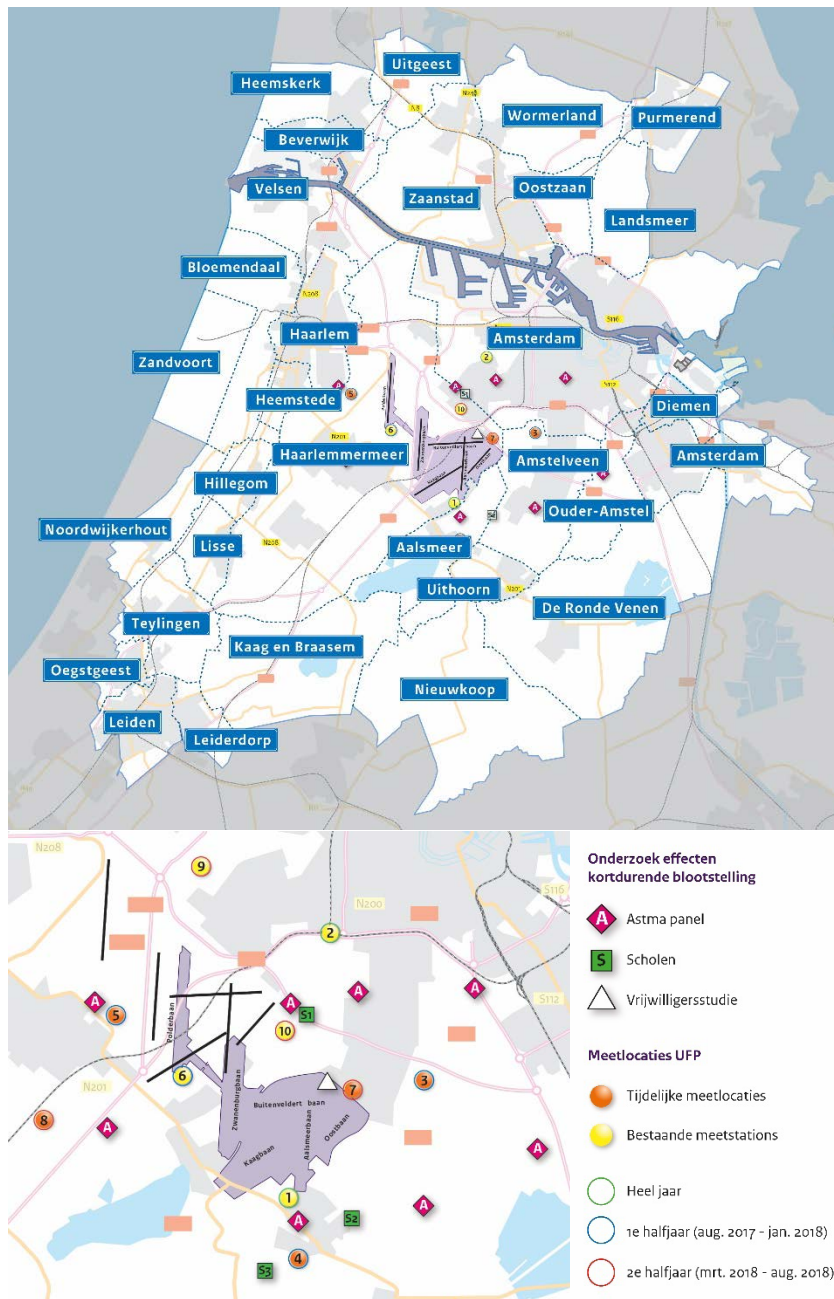
1.3.3 *Effecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer*

Om de effecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer op de gezondheid in kaart te brengen, zijn vier deelstudies gedaan onder volwassenen en/of kinderen uit 31 gemeenten rondom Schiphol:

1. Cohortonderzoek met sterftcijfers.
2. Onderzoek naar geboorte-uitkomsten (zoals laag geboortegewicht en vroeggeboorte).

3. Cohortonderzoek met medicatiegebruik als maat voor specifieke aandoeningen.
4. Gezondheidsmonitor: Vragenlijstonderzoek naar gezondheid en leefstijlfactoren.

De eerste drie deelstudies zijn gedaan met bestaande gegevens in de registratie van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Voor de vierde deelstudie is informatie gebruikt uit de reguliere Gezondheidsmonitor van GGD'en (Gezondheidsmonitor Volwassenen en Ouderen 2012 en 2016, GGD'en, CBS en RIVM).



Figuur 2 Onderzoeksgebied en overzicht deelstudies. De bovenste figuur geeft het studiegebied van het onderzoek naar effecten langdurige blootstelling weer. Het vierkant in deze figuur geeft het gebied aan waarin de UFP metingen voor het rekenmodel en het onderzoek naar effecten van kortdurend blootstelling hebben plaatsgevonden. Dit gebied is in detail weergegeven in de onderste figuur.

1.4 Reikwijdte van het onderzoeksprogramma

De activiteiten in het onderzoeksprogramma richten zich primair op de beantwoording van de vraag of er een verband is tussen de blootstelling aan UFP van vliegverkeer en gezondheidseffecten, en zo ja, welke type gezondheidseffecten dit zijn. Vervolgens zal, op basis van de sterkte van de bewijslast, worden bekeken of het mogelijk is de relatie tussen de blootstelling en gezondheidseffecten kwantitatief te beschrijven.

Het programma richt zich voor het grootste deel tot UFP van vliegverkeer. Onderzoek naar de gezondheidseffecten van de totale concentratie UFP of van UFP van andere specifieke bronnen (zoals wegverkeer) zou namelijk een andere opzet vergen dan voor onderzoek naar UFP van vliegverkeer. Ook is er geen model beschikbaar om voor alle jaren van de onderzoeksperiode de blootstelling aan UFP van andere bronnen in kaart te brengen.

In het onderzoeksprogramma wordt rekening gehouden met blootstelling aan andere milieufactoren, zoals fijn stof en vliegtuiggeluid. De invloed van deze andere milieufactoren zelf wordt niet onderzocht. Wel is het hierdoor mogelijk om vast te stellen of het eventuele risico van UFP van vliegverkeer onafhankelijk is van de mogelijke gezondheidsrisico's van deze andere milieufactoren.

Het programma heeft niet tot doel om gezondheidseffectenschattingen van UFP van vliegverkeer uit te voeren, dat wil zeggen de eventuele consequenties voor de omvang van het aantal gezondheidsaandoeningen en/of de kwaliteit van leven in het studiegebied door te rekenen. Ook wordt niet gekeken naar de mogelijke effecten van gecombineerde blootstelling aan UFP van vliegverkeer en andere milieufactoren samen.

1.5 Samenwerking

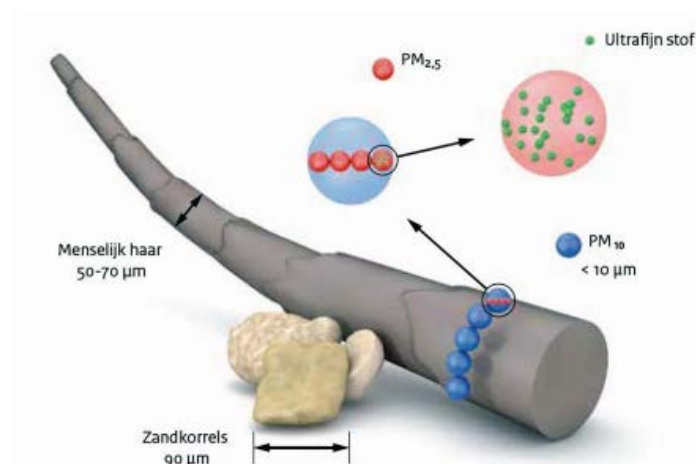
Het onderzoeksprogramma is uitgevoerd in samenwerking met verschillende partners, onder meer TNO, Universiteit Utrecht (IRAS), Nederlands Lucht- en Ruimtevaartcentrum (NLR), Erbrink Stacks Consult (ESC), het Academisch Medisch Centrum (AMC), GGD Amsterdam en GGD Kennemerland en met medewerking van het Centraal Bureau voor de statistiek (CBS) en Perined (perinatale registratie). Een internationale wetenschappelijke adviescommissie adviseerde over de opzet en uitvoering van het programma en de interpretatie van de resultaten.

1.6 Over dit integrale rapport

Dit rapport beschrijft de deelstudies op een samenhangende manier. Voor details over de methoden verwijzen we naar de afzonderlijke rapporten die over de studies zijn verschenen (Voogt et al., 2019, Janssen et al., 2019 en Janssen et al., 2022). Dit integrale rapport heeft als belangrijkste doel de resultaten van de deelstudies met elkaar te verbinden en in perspectief te zetten. Hoe verhouden de verschillende resultaten zich tot elkaar en tot de kennis uit de literatuur? Zijn er op grond van deze beschouwing eenduidige conclusies te trekken, of blijven er veel vragen over? Het rapport is bedoeld voor beleidsmakers, professionals en het geïnteresseerde publiek.

2. De blootstelling aan ultrafijn stof in kaart

Ultrafijn stof (Ultra Fine Particles, UFP) is het aantal zeer kleine deeltjes in de lucht (kleiner dan 100 nanometer, oftewel 0,1 micrometer, zie Figuur 3). Er zijn geen wettelijke grenswaarden of gezondheidkundige advieswaarden voor UFP. UFP draagt nauwelijks bij aan de massaconcentraties van fijn stof (PM_{2.5} en PM₁₀). Daarom wordt UFP gemeten als het aantal deeltjes per volume-eenheid lucht (milliliter = cm³). Om het onderscheid tussen aantallen en massa te maken, wordt internationaal de afkorting PNC (particle number concentrations) gebruikt².



Figuur 3 Grootteverdeling van verschillende vormen van deeltjesvormige luchtverontreiniging in verhouding tot een menselijke haar en zandkorrel.

Voor het onderzoeksprogramma is de blootstelling als volgt in kaart gebracht:

- In de studie naar de effecten van kortdurende verhoogde UFP-blootstelling zijn metingen uitgevoerd van de UFP-concentratie op locatie (bij drie scholen, en in het mobiele laboratorium). Op grond van de deeltjesgrootteverdeling is vervolgens een schatting gemaakt van de bijdrage van het wegverkeer en van het vliegverkeer.
- In de studie naar de effecten van langdurige blootstelling aan UFP is een rekenmodel gebruikt. Het rekenmodel is getoetst en gekalibreerd met metingen. Daarmee is de blootstelling aan UFP van vliegverkeer geschat op alle woonadressen in het gebied.

2.1 Metingen in de studie naar kortdurende blootstelling

In de analyses in het onderzoek naar effecten van kortdurende verhoogde blootstelling is onderscheid gemaakt naar weg- en vliegverkeer op basis van een indeling in deeltjesgrootte.

² Bij het meten van UFP worden vaak alle deeltjes meegeteld, ook de grotere. Deze grotere deeltjes dragen echter nauwelijks bij aan de deeltjesaantallen.

- Totaal UFP: het aantal deeltjes $< 100 \text{ nm}$ (per cm^3 lucht)³.
- UFP-deeltjes $< 20 \text{ nm}$: voornamelijk afkomstig van het vliegverkeer.
- UFP-deeltjes $> 50 \text{ nm}$: voornamelijk afkomstig van het wegverkeer⁴.

Geen van de gemeten fracties is volledig specifiek voor de veronderstelde bron, vandaar de term *voornamelijk* afkomstig van vlieg- of wegverkeer. Voor de leesbaarheid gebruiken we in het rapport 'UFP van vliegverkeer' of 'UFP van wegverkeer' als we deze fracties aanduiden.

2.2 Rekenmodel in de studie naar langdurige blootstelling

Voor het onderzoek naar de gezondheidseffecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer is informatie nodig over de langdurige blootstelling van mensen die in de nabijheid van Schiphol wonen. Een rekenmodel maakt het mogelijk om op alle adressen in het onderzoeksgebied én met terugwerkende kracht voor eerdere kalenderjaren de jaargemiddelde bijdrage van vliegverkeer op Schiphol aan de UFP-concentratie te bepalen. Metingen kennen beperkingen: het is onmogelijk om op alle plaatsen waar mensen wonen metingen van de UFP-concentratie uit te voeren. Ook zijn de metingen erg afhankelijk van de weersomstandigheden en het baangebruik op de luchthaven, zodat over een lange periode moet worden gemeten om een representatief beeld te krijgen. In het onderzoek is in het rekenmodel gerekend met de daadwerkelijk opgetreden vliegbewegingen en meteorologische waarnemingen.

Er is gebruik gemaakt van STACKS+, een in Nederland veelgebruikt rekenmodel voor vliegtuigen. In verkennende onderzoeken zijn aanbevelingen gedaan om dat model verder te verbeteren (Bezemer et al., 2015, Janssen et al., 2016). Het onderzoeksprogramma heeft deze aanbevelingen overgenomen. Dit leidde tot de volgende verbeteringen:

- Taxiënde vliegtuigen zijn als bron aan het rekenmodel toegevoegd. Toelichting: Uit metingen die binnen het onderzoeksprogramma zijn gedaan, blijkt dat taxiënde vliegtuigen de UFP-concentratie tot op de in deze campagne verst weg van de taxibaan gelegen meetlocatie (1.200 m) aanzienlijk beïnvloeden als deze benedenwinds ligt. De gemiddelde bijdrage is dan rond $20.000 \text{ deeltjes/cm}^3$, terwijl de achtergrondconcentratie rond $10.000 \text{ deeltjes/cm}^3$ is. Op basis hiervan is besloten om taxiënde vliegtuigen als aanvullende bron in het rekenmodel mee te nemen.
- De indicatieve emissiefactoren voor UFP, zoals afgeleid uit de wetenschappelijke literatuur, zijn gebruikt: deze voldoen goed. Toelichting: In het voorgaande verkennende onderzoek is fijn stof (massa PM₁₀) als indicatorstof gebruikt. Maar het is goed mogelijk dat voor andere indicatorstoffen dan PM₁₀ de verhoudingen in emissiefactoren tussen de verschillende vluchtfasen meer representatief zijn voor UFP. Daarom is in het huidige onderzoek ook naar andere indicatoren gekeken: PM₁₀,

³ Voor de toxicologische studie is een andere indeling gehanteerd ($< 180 \text{ nm}$ en onderscheid op basis van windrichting). Zie voor details paragraaf 2.6.2 van Janssen et al 2019.

⁴ In de panelstudie is dit afgekapt op 100 nm (dus $> 50 \text{ nm}$ - 100 nm), in de vrijwilligersstudie niet ($> 50 \text{ nm}$).

PM_x, NO_x, brandstof en indicatieve emissiefactoren uit de internationale literatuur. De emissiefactoren uit de literatuur bleken het beste te voldoen.

Het verbeterde rekenmodel is uitgebreid vergeleken met metingen op tien locaties rond Schiphol. De rekenresultaten zijn gekalibreerd op de meetwaarden. Het rekenmodel kan voldoende onderscheid maken tussen locaties met lagere en locaties met hogere langdurige blootstelling. De gevonden samenhang tussen berekening en meting is sterk. Op grond van deze bevindingen is geconcludeerd dat het rekenmodel geschikt is voor de beoogde toepassing in het gezondheidsonderzoek. Voor details wordt verwezen naar Voogt et al., 2019.

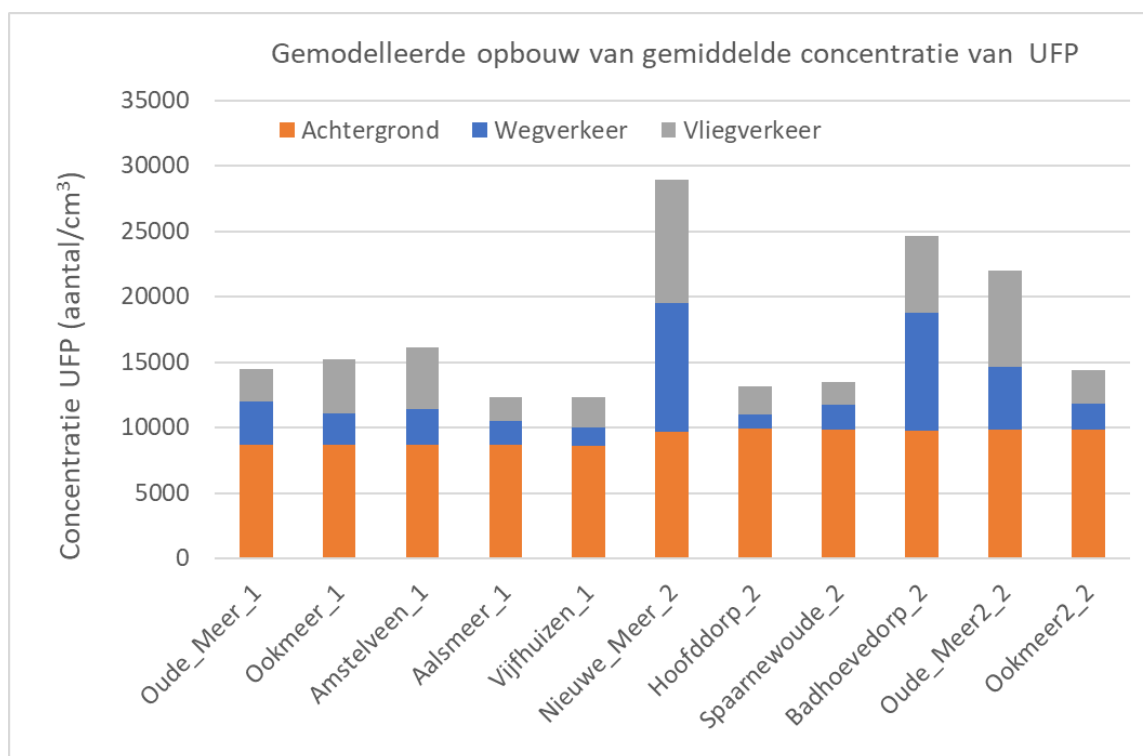
Concentratiekaarten

Met het gevalideerde model zijn maandgemiddelde concentraties voor de periode 2003-2019 op zogeheten receptorpunten berekend. Op basis van de maandelijkse berekeningen kunnen kaarten van de jaargemiddelde blootstelling worden gemaakt. Het patroon van de UFP-concentraties verschilt van jaar tot jaar, omdat dit mede afhankelijk is van de meteorologische omstandigheden, het aantal vluchten en het baangebruik in een jaar. In het gezondheidsonderzoek zijn deze waarden gebruikt als blootstelling per woonadres. Om de concentraties op het woonadres te verkrijgen, zijn de gemodelleerde UFP-concentraties op de receptorpunten geïnterpoleerd naar de x-y-coördinaat van het adres. Deze coördinaten zijn bekend van alle verblijfsobjecten die in de Basisregistratie Adressen en Gebouwen (BAG) zijn geregistreerd.

Aandeel vliegverkeer en wegverkeer

Om een indruk te geven van het aandeel dat het vliegverkeer op Schiphol bijdraagt aan de UFP-concentratie in de omgeving, is de concentratie-opbouw voor de meetlocaties gedurende de meetperiode gemodelleerd met het rekenmodel (zie Figuur 4). Hoewel deze resultaten met de nodige onzekerheid gepaard gaan, geven ze een indicatie van het aandeel van het vliegverkeer aan de UFP-concentratie.

Gemiddeld over de meetlocaties hebben vliegverkeer en wegverkeer op het hoofdwegennet (dus zonder de binnenstedelijke wegen) beide ongeveer 20 procent aandeel in de concentratie. De opbouw voor afzonderlijke locaties is afhankelijk van de afstand tot de lokale bronnen en de weersomstandigheden.



Figuur 4 Indicatie van de concentratieopbouw van ultrafijn stof op de meetlocaties, bepaald met het rekenmodel. _1 betreft de 1e meetperiode (augustus 2017-januari 2018), _2 de 2e meetperiode (maart-augustus 2018).

3. Opzet en resultaten per deelstudie, kortdurende blootstelling

3.1 Gezondheidseffecten van kortdurende blootstelling

Om een beeld te krijgen van de gezondheidseffecten van kortdurende verhoogde UFP-blootstelling in het algemeen en UFP van het vliegverkeer in het bijzonder zijn drie deelstudies uitgevoerd, elk met een verschillende onderzoekopzet. Onder kortdurende blootstelling vallen blootstellingen tot één maand (GR, 2021). In onze studies is gekeken naar blootstelling van enkele uren (vrijwilligersstudie) tot maximaal drie dagen (panelstudie).

Er is bewust gekozen voor drie studies met uiteenlopende opzet (zie Tabel 2). De verschillende onderzoekstypen hebben verschillende sterke en zwakke punten en vullen elkaar daardoor aan. Door te kijken naar de consistentie van de resultaten kan met meer zekerheid een uitspraak worden gedaan over de mogelijke gezondheidseffecten van kortdurende UFP-blootstelling dan op basis van de afzonderlijke studies. De methoden en resultaten van deze studies zijn uitgebreid beschreven door Janssen et al., 2019.

Tabel 2 Overzicht studies kortdurende blootstelling.

	Panelstudie <i>Paragraaf 3.1.1</i>	Vrijwilligersstudie <i>Paragraaf 3.1.2</i>	Toxicologische studie <i>Paragraaf 3.1.3</i>
Opzet	Observationele studie	Experimentele veldstudie	Experimentele laboratoriumstudie
Populatie/ model	Basisschoolkinderen	Gezonde volwassenen	Longcellen
Locatie blootstelling	Leefomgeving	In een mobiel laboratorium naast Schiphol.	In laboratorium (UFP verzameld bij Schiphol en rechtstreeks uit een vliegtuigmotor).
Blootstellings duur	Continu (concentraties leefomgeving)	5 uur (lage tot hoge concentraties).	24 uur: verschillende doseringen.
Gezondheids eindpunten	Dagelijkse longfunctie, dagboek luchtwegklachten en medicatie, NO in uitademingslucht*.	Longfunctie NO in uitademings- lucht. ECG Zuurstofsaturatie Bloeddruk Markers in urine	Levensvatbaarheid van en schade aan cellen. Productie signaalstoffen voor acute ontstekings- reacties**.

* Verschillende voor schoolpanel en astmapanel, zie toelichting in de betreffende paragraaf.

** Cytokinen IL-6 en IL-8.

3.1.1 *Basisschoolkinderen (panelstudie), effecten op de luchtwegen*

Opzet

Aan de studie bij kinderen deden 161 kinderen mee van drie scholen in Badhoevedorp en Aalsmeer (schoolpanel). Daarnaast deden 30 kinderen met astma mee, uit de bredere omgeving van Schiphol (astmapanel). Elk kind nam twee tot drie maanden deel aan het onderzoek. Kinderen van het schoolpanel deden wekelijks op school een longfunctie- (spirometrie)test. Ook werd wekelijks stikstofoxide (NO) in uitademingslucht gemeten. Daarnaast deden de kinderen dagelijks thuis eenvoudigere longfunctietests en hielden ze een online dagboekje bij over luchtwegklachten (zoals hoesten, kortademigheid en extra medicijngebruik). De kinderen van het astmapanel deden dagelijks longfunctietests thuis en hielden het dagboekje bij. Zij zaten op verschillende scholen.

Gedurende de onderzoeksperiode werden de concentraties UFP en roet gemeten op de schoolpleinen van de deelnemende scholen (december 2017 tot december 2018). Voor de belangrijkste andere luchtverontreinigende stoffen (PM₁₀, NO₂ en O₃) werden de meetgegevens van het landelijk meetnet luchtkwaliteit verzameld. Daarnaast werd aanvullend het gevalideerde rekenmodel gebruikt om de dagelijks gemiddelde UFP-bijdrage van het vliegverkeer op de woonadressen en scholen van de kinderen te berekenen. Onderzocht werd of de dagelijkse variatie in de concentratie UFP samenhangt met de dagelijkse variatie in de gezondheid van de luchtwegen. Zowel de relaties met gemeten totaal UFP, met UFP van het vliegverkeer en met UFP afkomstig van het wegverkeer zijn onderzocht. De luchtwegklachten en longfunctie werden vergeleken tussen dagen waarop de UFP-concentraties laag waren ten opzichte van dagen dat de UFP-concentraties hoog waren (laag en hoog is gedefinieerd als het de concentratie waar 5 respectievelijk 95 procent van de waarden onder lagen).

Resultaten

Het totale aantal UFP-deeltjes in de onderzoeksperiode was gemiddeld 9.162 per cm³ lucht. Hiervan waren gemiddeld 4.333 deeltjes kleiner dan 20 nm en 1.455 deeltjes groter dan 50 nm. De totale aantallen per dag varieerden van 1.516 tot 41.072 per cm³ lucht.

Blootstelling aan UFP hing samen met een toename in luchtwegklachten en gebruik van luchtwegverwijdende medicatie. Dit gold voor totaal UFP, voor UFP van vliegverkeer en voor UFP van wegverkeer. De frequentie van een aantal luchtwegklachten was circa 20-70 procent hoger wanneer een dag met een lage en een dag met hoge blootstelling werden vergeleken. Het percentage van 20-70 procent is afhankelijk van de klacht. De sterkste toename werd gevonden voor piepende ademhaling en het gebruik van luchtwegverwijdende medicatie. Een toename van 70 procent betekent dat als op een dag met een lage blootstelling bijvoorbeeld tien kinderen last hebben van een piepende ademhaling, op dag met hoge blootstelling zeventien kinderen last hebben. Het gebruik van luchtwegverwijdende medicatie was 40-50 procent hoger wanneer een dag met een lage en een dag met een hoge blootstelling werden vergeleken.

Er was een significante relatie tussen UFP van het wegverkeer en een verlaagde longfunctie in de ochtend (thuis uitgevoerd). Het betreft een verlaging van gemiddeld 2 procent als een dag met hoge concentratie wordt vergeleken met een dag met lage blootstelling. Er waren geen duidelijke associaties met longfunctie in de avond.

Voor de longfunctie- en uitademingstests die op school zijn uitgevoerd, werd geen duidelijke samenhang gevonden tussen de gemeten of gemodelleerde UFP-concentraties en de longfunctiemetingen. Voor sommige longfunctieparameters was er een positief verband en voor andere een negatief verband.

Beschouwing

De resultaten wijzen erop dat kortdurende blootstelling aan UFP bij kinderen kan leiden tot een toename van dagelijkse luchtwegklachten en het gebruik van luchtwegverwijdende medicatie. De effecten treden vooral op bij kinderen die al klachten aan de luchtwegen hebben en hiervoor al medicijnen gebruiken. Uit de studie komen geen aanwijzingen dat UFP afkomstig van vliegverkeer schadelijker is dan dat van wegverkeer.

3.1.2 Volwassenen (vrijwilligersstudie), effecten op de luchtwegen en hart-vaatstelsel

Opzet

Aan dit onderzoek deden 21 gezonde vrijwilligers mee in de leeftijd van 19-27 jaar. Op minimaal twee en maximaal vijf afzonderlijke dagen, werden zij vijf uur lang in een mobiel laboratorium direct naast het Schiphol-terrein blootgesteld aan UFP in de lokale lucht. Daarbij werd twintig minuten per uur inspanning verricht (fietsen). Afhankelijk van de weersomstandigheden (zoals windrichting) werd de luchtkwaliteit op deze locatie hoofdzakelijk beïnvloed door uitstoot van het vliegverkeer of het wegverkeer. Het doel was om elke proefpersoon bloot te stellen aan contrasterende omstandigheden in de UFP-bronnen (vlieg- versus wegverkeer) en in blootstellingsniveaus (hoog en laag UFP). Gedurende elke blootstellingsperiode van vijf uur werd de luchtkwaliteit in het laboratorium uitgebreid gemeten. Dit betrof metingen van UFP (deeltjesaantallen en grootteverdeling) en verschillende andere luchtverontreinigende stoffen (bijvoorbeeld roet, fijn stof, NO₂, O₃). Ook werden de temperatuur en luchtvochtigheid gemeten.

Voorafgaand aan en direct na de blootstellingsperiode werden in het nabijgelegen Amsterdam UMC – locatie AMC gezondheidsmetingen uitgevoerd, waaronder longfunctie, metingen van stikstofoxide in uitademingslucht, zuurstofsaturatie, bloeddruk en hartfunctie. Verder namen proefpersonen net voor hun bezoek in het UMC van Amsterdam en de ochtend na de blootstelling thuis een urinemonster. De onderzoekers die de gezondheidstests uitvoerden, waren niet op de hoogte van het type blootstelling op die dag.

Resultaten

Het totale aantal deeltjes tijdens de blootstellingen was gemiddeld 53.469 per cm³ lucht. De totale aantallen per dag varieerden van 10.520 tot 173.187 per cm³ lucht⁵.

⁵ Deze metingen zijn uitgevoerd met een zogeheten CPC. Ook zijn metingen gedaan met een SMPS om de deeltjesgrootteverdeling te bepalen. Zie voor details Janssen et al, 2019.

Blootstelling aan UFP hing samen met een verlaging van de totaal uitgeblazen hoeveelheid lucht (FVC): 2 procent verschil op dagen met een hoge blootstelling vergeleken met dagen met een lage blootstelling. Dit gold zowel voor totaal UFP als voor UFP van vliegverkeer. Er was tevens een significant verband met een verlenging van de tijd die het hart nodig heeft om van een hartslag te herstellen (QTc-interval van het ECG): een verlenging van ongeveer 10 ms als een dag met een lage en een dag met hoge blootstelling wordt vergeleken⁶. Deze associaties bleven bestaan na correctie voor andere luchtverontreinigende stoffen (dat wil zeggen roet, stikstofdioxide, fijn stof en ozon).

UFP van het wegverkeer vertoonde een verband met een verhoogde bloeddruk. Het gaat om een toename van ongeveer 4 mmHg op een dag met hoge in vergelijking met een dag met een lage blootstelling. Voor andere long- en hartfunctieparameters, ontstekingen in luchtwegen (NO in uitademingslucht) en zuurstofsaturatie werden geen statistisch significante verbanden waargenomen in relatie tot blootstelling aan UFP (Lammers et al., 2021).

Blootstelling aan UFP van vliegverkeer kon verder in verband worden gebracht met in het lichaam aangemaakte stoffen die zijn gemeten in de urine (het zogenoemde urinemetabooloom). Dit is een aanwijzing voor een verhoging van oxidatieve processen en een afname van de vorming van stikstofmonoxide in het lichaam (Selley et al, 2021). Ook waren veranderingen meetbaar in de samenstelling van de uitgeademde lucht, vooral bij relatief hoge blootstellingen aan UFP (Lammers et al, 2021)⁷.

Beschouwing

Deze studieresultaten laten zien dat kortdurende (vijf uur) verhoogde UFP-blootstelling, zoals vlak naast Schiphol voorkomt, samenhangt met directe veranderingen in bepaalde aspecten van zowel de long- als de hartfunctie. De effecten zijn relatief kleine veranderingen die, onder de aanname dat een persoon er snel weer van herstelt, niet direct klinisch relevant zijn. Het betreft hier echter gemiddelde veranderingen, die worden waargenomen na een eenmalige blootstelling van vijf uur bij jonge gezonde volwassenen. De gevolgen van vaker aan hoger hoeveelheden UFP te worden blootgesteld kunnen op basis van deze studie niet worden vastgesteld. Wel is het aannemelijk dat effecten sterker kunnen zijn bij gevoelige groepen zoals mensen met luchtwegziekten. Over het algemeen suggereren de in dit onderzoek verkregen gegevens niet dat UFP uit het vliegverkeer substantieel meer of minder schadelijk voor de gezondheid is dan UFP afkomstig uit het wegverkeer.

3.1.3 Laboratoriumstudie met longcellen (toxicologische studie), effecten op longweefsel

Het doel van deze deelstudie was om de schadelijkheid van UFP van het vliegverkeer ten opzichte van wegverkeer te onderzoeken.

⁶ Een verlenging van de QTc interval met >5 ms zou volgens de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA, 2005) de kans op hartritmestoornissen bij gevoelige personen kunnen verhogen, zoals bij personen met hartaandoeningen.

⁷ De analyses door Selley en Lammers zijn afgerond na het RIVM-rapport over de effecten van kortdurende blootstelling (Janssen et al, 2019) en maakten daarvan dus nog geen onderdeel uit.

Opzet

Op een locatie in de buurt van Schiphol werd UFP verzameld. Dit was dezelfde locatie als voor de vrijwilligersstudie (zie 3.1.2). Afhankelijk van de windrichting kwam het UFP voornamelijk van de luchthaven Schiphol (UFP-materiaal luchthaven) of werd het vooral beïnvloed door de uitstoot van wegverkeer buiten de luchthaven om (UFP-materiaal niet-luchthaven). Daarnaast werd UFP-materiaal rechtstreeks verzameld uit de uitlaat van een turbinemotor en werd standaard referentiemateriaal aangekocht voor dieselmotoruitlaatgassen.

Met een longcelmodel⁸ is de schadelijkheid van verzameld UFP-materiaal bepaald en met elkaar vergeleken. Het longcelmodel bestaat uit Calu-3-cellen. Dit zijn humane bronchiale epitheelcellen die zo worden gekweekt dat ze zoveel mogelijk lijken op de cellen in het menselijk lichaam. De cellen zijn blootgesteld aan UFP via de lucht. Dit bootst zo goed mogelijk de condities van blootstelling van menselijke longen na. Toxische effecten zijn bepaald door het meten van markers voor celschade en signaalstoffen (cytokines) voor acute ontsteking. Deze markers kunnen inzicht geven in of er effecten optreden na UFP-blootstelling en ook via welk mechanisme.

Resultaten

Blootstelling van longcellen UFP leidde tot celschade en het vrijkomen van eiwitten die een rol spelen bij het opwekken van een ontstekingsreactie. Er waren geen duidelijke verschillen in reactiviteit tussen UFP verzameld rechtstreeks uit een turbinemotor, UFP verzameld bij wind afkomstig van de luchthaven en UFP verzameld bij andere windrichtingen. Ze gaven een vergelijkbare mate van schadelijkheid en activering van ontstekingseiwitten (He et al., 2020).

Beschouwing

Uit de resultaten blijkt dat UFP schadelijk is voor het longweefsel. Er werd daarbij geen verschil gevonden in schadelijkheid op grond van de herkomst van het UFP. Het feit dat UFP het longweefsel schade toebrengt, geeft meer inzicht in het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de geobserveerde effecten op de luchtwegen.

3.2 Gezondheidseffecten van kortdurende verhoogde blootstelling samengevat

De studies (samengevat in Tabel 3) geven een samenhangend beeld dat kortdurende hoge blootstelling aan UFP, zoals die in de regio Schiphol voorkomt, kan leiden tot effecten op de luchtwegen van zowel kinderen als volwassenen. Bij volwassenen zijn er bovendien aanwijzingen gevonden voor effecten op het hart- en vaatstelsel. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat UFP van vliegverkeer schadelijker is dan UFP van wegverkeer.

De toename van dagelijkse luchtwegklachten en gebruik van luchtwegverwijdende medicatie tijdens perioden met verhoogde UFP bij kinderen in de buurt van Schiphol is gezondheidskundig relevant. Hoewel de gevonden kortdurende veranderingen in longfunctie

⁸ UFP wordt in verschillende onderzoeken in verband gebracht met schade aan de longen, maar ook aan het hart- en vaatstelsel. Er is echter geen celmodel beschikbaar om mogelijke veranderingen op het hart- en vaatstelsel te onderzoeken. Daarom ligt in deze deelstudie de nadruk op effecten van UFP op de long.

(kinderen en volwassenen) en hartfunctie (volwassenen) relatief gering zijn op basis van een groepsgemiddelde, kunnen ze voor gevoelige individuen groter zijn.

Tabel 3 Effecten van de deelstudies naar kortdurende blootstelling samengevat.

Gezondheids-eindpunt	Locatie	Populatie	Verbanden voor UFP van vliegverkeer	Verbanden voor UFP van wegverkeer
Onderzoek onder schoolkinderen (panelstudie)				
Dagelijkse symptomen	Thuis	Gecombineerd school- en astmapanel ²	Ja, vooral voor piepende ademhaling en slijm opgeven.	Ja, vooral voor piepende ademhaling en kortademigheid in rust.
Medicijngebruik	Thuis	Gecombineerd school- en astmapanel ²	Ja	Ja
Dagelijkse longfunctie	Thuis ¹	Gecombineerd school- en astmapanel ²	Nee	Ja, in de ochtend
Longfunctie, onder toezicht	School ¹	Schoolpanel	Nee, niet consistent over meerdere parameters.	Nee, niet consistent over meerdere parameters.
NO in uitademingslucht	School	Schoolpanel	Nee, niet consistent voor kinderen met en zonder astma.	Nee, niet consistent voor kinderen met en zonder astma.

Gezondheids-eindpunt	Locatie	Populatie	Verbanden voor UFP van vliegverkeer	Verbanden voor UFP van wegverkeer
Onderzoek onder gezonde volwassenen (vrijwilligersstudie)				
Longfunctie	Nabij Schiphol	Gezonde volwassenen	Ja, voor FVC	Nee
NO in uitademingslucht; zuurstofverzadiging.	Nabij Schiphol	Gezonde volwassenen	Nee	Nee
Hartfunctie	Nabij Schiphol	Gezonde volwassenen	Ja, voor QTc	Nee, niet consistent
Bloeddruk	Nabij Schiphol	Gezonde volwassenen	Nee	Ja
Oxidatieve stress (markers in urine).	Nabij Schiphol	Gezonde volwassenen	Ja	-
Profiel uitademingslucht.	Nabij Schiphol	Gezonde volwassenen	Ja	ja

Gezondheids-eindpunt	Locatie	Populatie	Verbanden voor UFP van vliegverkeer	Verbanden voor UFP van wegverkeer
Toxicologisch onderzoek			Mate van schadelijkheid	
Celschade en productie signaalstoffen voor acute ontstekingsreacties.	Nabij Schiphol en bij de bron	Longcellen (in vitro)	Ja. Geen duidelijke verschillen in reactiviteit tussen UFP verzameld bij verschillende windrichting (luchthaven versus niet-luchthaven) en rechtstreeks uit een turbinemotor.	

4. Gezondheidseffecten van langdurige blootstelling

4.1 Algemene aspecten van de studie naar langdurige blootstelling

De gemodelleerde blootstelling van inwoners op hun woonadres (zie paragraaf 2.2) is gekoppeld aan gegevens over gezondheid uit registraties en vragenlijsten. Daarbij zijn alle woonadressen meegenomen uit gemeenten die volledig in het gebied liggen waarvoor de blootstelling is gemodelleerd (zie figuur 2 in de inleiding). Dit is gedaan voor de periode 2003-2019. Het gaat hierbij om langdurige blootstellingen van 1 tot 5 jaar (en 1-9 maanden bij de studies naar geboorte-uitkomsten).

Selectie van gezondheidseindpunten

Op het moment van de start van de studie was weinig bekend over de effecten van langdurige UFP-blootstelling. Er was geen informatie beschikbaar om bepaalde gezondheidseffecten al dan niet mee te nemen in de studie. Daarom is ervoor gekozen om naar effecten te kijken die vaak in studies naar fijn stof (PM10 en PM2.5) worden bestudeerd: effecten op de luchtwegen (respiratoire effecten), effecten op hart- en vaatstelsel (cardiovasculaire effecten), metabole effecten, geboorte-uitkomsten, effecten op het zenuwstelsel, psychische gezondheid en algemene gezondheid (waaronder totale sterfte).

Binnen de verschillende registraties is informatie over een groot aantal mogelijke gezondheidseindpunten beschikbaar. Van tevoren is bepaald voor welke eindpunten de resultaten het zwaarst wegen in de interpretatie. Dit noemen we **primaire** eindpunten (zie Tabel 4). Hiervoor zijn eindpunten geselecteerd die het meest zijn bestudeerd in relatie tot fijn stof en ook voor de deelstudies het meest betrouwbaar konden worden bepaald. De resultaten van de andere, **secundaire**, eindpunten zijn ondersteunend of verkennend gebruikt.

Tabel 4 Bestudeerde primaire gezondheidseindpunten. In de desbetreffende paragrafen staan ze nogmaals genoemd, samen met de secundaire eindpunten.

Sterfte	Medicijngebruik
Alle natuurlijke oorzaken Hart- en vaatziekten Luchtwegaandoeningen Longkanker Zenuwstelsel	Diabetes type I en II Hartaandoeningen Hoge bloeddruk Parkinson
Gezondheidsmonitor	Geboorte-uitkomsten
Slecht ervaren gezondheid Depressie-/angstklachten	Laag Geboortegewicht Vroeggeboorte SGA: te klein voor de zwangerschapsduur bij de geboorte ⁹ .

⁹ SGA = Small for gestational age.

Databestanden

Voor de analyses van mortaliteit, medicijngebruik en geboorte-uitkomsten zijn landelijke data gebruikt, beschikbaar bij het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS). Dit zijn data over *alle* inwoners van Nederland. De gegevens over ervaren gezondheid en depressie- en angstklachten komen uit de vierjaarlijkse [Gezondheidsmonitor](#) van de GGD'en (in samenwerking met RIVM en CBS). Dit is een vragenlijstonderzoek onder een *steekproef* van inwoners. Hoewel de monitor dus minder personen betreft, bevat deze wel meer persoonlijke gegevens.

Vertrouwelijkheid

De gebruikte gegevens over sterfte, geboorte-uitkomsten, medicatiegebruik, zelfgerapporteerde gezondheid en over de demografische en sociaaleconomische factoren zijn geanonimiseerd voor het RIVM beschikbaar gesteld binnen een afgeschermd omgeving van het CBS. Het CBS, Perined, Zorginstituut Nederland en de GGD'en gaven toestemming voor het gebruik van de gegevens voor dit onderzoek. De externe gegevens over de luchtkwaliteit en het geluidniveau op het woonadres zijn voor het onderzoek in de afgeschermd omgeving gebracht. De koppeling met de persoonsgegevens is zodanig uitgevoerd dat het RIVM individuele deelnemers niet kan herleiden.

Blootstellingsmaat

Zoals hierboven beschreven is de blootstellingsmaat de gemodelleerde concentratie UFP van vliegverkeer op het woonadres. In de deelstudies is dat als volgt meegenomen:

- Mortaliteit en medicijngebruik: de gemiddelde jaarlijkse concentratie is meegenomen van het adres waar men dat jaar het langste heeft gewoond.
- Gezondheidsmonitor: de gemiddelde jaarlijkse concentratie is meegenomen van het adres waar men woonde op het moment dat men de vragenlijst invulde.
- Geboorte-uitkomsten: de gemiddelde concentratie gedurende de negen maanden van de zwangerschap. Voor aangeboren afwijkingen is verder de concentratie tijdens de tweede maand van de zwangerschap gebruikt, omdat die het meest bepalend is voor aangeboren afwijkingen.
- Daarnaast is in alle deelstudies een indicator meegenomen voor piekblootstelling¹⁰.

In de gevoeligheidsanalyses (zie hieronder) zijn daarnaast per deelstudie ook andere tijdvensters als blootstellingsmaat bekeken.

Verstorende variabelen

In de CBS-bestanden zijn gegevens beschikbaar over factoren die ook van invloed op gezondheid kunnen zijn, zoals leeftijd, geslacht, burgerlijke staat en inkomen. In de analyses is voor deze variabelen gecorrigeerd. Voor meer detail hierover: zie Janssen et al. 2022, paragraaf 2.8.

¹⁰ Het aantal uren per maand dat de blootstelling hoger was dan 66.667 deeltjes per cm³.

Invloed van leefstijlfactoren

In de gebruikte registraties zijn geen data beschikbaar over verschillende leefstijlfactoren (roken, alcohol, lichamelijke activiteit) en de Body-Mass-Index (BMI, een maat voor een gezond gewicht). De Gezondheidsmonitor bevat deze gegevens wel. Deze data zijn gebruikt om inzicht te krijgen in de rol van die variabelen en zo de vraag te beantwoorden of er vertekeningen in de resultaten kunnen zitten doordat we niet in de andere analyses voor deze factoren konden corrigeren. Deze invloed bleek beperkt.

Gevoeligheidsanalyses

In alle deelstudies is gekeken hoe robuust de resultaten zijn in een groot aantal gevoeligheidsanalyses. Er is bijvoorbeeld gekeken of de risicoschattingen beïnvloed worden door:

- De blootstelling aan andere luchtverontreinigende stoffen en aan geluid.
- Het tijdvenster van de blootstelling (meerjarig gemiddelde of per trimester van de zwangerschap).
- Het in- of uitsluiten van bepaalde gebieden (bijvoorbeeld Amsterdam, de IJmond of gemeenten met de laagste blootstelling).
- Het in- of uitsluiten van bepaalde groepen (migratieachtergrond, mensen die verhuisd zijn tijdens de onderzoeksperiode).

Ook is gekeken of er verschillen waren tussen bepaalde groepen (bijvoorbeeld op basis van leeftijd, geslacht, opleiding of stedelijkheid). In de beoordeling is gekeken naar het patroon in de resultaten van het hoofdmodel en de gevoeligheidsanalyses

Studieperiode

De onderzoeken zijn uitgevoerd in de periode 2006-2019. Omdat we goede blootstellingsgegevens wilden hebben in de vijf jaar voorafgaand aan de mortaliteits- en medicatiestudie, kwamen we voor deze studies op een start in 2008 uit. 2008 is gekozen omdat in 2003 een nieuwe baan op Schiphol is geopend (de Polderbaan). De vergelijking tussen meten en modelleren is uitgevoerd voor de nieuwe situatie. Het model voldoet goed om de blootstelling te berekenen. Voor de periode daarvoor kunnen we niet nagaan hoe goed het model de blootstelling in kaart brengt. Door de ingebruikname van de Polderbaan verwachten we wel dat de blootstelling van een deel van de studiebevolking is veranderd. De Gezondheidsmonitor is uitgevoerd in 2012 en 2016¹¹. De gegevens over geboorte-uitkomsten waren bruikbaar vanaf 2006. Daar is de blootstelling tijdens de zwangerschap van belang, en dus niet een periode van vijf jaar.

De studies samengevat

Een aantal karakteristieken van studies naar de gezondheidseffecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer staat in Tabel 5.

¹¹ In 2020 is er ook een Gezondheidsmonitor uitgevoerd, maar die data waren tijdens ons onderzoek nog niet voor analyse beschikbaar.

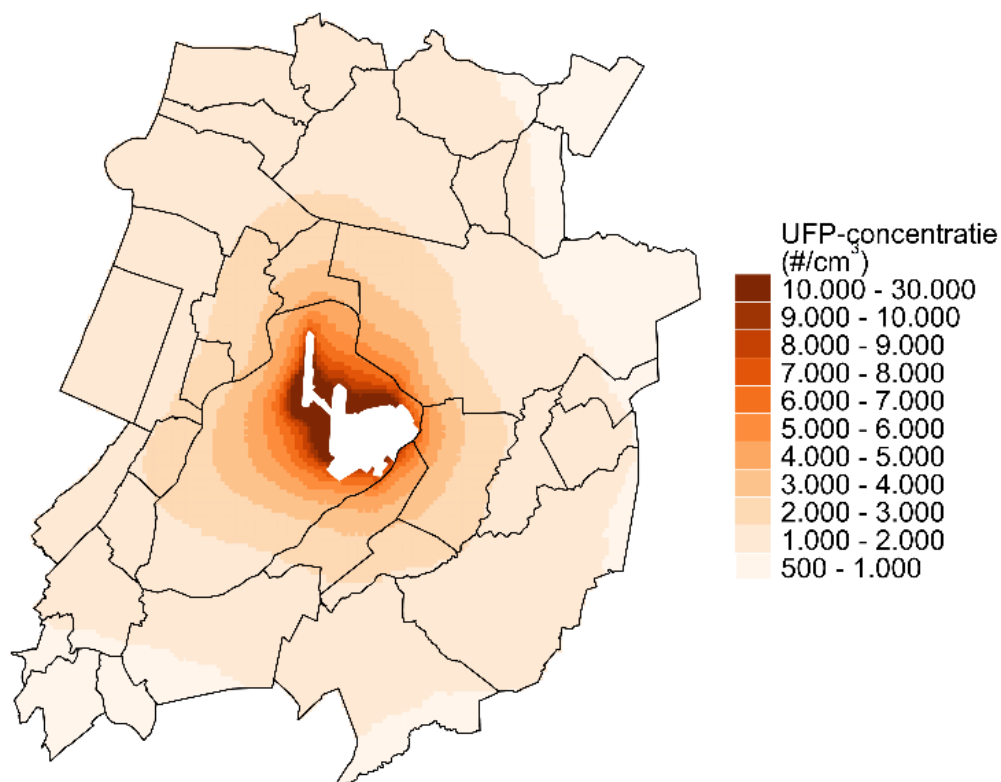
Tabel 5 Kort overzicht van de studies naar gezondheidseffecten van langdurige blootstelling van UFP van vliegverkeer.

	Sterfte	Medicijn-gebruik	Geboorte-uitkomsten	Gezondheids-monitor
Studie-opzet	Cohort	Cohort	Dwarsdoorsnede	Dwarsdoorsnede
Periode	2008 t/m 2019	2008 t/m 2019	2006 t/m 2018	2012 en 2016
Populatie	Alle inwoners op 1-1-2008	Alle inwoners op 1-1-2008, elk jaar (1-1) aangevuld met geboren of nieuwe inwoners.	Alle geboorten waarvan de moeder ≥ 6 maanden van de zwangerschap in het studiegebied woonde (of de hele periode indien geboorte < 6 maanden).	Alle inwoners per 1 september 2012 of 2016.
Leeftijds-groepen	≥ 30 jaar (op 1-1 2008)	0-5 jaar, 6-14 jaar, 6-19 jaar, 12-19 jaar, ≥ 20 of 40 jaar ¹² .	Vanaf 16 jaar op het moment van geboorte.	Vanaf 18 jaar
Aantal deelnemers	1.259.591	Varieert per cohort (357.793-1.398.774).	285.809 geboorten	37.434 (2012) 55.074 (2016)

4.2 UFP-concentraties

De gemiddelde jaarlijkse blootstelling aan UFP van vliegverkeer in de periode 2006-2019 op woonadressen was ongeveer 1.890 deeltjes/cm³, met hogere blootstellingen nabij de luchthaven (zie Figuur 5). De ruimtelijke variatie was voor UFP groter dan voor andere luchtverontreinigende stoffen. De correlatie tussen de UFP-concentratie en de concentratie van deze andere stoffen in de lucht (PM_{2.5}, NO₂ en roet) was laag.

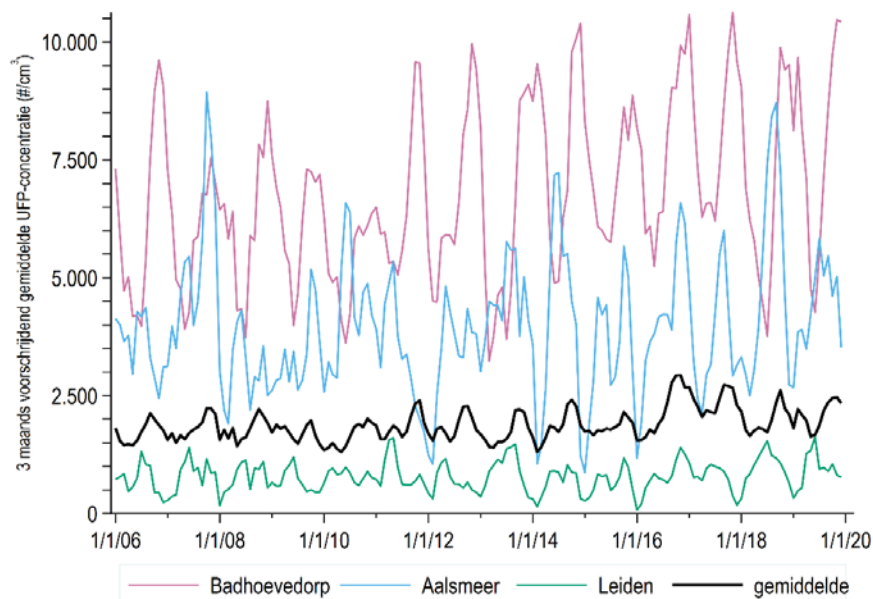
¹² Afhankelijk van soort medicatie.



Figuur 5 Gemiddelde gemodelleerde concentratie UFP van vliegverkeer voor de periode 2006-2019 in het onderzoeksgebied. Het terrein van Schiphol zelf is wit, omdat daar geen mensen wonen.

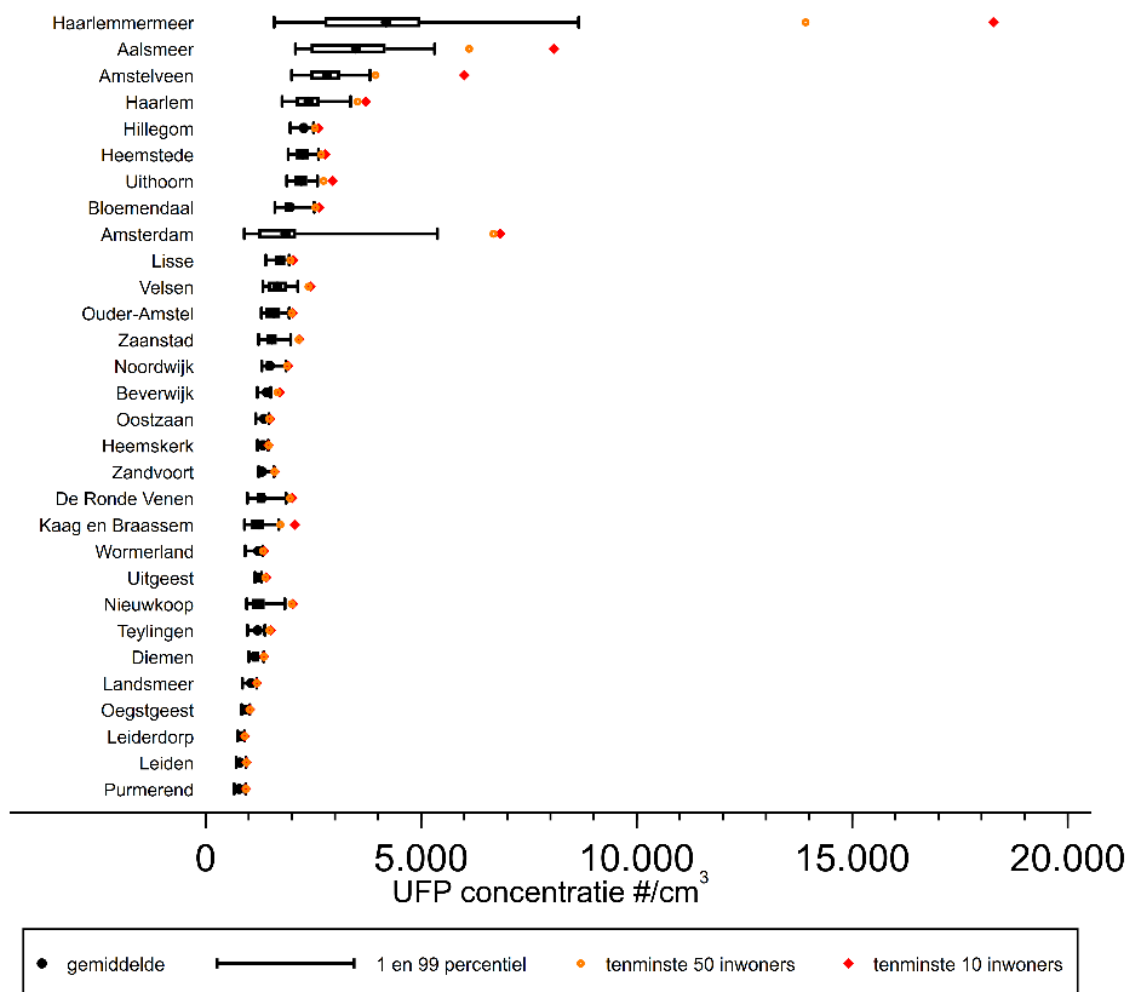
Variatie in ruimte en tijd

Gedurende de studieperiode fluctueerde de UFP-concentratie van vliegverkeer (zie Figuur 6). De variatie is groter op adressen dicht bij de luchthaven en hangt mede af van de windrichting. In 2006 was de jaargemiddelde blootstelling op de woonadressen in het onderzoeksgebied gemiddeld 1.730 deeltjes/cm³; in 2019 was dit 2.110 deeltjes/cm³. De hoogste jaargemiddelde concentratie trad op in 2017: 2.360 deeltjes/cm³.



Figuur 6 Verloop van de UFP-concentratie van vliegverkeer (drie maanden voortschrijdend gemiddelde) in de periode 2006-2019 op het adres van het dorps-, gemeente- of stadhuis van drie verschillende woonplaatsen en voor de gemiddelde concentratie van alle woonadressen in het onderzoeksgebied.

De variatie in blootstelling aan UFP van vliegverkeer is het grootste in de gemeenten Haarlemmermeer, Aalsmeer, Amstelveen, Haarlem en Amsterdam (zie Figuur 7). De UFP-verdeling binnen een gemeente is beschreven aan de hand van een aantal statistische parameters, namelijk percentielen (1-, 25-, 75- en 99-percentiel) en het gemiddelde. De waarde van het hoogste (99) percentiel geeft aan dat 1 procent van de bewoners in een gemeente op een adres woont met minstens deze concentratie. Daarnaast is de concentratie aangegeven waar tenminste tien of minstens vijftig personen op hun woonadres aan zijn blootgesteld. Dus bijvoorbeeld in Haarlemmermeer wonen minstens vijftig personen op een woonadres met een jaargemiddelde concentratie rond de 14.000 deeltjes/cm³. In bijlage A is deze figuur nog verder uitgesplitst (wijkniveau).



Figuur 7 De UFP-verdeling per gemeente in het studiegebied in de periode 2006-2019, gesorteerd naar hoogte van de blootstelling. De linker- en rechterkant van een doos geven het 25- en 75-percentiel aan. Het zwarte bolletje in de doos is de gemiddelde concentratie; de liggende streepjes aan het uiteinde van de horizontale lijnen verbonden aan de doos zijn het 1- en 99-percentiel.

Risico uitgedrukt per concentratieverschil van 3.500 deeltjes/ cm^3

5 procent van de woonadressen had een gemiddelde blootstelling van 4.250 deeltjes/ cm^3 of meer; op 1 procent van de woonadressen was de blootstelling 6.100 deeltjes/ cm^3 of meer. Op 5 procent van de woonadressen was de blootstelling minder dan 790 deeltjes/ cm^3 , en op 1 procent van de adressen minder dan 730 deeltjes/ cm^3 . De blootstelling in de afzonderlijke deelstudies wijkt iets van deze getallen af.

We hebben het risico uitgedrukt per verhoging van de UFP-concentratie met 3.500 deeltjes/ cm^3 . Dit concentratieverschil is gekozen, omdat dit ongeveer overeenkomt met het verschil in concentratie op de woonadressen met de 5 procent laagste en de 5 procent hoogste UFP-concentratie. De 3.500 deeltjes/ cm^3 is daarmee (ongeveer) de spreiding die in het gehele onderzoeksgebied in blootstelling optreedt. Dit is een

gebruikelijk manier van het uitdrukken van het risico voor een luchtverontreinigingscomponent in epidemiologisch onderzoek.

4.3 Beoordeling van de resultaten

De volgende paragrafen beschrijven de resultaten van de studies naar de langetermijnblootstelling.

Het risico wordt uitgedrukt als de kans dat een gezondheidseffect optreedt per verhoging van de UFP-concentratie van 3.500 deeltjes/cm³. In het Engelstalige achtergrondrapport is voor dit risico voor mortaliteit en medicijngebruik een Hazard Ratio gebruikt en voor geboorte-uitkomsten en de gezondheidsmonitor een Odds Ratio. Eenvoudig gezegd zijn beide ratio's de verhouding tussen de (absolute) kans op een aandoening in de hoog blootgestelde groep ten opzichte van de (absolute) kans op de aandoening in de laag blootgestelde groep. In dit rapport is ervoor gekozen niet de ratio, maar het extra risico te gebruiken. Dat wil zeggen dat als de ratio 1,1 is, het risico, in relatieve zin, 10 procent is verhoogd. Als er geen effect is, dan is de Hazard of Odds ratio 1. De kansen in beide groepen zijn dan gelijk; het extra risico is dan 0 procent.

Er zijn twee stappen genomen om vervolgens met deze risicoschattingen een uitspraak te kunnen doen over het verband tussen de langetermijnblootstelling aan UFP van vliegverkeer en de diverse gezondheidseffecten.

- a. Voor elk individueel gezondheidseindpunt is de mate van waarschijnlijkheid van een verband met blootstelling aan UFP van vliegverkeer beoordeeld, kijkend naar het hoofdmodel en de gevoeligheidsanalyses (zie tekstkader 2).
- b. De bevindingen zijn samengevoegd per type effect (algemeen, ademhalingsstelsel, hart- en vaatstelsel, metabool systeem, psychische gezondheid, zenuwstelsel en geboorte-uitkomsten). Bij deze stap werd meer gewicht gegeven aan de primaire eindpunten.

De samenhang tussen de resultaten was dus belangrijker dan een op zichzelf staande statistische significante bevinding.

*Tekstkader 1. Beoordeling van de resultaten.***Duidelijk verband (rood)**

- Significant positief* verband in het hoofdmodel, robuust in de gevoeligheidsanalyses.

Waarschijnlijk verband (oranje)

- Significant positief verband in het hoofdmodel, maar niet robuust in de gevoeligheidsanalyses.

óf

- Voornamelijk verhoogd*, maar niet significant in het hoofdmodel, en minstens bijna-significant in meerdere gevoeligheidsanalyses.

Mogelijk verband (geel)

- Voornamelijk verhoogd*, maar verworpen als *waarschijnlijk* op grond van te weinig (bijna)significantie, of de vorm van de blootstellings-respons curves.

Geen verband (blauw)

- Het ingeschatte risico ligt dicht bij één (geen verhoging, geen verlaging) en er is geen consistent patroon van een verband in positieve of negatieve richting.

Omgekeerd verband (grijs)

- Consistent significant verband in de onverwachte richting (minder risico bij hogere blootstelling)**

*Positief/verhoogd: hoger risico bij hogere UFP-concentraties.

** Deze verbanden zijn biologisch, niet plausibel.

4.4**Sterfte***Bestudeerde eindpunten*

In de studie naar sterfte is zowel de totale sterfte (aan alle natuurlijke oorzaken) onderzocht, als de sterfte aan ziekten die mogelijk een verband hebben met blootstelling aan UFP (zie Tabel 6).

Tabel 6 Onderzochte sterfte-oorzaken. Links de primaire eindpunten, rechts de secundaire (voor een groot deel zijn dit subcategorieën van de primaire eindpunten, dan staan ze in dezelfde rij).

Primaire eindpunten Sterfte aan:	Secundaire eindpunten Sterfte aan:
Alle natuurlijke oorzaken samen.	
Hart- en vaatziekten	Myocardinfarct Ischemische hartziekte (door vernauwing/verstopping van de kransslagaders) Hartritmestoornissen Cerebrovasculaire aandoening (beroerte, herseninfarct, hersenbloeding).
Luchtwegaandoeningen	COPD
Longkanker	
Zenuwstelsel (neurodegeneratieve aandoeningen)	Dementie Alzheimer Parkinson
	Metabool: Diabetes

Opzet

Alle inwoners van het studiegebied op 1-1-2008, die op dat moment dertig jaar of ouder waren, zijn opgenomen in de studiepopulatie (een administratief cohort). Voor alle personen werd de langdurige UFP-blootstelling bepaald door de jaarlijks gemiddelde UFP-concentratie op het woonadres toe te wijzen. Tot 1-1-2020 zijn de sterftcijfers (van het CBS) gevolgd in deze groep. Met statistische analyses is de relatie tussen de jaargemiddelde blootstelling aan UFP en de kans op sterfte bekeken.

Resultaten

Het studiecohort bestond uit 1.259.578 personen (13.603.661 persoonsjaren). In de studieperiode (2008-2019) zijn 185.348 daarvan overleden (ongevallen uitgesloten):

- 47.952 aan hart- en vaatziekten;
- 17.460 aan luchtwegaandoeningen;
- 13.802 aan longkanker;
- 19.472 aan neurodegeneratieve aandoeningen (Parkinson, Dementie, Alzheimer).

Alle bestudeerde primaire sterfte-uitkomsten vertoonden een licht negatief verband met de UFP-concentratie. Dus bij hogere UFP-concentraties werd minder sterfte gezien (zie Tabel 7). Dit was significant voor sterfte aan aandoeningen aan het zenuwstelsel. Dit werd voornamelijk gezien voor Parkinson en dementie, zowel in het hoofdmodel als gevoeligheidsanalyses, vandaar het oordeel *omgekeerd* verband. Deze resultaten zijn moeilijk te interpreteren, ook omdat bijvoorbeeld voor Alzheimer een positief verband werd gevonden.

Bij de secundaire eindpunten werd een consistent positief verband gezien tussen de jaargemiddelde UFP-concentratie en de sterfte aan hartritmestoornis. Dit verband was niet statistisch significant in het hoofdmodel, maar wel in een aantal gevoeligheidsanalyses. Dit verband werd daarom als *waarschijnlijk* beoordeeld. Ook voor diabetes was er een consistent positief verband. Dit verband was echter alleen statistisch significant in de gevoeligheidsanalyse zonder Amsterdam, en verdween na correctie voor NO₂ en roet in het model. Dit verband werd daarom als *geen* verband beoordeeld.

Ook de sterfte aan Alzheimer was verhoogd bij hogere UFP-concentraties in het hoofdmodel en de gevoeligheidsanalyses. Omdat de blootstellings-responsrelatie echter een vorm had die moeilijk te duiden is, bestempelen we dit verband als *mogelijk*.

Tabel 7 Resultaten sterfte. Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per concentratietoename van UFP van 3500 deeltjes/cm³. Secundaire eindpunten cursief weergegeven.

Sterfte	Extra risico (95% btbhi)	Classificatie
<u>Algemeen</u>		
Alle natuurlijke oorzaken	-1% (-3% ; 1%)	Geen verband
<u>Hartvaatstelsel</u>		
Hartvaataandoening	-1% (-5% ; 3%)	Geen verband
Ischemische hartziekte	-0% (-7% ; 7%)	Geen verband
Myocard infarct	-1% (-9% ; 7%)	Geen verband
Hartritmestoornissen	8% (-2% ; 20%)	Waarschijnlijk verband
Beroerte	-1% (-8% ; 6%)	Geen verband
Cerebrovasculaire aandoening	1% (-6% ; 8%)	Geen verband
<u>Metabool</u>		
Diabetes	3% (-8% ; 16%)	Geen verband
<u>Ademhalingsstelsel</u>		
Luchtwegaandoening	-1% (-7% ; 5%)	Geen verband
Longkanker	-2% (-8% ; 5%)	Geen verband
COPD	2% (-6% ; 11%)	Geen verband
<u>Zenuwstelsel</u>		
Neurodegeneratieve ziekte	-3% (-12% ; -2%)	Omgekeerd verband
Dementie	-11% (-17% ; -4%)	Omgekeerd verband
Alzheimer	4% (-6% ; 16%)	Mogelijk verband
Parkinson	-14% (-26% ; -1%)	Omgekeerd verband

Sterfte samengevat

Er werd bij de primaire eindpunten *geen* verband gevonden tussen de totale sterfte en sterfte aan verschillende ziekten en de jaargemiddelde UFP-concentratie van vliegverkeer. Uitzondering hierop was de sterfte aan neurodegeneratieve aandoeningen; die was lager bij hogere UFP-concentraties (*omgekeerd* verband). Er is niet goed te duiden waarom dit verband naar voren komt, ook omdat in de secundaire uitkomsten het verband met sterfte aan dementie en Alzheimer tegengesteld is. Voor sterfte aan hartritmestoornissen (een secundaire uitkomst) werd het verband met de jaargemiddelde UFP-concentratie als *waarschijnlijk* beoordeeld.

4.5 Medicijngebruik

Bestudeerde eindpunten

Onderwerp van deze deelstudie was het starten met medicijnen (incidentie) voor aandoeningen aan de luchtwegen, het hart- en vaatstelsel, zenuwstelsel en metabole aandoeningen. De gegevens over medicijngebruik zijn afkomstig van het Nederlands Zorginstituut. Zij krijgen deze data van de zorgverzekeraars. Per medicijngroep is een aantal medicijnen geselecteerd en bepaald voor welke leeftijdsgroepen deze medicatie relevant is (zie Tabel 8). Bij jongere mensen worden sommige medicijnen voor bijvoorbeeld hartaandoeningen nauwelijks gebruikt. Voor astma is onderscheid gemaakt in verschillende

leeftijdsgroepen onder jongeren, omdat de behandelrichtlijnen voor deze groepen verschillen. Voor ADHD en antidepressiva onder jongeren is gekeken naar de hoogte van incidentie om de leeftijd af te bakenen.

Tabel 8 Bestudeerde medicijngroepen en de bestudeerde leeftijdsgroepen.

Type effect	Medicijngroep	Leeftijdsgroep
Primaire eindpunten		
Luchtwegen	Astma COPD	0-5 jaar 6-19 jaar Vanaf 20 jaar
Hart- en vaatziekten	Hartaandoeningen	Vanaf 40 jaar
	Hoge bloeddruk	Vanaf 20 jaar
Stofwisseling	Diabetes	Vanaf 20 jaar
Zenuwstelsel	Parkinson	Vanaf 40 jaar
Secundaire eindpunten		
Zenuwstelsel	Dementie	Vanaf 40 jaar
Psychische klachten	Antidepressiva	12-19 jaar 20 jaar en ouder
	ADHD	6-14 jaar

Opzet

De studiepopulatie bestond uit elf groepen; per medicijngroep één of meer leeftijdscategorieën (zie Tabel 8). Ze bestonden uit alle inwoners van die leeftijd in het studiegebied, en werden gevolgd in de gehele studieperiode (2008 t/m 2019). Mensen die in de twee jaar voorafgaand aan intrede in de studie¹³ de betreffende medicijnen gebruikten, werden niet in de studie opgenomen. De jaarlijkse incidentie van de start met medicijnen werd gekoppeld aan de jaargemiddelde UFP-concentratie van vliegverkeer op het woonadres.

Resultaten

De groepen (cohorten) bevatten ongeveer 1 miljoen mensen van 40 jaar en ouder, 1,3 miljoen mensen van 20 jaar en ouder en 450.000 kinderen van 6-19 jaar. Daarvan startten gemiddeld in een kalenderjaar de volgende percentages mensen met medicijnen:

- Voor hartaandoeningen 1,6 procent, voor de ziekte van Parkinson 0,10 procent en voor dementie 0,13 procent van de groep 40 jaar en ouder.
- Voor astma/COPD 1,7 procent, voor hoge bloeddruk 2,6 procent, voor diabetes 0,50 procent en voor antidepressiva 1,4 procent van de groep van 20 jaar en ouder.
- Voor astma/COPD 5,6 procent in de groep tot 6 jaar 1,3 procent in de groep van 6-19 jaar.
- Voor depressie (12-19 jaar) 0,40 procent en voor ADHD (6-14 jaar) 1,1 procent per jaar.

¹³ Op 1 jan 2008 of op het moment dat ze in het studiegebied kwamen wonen of de betreffende leeftijd bereikten.

De analyse naar de samenhang tussen de UFP-concentratie van vliegverkeer en de start met medicijnen leverde het volgende op (zie Tabel 9):

- Luchtwegaandoeningen en stofwisseling: Er was *geen* verband met het medicijngebruik voor astma en COPD, of voor diabetes.
- Hart- en vaatziekten: Er werd een *waarschijnlijk* verband gevonden voor het medicijngebruik voor een hartaandoening (vooral bij mannen). Voor medicijnen voor hoge bloeddruk was er *geen* verband.
- Zenuwstelsel: Voor Parkinson werd *geen* verband met blootstelling aan UFP van vliegverkeer gevonden. Het risico op medicijngebruik voor dementie was verhoogd. Dit verband werd beoordeeld als een *duidelijk* verband.
- Psychische gezondheid: Voor het gebruik van antidepressiva (12-19 jaar) en medicijnen voor ADHD (6-14 jaar) werd een *omgekeerd* verband gevonden.

Tabel 9 Samenvatting van de resultaten over medicijngebruik (hoofdmodel). Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per concentratietoename van UFP van 3.500 deeltjes/cm³. Secundaire eindpunten cursief.

Medicijngebruik	Extra Risico (95% btbhi)	Classificatie
<u>Ademhaling</u>		
Astma/COPD (0-5 jaar)	-3% (-8% ; 2%)	Geen verband
Astma/COPD (6 - 19 jaar)	-1% (-7% ; 5%)	Geen verband
Astma/COPD (20+)	-2% (-5% ; 2%)	Geen verband
<u>Hartvaatstelsel</u>		
Hartaandoening (40+)	3% (0% ; 5%)	Waarschijnlijk verband
Hoge bloeddruk (20+)	0% (-2% ; 2%)	Geen verband
<u>Metabool</u>		
Diabetes (20+)	-1% (-4% ; 3%)	Geen verband
<u>Zenuwstelsel</u>		
Parkinson (40+)	0% (-6% ; 7%)	Geen verband
Dementie (40+)	14% (1% ; 29%)	Duidelijk verband
<u>Psychische gezondheid</u>		
Antidepressiva (20+)	-1% (-4% ; 2%)	Geen verband
Antidepressiva (12 - 19 jaar)	-20% (-27% ; -12%)	Omgekeerd verband
ADHD (6 - 14 jaar)	-12% (-19% ; -4%)	Omgekeerd verband

Samenvatting medicijngebruik

Voor de primaire eindpunten werd een *waarschijnlijk verband* gevonden tussen de blootstelling aan UFP van vliegverkeer en start met medicijnen voor hartaandoeningen. Er werd *geen verband* gevonden met de start van medicatie voor astma/COPD, hoge bloeddruk, diabetes of Parkinson.

Bij de secundaire eindpunten was er een *duidelijk* verband met medicijnen voor dementie: het risico hierop nam toe bij hogere concentraties UFP. Voor medicatie voor ADHD (6-14 jaar) en depressie onder jongeren (12-19 jaar) werd juist een *omgekeerd* verband gevonden (minder medicijngebruik bij hogere UFP-concentratie).

4.6 Geboorte-uitkomsten

Bestudeerde eindpunten

Data over geboorte-uitkomsten (Tabel 10) zijn verkregen uit de database van de Perinatale Registratie Nederland (Perined). Deze database bevat ongeveer 95 procent van alle geboorten in Nederland tijdens de studieperiode. De Perined data zijn aangevuld met persoonlijke data van het CBS (over bijvoorbeeld leeftijd van de moeder, etniciteit, inkomen).

Tabel 10 Onderzochte geboorte-uitkomsten.

Primaire eindpunten	
Klein voor de zwangerschapsduur (SGA)	Geboortegewicht <10 ^e percentiel op basis van geboortegewicht tabellen.
Laag geboortegewicht	Gewicht bij geboorte minder dan 2500 gram na ≥ 37 weken zwangerschap).
Vroeggeboorte	<37 weken 30-36 weken <30 weken
Secundaire eindpunten	
Sterfte	Sterfte rondom de geboorte (doodgeboorte en in eerste jaar).
Aangeboren afwijkingen	Per orgaansysteem en totaal
Apgar ¹⁴ -score na 5 minuten	Laag (0-6), gemiddeld (7,8) en referentie (9,10).

Er is gekeken naar 7 categorieën aangeboren afwijkingen, namelijk afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel, hart- en bloedvaten, ademhalingsstelsel, spijsverteringskanaal, urogenitaalstelsel, bewegingsstelsel en de huid en buikwand. Daarnaast is een gecombineerde variabele gebruikt (voorkomen van één of meer van de zeven soorten aandoeningen). Vanwege de lage aantallen in de specifieke categorieën is de beoordeling (zoals beschreven in textbox 1) alleen gedaan voor de gecombineerde variabele.

Opzet

De studiepopulatie werd gevormd door een (administratief) cohort van alle moeder-en-kind-paren in het studiegebied, van wie het kind geboren werd tussen 1-1-2006 en 31-12-2018. De moeder moest minstens zes maanden van de zwangerschap in het studiegebied hebben gewoond (of de hele zwangerschapsduur als deze minder dan zes maanden betrof).

Voor de relatie met de UFP-blootstelling is de blootstelling gedurende de hele zwangerschap meegenomen (op basis van de maandelijkse gemiddelden). Voor aangeboren afwijkingen is verder de concentratie

¹⁴ Een score die de verloskundige na de geboorte bepaalt door een aantal aspecten te scoren: ademhaling, spierspanning, reflexen, huidskleur en hartslag.

tijdens de tweede maand van de zwangerschap gebruikt, omdat die het meest bepalend is voor aangeboren afwijkingen.

Resultaten

In de studieperiode zijn ruim 285.000 kinderen geboren in het studiegebied. Ruim 4.000 kinderen (1,6 procent) hadden een laag geboortegewicht, ruim 15.000 (5,3 procent) werden te vroeg geboren (<37 weken) en bijna 29.000 kinderen (10,2 procent) waren klein voor de zwangerschapsduur bij geboorte.

Uit de analyses naar de relatie tussen langetermijnblootstelling aan UFP en geboorte-uitkomsten, kwamen de volgende bevindingen naar voren (zie tabel 11):

- Vroeggeboorte en 'klein bij de geboorte' hingen consistent positief samen met hogere UFP-concentraties. Dit verband was niet statistisch significant in het hoofdmodel, maar wel in een aantal gevoeligheidsanalyses (vooral voor vroeggeboorte). Op grond daarvan is voor deze uitkomsten het verband met de langdurige UFP-concentraties van vliegverkeer als *mogelijk* beoordeeld.
- Laag geboortegewicht hing voornamelijk negatief samen met hogere UFP-concentraties. Dit verband was slechts in één van de gevoeligheidsanalyses bijna statistisch significant. Dit leidde tot het oordeel dat er *geen* verband is met de UFP-concentratie van vliegverkeer.
- Bij de secundaire eindpunten werd gevonden dat de verbanden met aangeboren afwijkingen in het algemeen positief waren, maar niet statistisch significant in het hoofdmodel. Voor alle aangeboren afwijkingen samen en voor bepaalde (meest voorkomende) groepen van aandoeningen was het verband wel statistisch significant in meerdere gevoeligheidsanalyses. Op grond daarvan beoordelen we de relatie als *waarschijnlijk*.
- Voor de overige secundaire eindpunten (sterfte rondom de geboorte en Apgar-scores) werd *geen* verband gevonden.

Tabel 11 Resultaten voor geboorte-uitkomsten en oordeel over het verband met langetermijn UFP-concentratie. Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per concentratietoename van UFP van 3.500 deeltjes/cm³. Secundaire uitkomsten zijn cursief weergegeven.

Geboorte-uitkomsten	Extra risico	(95% btbhi)	Classificatie
<u>Primaire eindpunten</u>			
Klein voor zwangerschapsduur (SGA)	2%	(-2% ; 7%)	Mogelijk verband
Laag geboortegewicht	-5%	(-15% ; 5%)	Geen verband
Vroeggeboorte (<37 wk)	2%	(-4% ; 7%)	Mogelijk verband
<u>Secundaire eindpunten</u>			
<i>Kindersterfte (eerste jaar)</i>	0%	(-17% ; 19%)	Geen verband
<i>Aangeboren afwijkingen - alle*</i>	5%	(-2% ; 13%)	Waarschijnlijk verband
<i>Apgar-score (ordinale score)**</i>	-10%	(-15% ; -5%)	Geen verband

* Voor de afzonderlijke aangeboren afwijkingen was het aantal cases per subcategorie te gering om een individuele beoordeling van het verband te kunnen maken.

** Ordinale score: Laag (0-6), gemiddeld (7,8) en referentie (9,10).

Samenvatting geboorte-uitkomsten

Bij de primaire eindpunten is er een *mogelijk* verband tussen blootstelling aan UFP van vliegverkeer tijdens de zwangerschap en vroeggeboorte en 'klein voor zwangerschapsduur'. Bij de secundaire eindpunten werd het verband tussen de UFP-concentraties en aangeboren afwijkingen *waarschijnlijk* geacht. Voor laag geboortegewicht, sterfte rond de geboorte en de Apgar-score werd *geen* verband gevonden.

4.7 Gezondheidsmonitor

Bestudeerde eindpunten

De primaire eindpunten (slecht ervaren gezondheid en ernstige psychische stress, zie Tabel 12) zijn alleen in deze deelstudie van het UFP-onderzoek beschikbaar. De data zijn afkomstig uit landelijke vragenlijsten (Gezondheidsmonitor 2012 en 2016).

De gegevens uit de Gezondheidsmonitor zijn ook gebruikt om nader te kijken naar medicijngebruik (als secundaire uitkomst). Dit is uitgevoerd als ondersteuning van de bevindingen uit de studie naar medicijngebruik die paragraaf 4.1.4 beschrijft. Het gaat om dezelfde medicijngebruikdata, maar de Gezondheidsmonitor bevat veel meer individuele data over leefstijlfactoren. Daardoor kan inzicht worden verkregen in de rol van bijvoorbeeld alcoholgebruik of roken in de onderzochte relaties met UFP-blootstelling. Wel is de populatie van de Gezondheidsmonitor veel kleiner (de deelnemers aan de monitor in plaats van alle inwoners van het studiegebied). Een ander verschil is dat het in de Gezondheidsmonitor gaat om de prevalentie van medicijngebruik vanwege de opzet van het onderzoek (medicijngebruik op het moment van het invullen van de vragenlijst), en in 4.1.4 over de incidentie (de eerste keer medicijnen gebruiken voor een bepaalde aandoening).

Tabel 12 Onderzochte eindpunten in de gezondheidsmonitor. Links de primaire eindpunten, rechts de secundaire eindpunten.

Primaire eindpunten	Secundaire eindpunten
Slecht ervaren gezondheid	
Ernstige psychische stress	
	<i>Medicijngebruik voor</i> Astma/COPD Hoge bloeddruk Hartaandoeningen Diabetes Antidepressiva <i>Aandoeningen (waarvoor behandeld door een arts)¹⁵</i> Astma/COPD Hoge Bloeddruk Beroerte Hartaanval Hartaandoening, anders Diabetes

¹⁵ Alleen voor 2012 beschikbaar.

Opzet

De studiebevolking bestond uit alle inwoners uit het studiegebied die in 2012 of 2016 de Gezondheidsmonitor voor volwassenen hadden ingevuld. De Gezondheidsmonitor is een standaard vragenlijst die de GGD'en elke vier jaar afnemen onder een steekproef van de Nederlandse bevolking. Voor deze studie werden de data uit de vragenlijst gebruikt als de deelnemer in het jaar van de vragenlijst in het studiegebied woonde (en als bekend was waar diegene de vier jaar voorafgaand had gewoond).

Als blootstellingsmaat werd de jaargemiddelde UFP-concentratie van vliegverkeer berekend in het jaar voorafgaand aan de vragenlijst. Met statistische analyses werd gekeken naar de samenhang tussen de blootstelling aan UFP en de zelfgerapporteerde gezondheidsmaten.

Resultaten

De studiebevolking bestond uit 90.880 volwassenen (36.617 in 2012 en 54.263 in 2016). Van hen rapporteerde 4,5 procent een slecht ervaren gezondheid en 4,9 procent ernstige psychologische stress.

Uit de analyses naar de relatie tussen de langetermijn blootstelling aan UFP van vliegverkeer en de gegevens in de Gezondheidsmonitor bleek het volgende (zie Tabel 13):

- Ervaren gezondheid, psychische gezondheid (zelfgerapporteerd en gebruik van antidepressiva) en astma hadden *geen* relatie met de blootstelling aan UFP van vliegverkeer. Zowel in het hoofdmodel als in de gevoeligheidsanalyses was er geen eenduidig patroon te zien, en waren er geen relaties significant.
- Van de hart- en vaatandoeningen (secundaire eindpunten) had een aantal bestudeerde eindpunten een *duidelijke* relatie met de UFP-concentratie: bij hogere UFP-concentratie hadden mensen vaker een hoge bloeddruk (zowel zelfgerapporteerde hoge bloeddruk, als medicijngebruik voor hoge bloeddruk), of een hartaanval doorgemaakt. Deze relaties bleven bestaan na correctie voor andere verontreinigende stoffen in de lucht, en waren ook robuust in de gevoeligheidsanalyses. Daarnaast was er een consistent positief verband met het gebruik van medicijnen voor hartaandoeningen en zelfgerapporteerde beroerte. Deze verbanden waren echter niet statistisch significant; niet in het hoofdmodel en ook niet in de gevoeligheidsanalyses. Deze verbanden werden daarom als *mogelijk* geclassificeerd.
- Diabetes hing ook *duidelijk* samen met de UFP-blootstelling, zowel gebaseerd op medicijngebruik als op zelfgerapporteerde diabetes. Dit verband was robuust in de gevoeligheidsanalyses en na correctie voor andere luchtverontreinigende stoffen.

Tabel 13 Resultaten Gezondheidsmonitor (n=90.880 voor primaire eindpunten en medicijngebruik, n=36.617 voor zelfgerapporteerde -door arts gediagnostiseerde- aandoening). Gecorrigeerd voor de versturende variabelen die ook in de andere registraties zitten, aangevuld met opleiding, beroep, alcoholgebruik, lichamelijke activiteit, roken, BMI). Extra risico (95% betrouwbaarheidsinterval) per concentratietoename van UFP van 3.500 deeltjes/cm³. Secundaire uitkomsten zijn cursief weergegeven.

Gezondheidseindpunt	Extra risico	(95% btbhi)	Classificatie
<u>Algemeen</u>			
Ervaren gezondheid	-1%	(-11% ; 11%)	Geen verband
<u>Ademhalingsstelsel</u>			
Astma (medicijngebruik)	2%	(-5% ; 9%)	Geen verband
Astma (zelfgerapporteerd) ¹	-2%	(-16% ; 14%)	Geen verband
<u>Hart- en vaatstelsel</u>			
Hartaandoening (medicijngebruik)	3%	(-4% ; 12%)	Mogelijk verband
Hoge bloeddruk (medicijngebruik)	5%	(0% ; 11%)	Duidelijk verband
Hoge bloeddruk (zelfgerapporteerd) ¹	21%	(10% ; 33%)	Duidelijk verband
Hartaanval (zelfgerapporteerd) ¹	39%	(17% ; 67%)	Duidelijk verband
Beroerte (zelfgerapporteerd) ¹	21%	(-14% ; 71%)	Mogelijk verband
Hartaandoening - anders (zelfgerapporteerd) ¹	3%	(-14% ; 24%)	Geen verband
<u>Metabool</u>			
Diabetes (medicijngebruik)	8%	(0% ; 17%)	Duidelijk verband
Diabetes (zelfgerapporteerd) ¹	16%	(2% ; 33%)	Duidelijk verband
<u>Psychische gezondheid</u>			
Psychische stress	-5%	(-15% ; 5%)	Geen verband
Depressie (medicijngebruik)	-3%	(-11% ; 5%)	Geen verband

¹ Alleen beschikbaar voor 2012.

Samenvatting resultaten Gezondheidsmonitor

Voor de primaire eindpunten (ervaren gezondheid en ernstige psychische stress) werd *geen* verband met de UFP-blootstelling gevonden. Een aantal secundaire eindpunten bleek wel *duidelijk* samen te hangen met hogere UFP-concentraties: diabetes, hoge bloeddruk (en het medicijngebruik voor beide aandoeningen) en het onder behandeling of controle zijn voor een hartaanval. Verder was er een *mogelijk* verband met een beroerte en gebruik van medicijnen voor een hartaandoening.

4.8 Effecten van langdurige blootstelling samengevat

Deze paragraaf vat de uitkomsten samen uit de studie naar langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer. Bijlage C geeft deze in tabelvorm weer.

4.8.1 Algemene gezondheid

Er werd *geen* verband gevonden tussen de blootstelling aan UFP van vliegverkeer en totale sterfte, sterfte rond de geboorte of een slecht ervaren gezondheid.

4.8.2 *Ademhalingsstelsel*

Geen van de bestudeerde aandoeningen aan het ademhalingsstelsel hing samen met de blootstelling aan UFP van vliegverkeer. Dat geldt voor sterfte aan respiratoire aandoeningen, zelfgerapporteerde astma en COPD en voor medicijngebruik (bij volwassenen en kinderen).

4.8.3 *Hart- en vaatstelsel*

Er was een *waarschijnlijk* verband met het starten van medicijngebruik (incidentie) voor hartaandoeningen en de blootstelling aan UFP van vliegverkeer. Voor de andere primaire eindpunten (sterfte door hart- en vaatziekten en hoge bloeddruk) werd *geen* verband gevonden. Bij de secundaire eindpunten was er een *waarschijnlijk* verband met de sterfte aan hartritmestoornissen. Er was verder een *duidelijk* verband met een aantal in de gezondheidsmonitor onderzochte maten: hartaanval en (medicijngebruik voor) hoge bloeddruk. Daarnaast was er een *mogelijk* verband met medicijngebruik voor hartaandoeningen (prevalentie) en met beroerte (eveneens gebaseerd op data uit de Gezondheidsmonitor).

4.8.4 *Metabool (diabetes)*

In de primaire uitkomsten zagen we *geen* verband tussen de UFP-concentraties van vliegverkeer en het starten van medicijngebruik voor diabetes. Binnen de populatie deelnemers aan de gezondheidsmonitor, waar diabetes als secundaire uitkomst is geanalyseerd, was er juist een *duidelijke* relatie (zowel voor zelfgerapporteerde diabetes als het medicijngebruik voor diabetes). De relatie met sterfte aan diabetes werd als *geen* verband geclassificeerd.

4.8.5 *Zenuwstelsel*

Neurodegeneratieve aandoeningen (Parkinson, Alzheimer, dementie)

Voor deze aandoeningen waren de resultaten moeilijk te duiden. De sterfte aan neurodegeneratieve aandoeningen totaal was lager bij hogere UFP-blootstelling. Voor de aparte aandoeningen geldt het volgende:

- Parkinson: Er was *geen* verband tussen blootstelling en de start van medicijngebruik, en voor sterfte was er een *omgekeerd* verband (minder risico op Parkinson bij hogere blootstelling aan UFP van vliegverkeer).
- Dementie: De studieresultaten waren inconsistent: ook hier was het verband tussen blootstelling aan UFP van vliegverkeer met sterfte (primair) *omgekeerd*. Het medicijngebruik voor dementie (secundair) was wel hoger bij hogere blootstelling aan UFP van vliegverkeer (*duidelijk* verband).
- Alzheimer: er was een *mogelijk verband* tussen blootstelling en sterfte aan Alzheimer (secundair eindpunt).

Psychische klachten

Er werd *geen* verband gevonden tussen de langetermijnconcentraties UFP van vliegverkeer en ernstige psychische stress of het gebruik van antidepressiva bij volwassenen. Het gebruik van medicijnen voor ADHD en antidepressiva was lager onder jongeren bij hogere UFP-blootstelling (een *omgekeerd* verband).

4.8.6 *Geboorte-uitkomsten*

Bij de primaire eindpunten is er een *mogelijk* verband tussen blootstelling aan UFP van vliegverkeer tijdens de zwangerschap en vroeggeboorte en 'klein voor zwangerschapsduur'. Het verband tussen UFP van vliegverkeer en aangeboren afwijkingen wordt *waarschijnlijk* geacht. Voor laag geboortegewicht, sterfte rond de geboorte en de Apgar-score werd *geen* verband gevonden.

5. Integrale conclusie en beschouwing

In dit hoofdstuk vatten we de resultaten van de studies naar kortdurende verhoogde blootstelling en langdurige blootstelling aan UFP door vliegverkeer samen. Hoe hangen de resultaten samen met elkaar, met andere studies bij vliegvelden of studies naar UFP van alle bronnen samen? Ook kijken we hoe de resultaten zich verhouden tot het oordeel van de Gezondheidsraad (2021) over de mogelijke effecten van UFP.

Om aan te geven hoe sterk de bewijslast is voor een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan UFP van vliegverkeer en de verschillende gezondheidseffecten, sluiten we ook aan bij de classificatie van de Gezondheidsraad. Deze classificatie vindt plaats op basis van een weging van de volgende punten:

- Consistentie: laten meerdere studies vergelijkbare resultaten zien?
- Coherentie: komt het bewijs van meerdere disciplines en/of van meerdere, samenhangende, indicatoren voor gezondheidsschade?
- Biologische plausibiliteit: kan het effect verklaard worden op grond van een biologisch mechanisme en zijn er studies die dit mechanisme onderbouwen?
- Onzekerheid: is er kans op vertekening van de bevindingen door bijvoorbeeld selectieve deelname, onzekerheid over de blootstelling, ontbreken van informatie over belangrijke andere oorzaken van de effecten?

De sterkte van de bewijslast wordt vervolgens geclassificeerd als '*aangehouden*', '*waarschijnlijk*' of '*indicatief*' (ook wel als 'mogelijk' aangeduid) als er sprake is van een verband. Als '*onvoldoende*' wanneer er onvoldoende informatie is om te beoordelen of er al dan niet sprake is van een verband, en als '*onwaarschijnlijk*' als vrijwel zeker kan worden uitgesloten dat er sprake is van een verband (zie bijlage D). Deze laatste classificatie is, vanwege het geringe aantal studies, niet toegepast. We hebben hiervoor in de plaats de classificatie 'geen aanwijzingen' gebruikt.

De verbanden zijn bekeken per type effect (ademhalingsstelsel, hartvaatstelsel, et cetera.). In de beoordeling zijn de primaire eindpunten, die we van tevoren hebben gedefinieerd, zwaarder meegewogen dan de secundaire eindpunten.

5.1 Algemene gezondheid (sterfte en ervaren gezondheid)

Ons onderzoek

Naar algemene kenmerken van de gezondheid is alleen gekeken in de studies naar langdurige blootstelling, en niet in de studies naar acute effecten. Er werd *geen* verband gevonden tussen langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer en ervaren gezondheid. Ook was er *geen* verband met sterfte aan alle natuurlijke oorzaken samen, of met sterfte rond de geboorte.

Literatuur

We kennen geen andere studies waarin het effect van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer op sterfte of ervaren gezondheid is onderzocht. Wel is in een verkennende studie gekeken naar het risico op sterfte nabij Schiphol. Dit bleek niet af te wijken van de rest van Nederland (Janssen et al 2016).

De Gezondheidsraad beoordeelde in 2021 het bewijs voor het verband tussen totaal UFP en sterfte als onvoldoende.

Slotconclusie algemene gezondheid

We concluderen dat er *geen aanwijzingen* zijn voor een effect van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer op de totale sterfte, sterfte rond de geboorte en ervaren gezondheid.

5.2 Ademhalingsstelsel (respiratoir)

Ons onderzoek

Geen van de onderzochte eindpunten aan het ademhalingsstelsel (sterfte aan luchtwegaandoeningen inclusief longkanker, het gebruik van medicijnen¹⁶ voor luchtwegaandoeningen en zelfgerapporteerde astma of COPD) hing samen met langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer. Dat geldt zowel voor volwassenen als kinderen. Wel blijkt uit de studie naar kortdurende verhoogde blootstelling dat bij kinderen op dagen met meer UFP van vliegverkeer luchtwegsymptomen verergeren en het medicijngebruik voor luchtwegaandoeningen toeneemt. Ook de studie met volwassen vrijwilligers (hoge kortdurende concentraties) en de toxicologische studie met longweefsel laten effecten van kortdurende blootstelling zien.

Literatuur

Er zijn geen andere studies beschikbaar naar de effecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer op het ademhalingsstelsel. Wel is er bij het vliegveld van Los Angeles gekeken naar kortdurende blootstelling van UFP. UFP door wegverkeer bleek daar samen te hangen met longfunctiedaling en UFP door vliegverkeer hing samen met ontstekingsreacties. In twee grote Canadese cohortonderzoeken werd een verband gevonden tussen totaal UFP met het ontstaan van astma en COPD bij volwassenen (Weichenthal et al., 2017) en astma bij kinderen (Lavigne et al., 2019). Wel verdween een deel van de relaties bij correctie voor andere luchtverontreinigende stoffen. In drie andere studies werd geen verband gevonden tussen UFP en sterfte aan luchtwegaandoeningen of het voorkomen van chronische luchtwegaandoeningen en/of een verminderde longfunctie bij kinderen.

De Gezondheidsraad beoordeelde het bewijs voor een effect van UFP op het ademhalingsstelsel als indicatief. Dat is gebaseerd op de Canadese studies, bewijs uit experimentele studies en studies naar kortetermijnblootstelling.

¹⁶ Zowel op basis van de gegevens uit de Gezondheidsmonitor (prevalentie) als het starten van medicatie (incidentie) op basis van de gegevens uit registratie van Zorginstituut Nederland.

Slotconclusie ademhalingsstelsel

We concluderen dat er *geen aanwijzingen* zijn dat langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer rond Schiphol luchtwegaandoeningen veroorzaakt. Wel vonden we dat kortdurende blootstelling aan hoge UFP-concentraties bestaande luchtwegklachten kan verergeren en het medicijngebruik voor deze aandoeningen kan verhogen.

5.3 Hartvaatstelsel (cardiovasculair)

Ons onderzoek

Bij de primaire eindpunten was er alleen een verband met medicijngebruik voor hartaandoeningen en de langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer. Dit verband werd als *waarschijnlijk* beoordeeld. Voor de andere primaire eindpunten (sterfte door hart- en vaatziekten en hoge bloeddruk) werd *geen* verband gevonden. Bij de secundaire eindpunten was er een *waarschijnlijk* verband met sterfte aan hartritmestoornissen. Er was verder een *duidelijk* verband tussen de langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer en een aantal in de gezondheidsmonitor onderzochte maten: hartaanval en (medicijngebruik voor) hoge bloeddruk. Daarnaast was er een *mogelijk* verband met het gebruik van medicijnen voor hartaandoeningen (prevalentie) en met beroerte (eveneens gebaseerd op data uit de Gezondheidsmonitor). Het verband met sterfte aan hartritmestoornissen is in lijn met de bevinding uit de studie naar kortdurende verhoogde blootstelling bij vrijwilligers. De hersteltijd die het hart na inspanning nodig heeft, nam toe bij hogere blootstelling aan UFP van vliegverkeer. Ook leidde hogere blootstelling aan UFP van vliegverkeer tot de afname van de concentratie dimethylamine in de urine. Deze stof wijst op een verlaagde aanmaak van NO, dat een rol speelt in de hartfunctie.

Literatuur

Er zijn geen andere studies beschikbaar naar de langetermijneffecten van de blootstelling aan UFP van vliegverkeer en aandoeningen aan het hart- en vaatstelsel. Bij Los Angeles Airport werd wel gekeken naar de kortdurende blootstelling (Habre et al 2018). Daar werd een verband gevonden met acute systemische ontstekingsreacties. In diverse studies naar UFP-blootstelling (niet specifiek van vliegverkeer) zijn verbanden gevonden met cardiovasculaire effecten.

De Gezondheidsraad beoordeelde het bewijs voor een effect van UFP-blootstelling op aandoeningen aan het hart- en vaatstelsel als indicatief, op basis van epidemiologisch en toxicologisch bewijs.

Slotconclusie hartvaatstelsel

We concluderen dat er *indicatief* bewijs is voor een effect van blootstelling aan UFP van vliegverkeer rond Schiphol en hart- en vaataandoeningen. Dit is gebaseerd op onze lange- en kortetermijn(vrijwilligers)studie en de literatuur over de effecten van (lange- en kortetermijn)blootstelling aan algemeen UFP.

5.4 Stofwisseling (metabool)

Ons onderzoek

Diabetes is het enige metabole eindpunt dat is bekeken, en alleen in de langetermijnstudie. In de primaire uitkomsten zagen we *geen* verband

tussen de langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer en het starten van medicijngebruik voor diabetes. Binnen de populatie deelnemers aan de gezondheidsmonitor, waar diabetes als secundaire uitkomst is geanalyseerd, was er juist een *duidelijke* relatie (zowel voor zelfgerapporteerde diabetes als het medicijngebruik voor diabetes). De relatie met sterfte aan diabetes werd als *geen* verband geclassificeerd.

Literatuur

Er zijn voor zover we weten geen andere studies gedaan naar diabetes in de buurt van vliegvelden. Wel zijn drie onderzoeken beschikbaar naar langdurige blootstelling aan UFP algemeen en gezondheidseffecten van het metabole systeem (waaronder diabetes). Daar kwamen relaties uit met incidentie van diabetes (Bai et al., 2018), markeerstoffen voor insulineresistentie (Zhang et al., 2021) en overgewicht/obesitas (de Bont et al 2019). Er is geen onderzoek beschikbaar over de kortetermijnblootstelling en metabole effecten.

De Gezondheidsraad (2021) vond de bewijslast voor de effecten van UFP-blootstelling op metabole effecten onvoldoende, gebaseerd op de beperkte literatuur over dit onderwerp en het gebrek aan experimentele studies.

Slotconclusie stofwisseling

Ook op grond van onze studie en de literatuur oordelen we dat het bewijs *onvoldoende* is. Wel is er op basis van de secundaire uitkomsten in de gezondheidsmonitor (zelfgerapporteerde diabetes en medicijngebruik voor diabetes) reden om nader onderzoek te doen naar de relatie tussen UFP-blootstelling en metabole aandoeningen.

5.5 Zenuwstelsel (neurologisch)

Neurodegeneratieve aandoeningen (Parkinson, Alzheimer, dementie)

Voor deze aandoeningen waren de resultaten moeilijk te duiden. De sterfte aan neurodegeneratieve aandoeningen totaal (en ook dementie als aparte categorie) was lager bij hogere langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer (een *omgekeerd* verband). Het gebruik van medicijnen voor dementie hing duidelijk samen met de blootstelling aan UFP door vliegverkeer, het medicijngebruik voor Parkinson niet. Voor de sterfte aan Alzheimer (een secundair eindpunt) werd een *mogelijk* verband gevonden.

Er is geen literatuur beschikbaar over UFP-blootstelling en deze aandoeningen.

Psychische klachten

Er werd *geen* verband gevonden tussen de langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer en ernstige psychische stress of het gebruik van antidepressiva bij volwassenen. Het gebruik van medicijnen voor ADHD en antidepressiva was lager onder jongeren tot twintig jaar bij hogere UFP-blootstelling (dus een verband in omgekeerde richting).

Er is geen literatuur beschikbaar over langdurige UFP-blootstelling en psychische klachten. Wel zijn er twee studies beschikbaar naar de kortdurende blootstelling. Daarin werd geen verband gevonden met

depressieve symptomen onder volwassenen (Wang et al., 2014), wel met ervaren stress onder oudere mannen (Mehta et al., 2016). Omdat wij niet naar de kortetermijneffecten hebben gekeken, zijn deze resultaten niet vergelijkbaar met onze studie.

Slotconclusie zenuwstelsel

De Gezondheidsraad vond in 2021 het bewijs voor de relatie tussen UFP-blootstelling en effecten op het zenuwstelsel indicatief. De GR baseert zich daarbij voornamelijk op experimentele studies (dierproeven en onderzoek met vrijwilligers). Daarin is aangetoond dat UFP de hersenen kunnen bereiken na opname via het neusslijmvlies en dat hersenactiviteit verandert bij piekblootstellingen.

Op basis van dit mechanisme zijn de effecten op het zenuwstelsel ook opgenomen in onze studie. We vonden *onvoldoende* bewijs voor effecten van de langetermijnblootstelling aan UFP van vliegverkeer op neurodegeneratieve aandoeningen of op de psychische gezondheid. Alleen het risico op medicijngebruik voor dementie was verhoogd. Dit eindpunt zou meegenomen moeten worden in toekomstige studies naar de effecten van UFP-blootstelling.

5.6 Geboorte-uitkomsten

Ons onderzoek

Onder de primaire eindpunten vonden we een *mogelijk* verband tussen langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer en vroeggeboorte en 'klein voor de zwangerschapsduur bij de geboorte'. Er was *geen* verband met een laag geboortegewicht (<2500 gram bij op tijd geboren zuigelingen). Bij de secundaire eindpunten zagen we een *waarschijnlijk* verband tussen de UFP-blootstelling en aangeboren afwijkingen. Er werd *geen* verband gevonden met de andere secundaire uitkomsten (sterfte rondom de geboorte en de Apgar-score).

Literatuur

Er is één studie gedaan naar blootstelling aan UFP van vliegverkeer en vroeggeboorte (bij het vliegveld van Los Angeles). Daarin werd een ongeveer gelijk risico gevonden als in onze studie per 3.500 deeltjes per cm³ (Wing et al., 2020). Daarnaast zijn er vier epidemiologische studies gedaan naar de effecten van algemeen UFP of UFP van wegverkeer en geboorte-uitkomsten. Daarin werden relaties gevonden met een deel van de uitkomsten (zoals vroeggeboorte, laag geboortegewicht en een specifieke aangeboren hartafwijking, maar niet met alle aangeboren hartafwijkingen samen; Laurent et al., 2014, Laurent et al., 2016a, Laurent et al., 2016b, Lavigne, 2019). Een systematische review van 74 toxicologische studies laat zien dat UFP de placenta kunnen passeren en zo organen van de zich ontwikkelende foetus kunnen bereiken (Bongaerts et al., 2020). Dit zou het biologische mechanisme kunnen verklaren dat tot negatieve effecten leidt van UFP op geboorte-uitkomsten.

De Gezondheidsraad beoordeelde in 2021 het verband tussen UFP-blootstelling en effecten op de foetale groei en ontwikkeling als indicatief.

Slotconclusie geboorte-uitkomsten

Er is *indicatief* bewijs dat blootstelling aan UFP van vliegverkeer tijdens de zwangerschap een nadelige invloed heeft op geboorte-uitkomsten. Dit oordeel is gebaseerd op ons onderzoek en op resultaten van andere studies, waaronder een studie nabij het vliegveld van Los Angeles.

5.7 Duiding

Uit de type effecten met de classificatie ‘indicatief bewijs’ hebben we voor die eindpunten waarvan het verband met UFP als *waarschijnlijk* is aangemerkt het risico nader geduid. Het verband tussen UFP van vliegverkeer en gezondheidseffecten is uitgedrukt per 3.500 deeltjes/cm³. De grootte van het verband geeft daarmee het risico weer voor mensen met een hoge (5 procent hoogste) ten opzichte van mensen met een lage (5 procent laagste) blootstelling aan UFP van vliegverkeer. Dit komt ongeveer overeen met het verschil in de gemiddelde langdurige blootstelling tussen inwoners in de gemeente met de laagste blootstelling (Purmerend) en die in de gemeente met de hoogste blootstelling (Haarlemmermeer) in het studiegebied. Het starten met hartmedicijnen (incidentie) was in relatieve zin ongeveer 3 procent hoger wanneer mensen met een hoge en lage blootstelling met elkaar werden vergeleken. Voor sterfte aan hartritmestoornissen was dit 8 procent en voor aangeboren afwijkingen 5 procent. Gedurende de studielooptijd (twaalf jaar) startten per 10.000 mensen met een lage blootstelling 1.400 mensen met hartmedicijnen. Als de gevonden verbanden oorzakelijk zijn (dat wil zeggen langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer veroorzaakt deze effecten daadwerkelijk), dan zouden dat er bij mensen met een hoge blootstelling 40 op de 10.000 mensen meer zijn (3 procent van 1.400 mensen).

In twaalf jaar stierven 40 per 10.000 mensen met een lage blootstelling aan hartritmestoornissen. Dat zouden er dan bij hoge blootstelling 3 per 10.000 mensen meer zijn (8 procent van 40). Voor aangeboren afwijkingen zou het jaarlijks gaan om 8 per 10.000 geboortes meer (5 procent van 154 per 10.000 geboortes).

De extra risico's die aan de UFP-blootstelling toegeschreven kunnen worden, hebben (naast de aanname van oorzakelijkheid) een grote statistische onzekerheid. De ranges variëren van nul (geen extra risico) tot circa het dubbele van de genoemde extra risico's. De risico's genoemd in deze duiding dienen daarom vooral om een beeld te geven van de ordegrrootte van de effecten.

Verschillen in extra risico in het gebied

De hoogte van de blootstelling varieert in het studiegebied (zie figuur 7 en bijlage A). Voor het grootste deel van de populatie in het gebied ligt het extra risico door UFP-blootstelling lager dan de in dit onderzoek berekende risico's per 3.500 deeltjes/cm³. Ongeveer 5 procent van de inwoners (110 duizend van de 2,2 miljoen) is blootgesteld aan een concentratie waar het risico hoger is dan vermeld. Voor ongeveer 5.000

inwoners in het gebied is het extra risico tenminste twee keer zo hoog als berekend¹⁷.

Ondergrens concentratie 790 deeltjes/cm³

We hebben de risico's van UFP van vliegverkeer alleen onderzocht onder omwonenden die aan een zekere concentratie UFP van vliegverkeer werden blootgesteld. Er is niet voor een controlegebied gekozen waar de blootstelling aan UFP van vliegverkeer nul was, omdat zo'n gebied naar verwachting ver weg van Schiphol ligt. Het is bekend dat er in Nederland regionale verschillen in gezondheid zijn. Om deze verschillen in de studiepopulatie klein te houden, wilden we het studiegebied niet te veel vergroten. Er is in het onderzoeksprogramma dus niet onderzocht wat het risico zou zijn van een langdurige UFP-blootstelling van 3.500 deeltjes/cm³ ten opzichte van < 790 deeltjes/cm³. Als wordt verondersteld dat het risico toeneemt vanaf een blootstelling van 1 deeltje/cm³ en dat er sprake is van een lineaire relatie, dan zou het extra risico voor de 5% hoogst blootgestellten in relatieve zin 20-25 procent hoger zijn ($790/3.500=22,5$ procent).

Cumulatie van effecten van verschillende milieufactoren

In het onderzoeksprogramma is gekeken naar de mogelijke risico's van UFP van vliegverkeer voor verschillende typen gezondheidseffecten. Daarbij is vastgesteld dat het effect van UFP van vliegverkeer onafhankelijk is van de mogelijk invloed andere milieufactoren (andere luchtverontreinigende stoffen en omgevingsgeluid). De stapeling (cumulatie) van de risico's van de verschillende omgevingsfactoren is niet onderzocht. De vraagstelling van het programma richtte zich namelijk specifiek op de 'geïsoleerde' risico's van UFP van vliegverkeer. In het kader van de Tweede Tranche Leefbaarheid hebben RIVM en RIGO in 2016 kaarten aangeleverd over leefbaarheid en milieu-gerelateerde gezondheid in de Schipholregio (Kruize et al., 2016). Destijds is de MilieuGezondheidsRisico-indicator (MGR) gebruikt om de milieukwaliteit vanuit een gezondheidskundige perspectief weer te geven. Deze indicator drukt de gezondheidsrisico's van (de stapeling van) uiteenlopende omgevingsfactoren (fijn stof, stikstofdioxide, geluid van vlieg-, weg- en railverkeer en van industrie) op lokale schaal in één samenvattend getal uit. Gezien de classificatie van de bewijslast voor de risico's van UFP van vliegverkeer (indicatief bewijs voor verbanden tussen blootstelling en effecten op hart- en vaatstelsel en geboorte-uitkomsten) is het gewenst de onzekerheden in deze risico's te verkleinen, voordat deze milieufactor in een kwantitatieve indicator voor cumulatie wordt opgenomen. Dit geldt ook voor UFP afkomstig van andere bronnen.

5.8 Slotconclusie

Op grond van het onderzoeksprogramma en eerder onderzoek uit de internationale literatuur komen we tot de volgende conclusies per type gezondheidseffect.

¹⁷ Zij zijn blootgesteld aan concentraties van 7.790 deeltjes/cm³ of meer. Dit betekent voor deze inwoners dat hun risico ten minste twee keer zo hoog is als inwoners die wonen bij de UFP-concentratie bij het 5-percentiel ($790+2*3.500=7.790$ deeltjes/cm³).

Hartvaatstelsel

Er is *indicatief bewijs* dat blootstelling aan UFP van vliegverkeer leidt tot effecten op het hartvaatstelsel. Deze conclusie is gebaseerd op de resultaten uit de studie naar langdurige blootstelling en de resultaten van de vrijwilligersstudie naar acute effecten. Daarnaast ondersteunen andere studies naar de korte- en langetermijneffecten van UFP (algemeen) deze bevindingen.

Geboorte-uitkomsten

Er is *indicatief bewijs* dat blootstelling aan UFP van vliegverkeer tijdens de zwangerschap een nadelige invloed heeft op geboorte-uitkomsten. Dit oordeel is gebaseerd op ons onderzoek en op resultaten van andere studies, waaronder een studie nabij het vliegveld van Los Angeles.

Ademhalingsstelsel

Er zijn *geen aanwijzingen* gevonden dat langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer aandoeningen van het ademhalingsstelsel veroorzaakt. Wel vonden we dat kortdurende blootstelling aan hoge concentraties UFP bestaande luchtwegklachten kan verergeren en medicijngebruik voor deze aandoeningen kan verhogen.

Stofwisseling (diabetes)

Er is *onvoldoende bewijs* voor effecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer op diabetes op basis van dit onderzoeksprogramma en de (beperkte) gegevens uit de wetenschappelijke literatuur.

Zenuwstelsel en psychische gezondheid.

Er is *onvoldoende bewijs* voor effecten van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer op neurodegeneratieve aandoeningen of op de psychische gezondheid.

Algemene gezondheid

Er zijn *geen aanwijzingen* gevonden voor een effect van langdurige blootstelling aan UFP van vliegverkeer op de totale sterfte¹⁸, sterfte rondom de geboorte en ervaren gezondheid.

Op basis van de studies naar effecten van kortdurende verhoogde blootstelling zijn er geen aanwijzingen dat de gezondheidsrisico's van UFP van vliegverkeer wezenlijk anders zijn dan die van UFP van wegverkeer.

In zowel de studies naar effecten van kortdurende verhoogde blootstelling als de studies naar effecten van langdurende blootstelling bleven de gevonden verbanden bestaan na correctie voor andere luchtverontreinigende stoffen (fijn stof, NO₂, roet). Dit betekent dat de (mogelijke) effecten van UFP van vliegverkeer losstaan van (effecten van) blootstelling aan deze stoffen. Voor de studies naar langdurende blootstelling geldt dit ook voor blootstelling aan geluid (niet onderzocht in de studies naar effecten van kortdurende verhoogde blootstelling). De bevindingen vergroten het inzicht in de mogelijke gezondheidseffecten van langdurige blootstelling aan UFP, in het bijzonder van vliegverkeer. Daarnaast versterken de bevindingen

¹⁸ Sterfte aan alle natuurlijke oorzaken samen.

eerdere conclusies van de Gezondheidsraad (2021) over de mogelijke gezondheidseffecten van UFP op het hart- en vaatstelsel en de groei en ontwikkeling van de foetus.

5.9 Aanbevelingen voor nader onderzoek

Alle studies in het onderzoeksprogramma zijn uitgevoerd bij één luchthaven (Schiphol). Gezien het indicatieve bewijs voor de effecten van UFP op het hartvaatstelsel en geboorte-uitkomsten, is verder onderzoek gerechtvaardigd. Dit zou het beste uitgevoerd kunnen worden bij (internationale) vliegvelden waar veel mensen zijn blootgesteld aan zowel hoge als lage UFP-concentraties. De zeggingskracht kan worden verhoogd door studies op dezelfde manier uit te voeren bij meerdere vliegvelden.

Naast effecten op het hartvaatstelsel en geboorte-uitkomsten, zouden deze studies ook moeten kijken naar diabetes en dementie. Hoewel het bewijs voor de effecten van UFP van vliegverkeer op deze aandoeningen onvoldoende was, geven de bevindingen uit de Gezondheidsmonitor en studie naar medicijngebruik daartoe aanleiding.

6. Literatuur

Bai L., Weichenthal S., Kwong J.C., Burnett R.T., Hatzopoulou M., Jerrett M. Associations of Long-Term Exposure to Ultrafine Particles and Nitrogen Dioxide With Increased Incidence of Congestive Heart Failure and Acute Myocardial Infarction. *Am J Epidemiol* 2019; 188(1):151-159.

Bezemer A., Wesseling J., Cassee F., Fischer P., Fokkens P., Houthuijs D., Jimmink B., de Leeuw F., Kos G., Weijers E., Keuken M., Erbrink H. Nader verkennend onderzoek ultrafijn stof rond Schiphol. RIVM Rapport 2015-0110.

De Bont J., Casas M., Barrera-Gomez J., Cirach M., Rivas I., Valvi D. Ambient air pollution and overweight and obesity in school-aged children in Barcelona, Spain. *Environ Int* 2019; 125:58-64.

Gezondheidsmonitor: [De Gezondheidsmonitors | Gezondheidsmonitor \(monitorgezondheid.nl\)](https://monitorgezondheid.nl)

Gezondheidsraad (2021). Risico's van ultrafijnstof in de buitenlucht Nr. [2021/38](#), Den Haag, 15 September 2021.

Habre R., Zhou H., Eckel S.P., Enebish T., Fruin S., Bastain T. Short-term effects of airport-associated ultrafine particle exposure on lung function and inflammation in adults with asthma. *Environ Int*. 2018; 118:48–59.

He R.W., Gerlofs-Nijland M.E., Boere J., Fokkens P., Leseman D., Janssen N.A.H., Cassee F.R. Comparative toxicity of ultrafine particles around a major airport in human bronchial epithelial (Calu-3) cell model at the air-liquid interface. *Toxicol In Vitro* 2020 Oct; 68:104950. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104950. Epub 2020 Jul 26.

Janssen N., Ameling C., Bezemer A., Breugelmans O., Dusseldorp A., Fischer P., Houthuijs D., Marra M., Wesseling J. Verkenning gezondheidsrisico's ultrafijn stof luchtvaart rond Schiphol en voorstel vervolgonderzoek. RIVM Rapport [2016-0050](#).

Janssen N.A.H., Lammer M., Maitland-van de Zee A.H., van der Zee S., Keuken R., Blom, M. van den Bulk, P., van Dinther D., Hoek G., Kamstra K., Meliefste K., Oldenwening M., Boere A.J.F., Cassee F.R., Fischer P.H., Gerlofs-Nijland M.E., Houthuijs D. Onderzoek naar de gezondheids-effecten van kortdurende blootstelling aan ultrafijn stof rond Schiphol. RIVM Rapport 2019-0084.

Janssen N.A.H., Hoekstra J., Houthuijs D. Jacobs J., Nicolaie A., Strak M. Effects of long-term exposure to ultrafine particles from aviation around Schiphol Airport. RIVM Rapport 2022-0068.

Johnson K., Solet D., Serry K. Community Health and Airport Operations Related Noise and Air Pollution: Report to the Legislature in Response to Washington State HOUSE BILL 1109. December 1, 2020. Public Health Seattle & King County; Assessment, Policy Development and Evaluation Unit.

Keuken M., Moerman M., Zandveld P., Henzing J., Hoek G. 2015. Total and size-resolved particle number and black carbon concentrations in urban areas near Schiphol airport (the Netherlands). *Atmospheric Environment*, 104, 132-142.

Kruize H, Leidelmeijer K, Houthuijs DJM, Swart WJR. Actualisatie kaarten afwegingskader leefomgevingskwaliteit in de Schipholregio. RIVM briefrapport 2016-0175.

Lammers A., Neerincx A.H., Vijverberg S.J.H., Longo C., Janssen N.A.H., Boere J.F., Brinkman P., Cassee F.R., Maitland – van der Zee A.H. The impact of short-term exposure to air pollution on the exhaled breath of healthy adults. *Sensors* 2021; 21:2518.

Laurent O., Hu J., Li L., Cockburn M., Escobedo L., Kleeman M.J. Sources and contents of air pollution affecting term low birth weight in Los Angeles County, California, 2001-2008. *Environ Res.* 2014; 134:488-495.

Laurent O., Hu J., Li L., Kleeman M.J., Bartell S.M., Cockburn M. Low birth weight and air pollution in California: Which sources and components drive the risk? *Environ Int.* 2016a; 92-93:471-477.

Laurent O., Hu J., Li L., Kleeman M.J., Bartell S.M., Cockburn M. A Statewide Nested Case-Control Study of Preterm Birth and Air Pollution by Source and Composition: California, 2001-2008. *Environ Health Perspect.* 2016b; 124(9):1479-1486.

Lavigne E., Donelle J., Hatzopoulou M., van Rywwyk K., van Donkelaar A., Martin R.V. Spatiotemporal variations in ambient ultrafine particles and the incidence of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1487-1495.

Mazaheri, M., Johnson G.R, Morawska L. 2009. Particle and Gaseous Emissions from Commercial Aircraft at Each Stage of the Landing and Takeoff Cycle. *Environ. Sci. Technol.* 2009, 43, 441-446.

Mehta A.J., Kubzansky L.D., Coull B.A., Kloog I., Koutrakis P., Sparrow D., Spiro A., Vokonas P., Joel Schwartz J.D. Association between air pollution and perceived stress. *Environ Health: a Global Access Science Source* 2015; 14:10.

Selley L., Lammers A., Le Guennec A., Pirhadi M., Sioutas C., Janssen N.A.H., Maitland-van der Zee A.H., Mudway I., Cassee F.R. Alterations to the urinary metabolome following semi-controlled short exposures to ultrafine particles at a major airport. *Int J Hyg Environ Health* 2021; 237:113803.

Voogt M., Zandveld P., Wesseling J., Janssen N. Metingen en berekeningen van ultrafijn stof van vliegverkeer rond Schiphol voor onderzoek naar de gezondheid van omwonenden. RIVM Rapport 2019-0074.

Wang Y., Eliot M.N., Koutrakis P., Gryparis A., Schwartz J.D., Coull B.A., Mittleman M.A., Milberg W.P., Lipsitz L.A., Wellenius G.A. Ambient air pollution and depressive symptoms in older adults: EHP 2014; 122:553-558.

Weichenthal S., Bai L., Hatzopoulou M., van Ryswyk K. Kwong J.C., Jerret M. Long-term exposure to ambient ultrafine particles and respiratory incidence in Toronto, Canada: a cohort study. Environ Health 2017; 16:64.

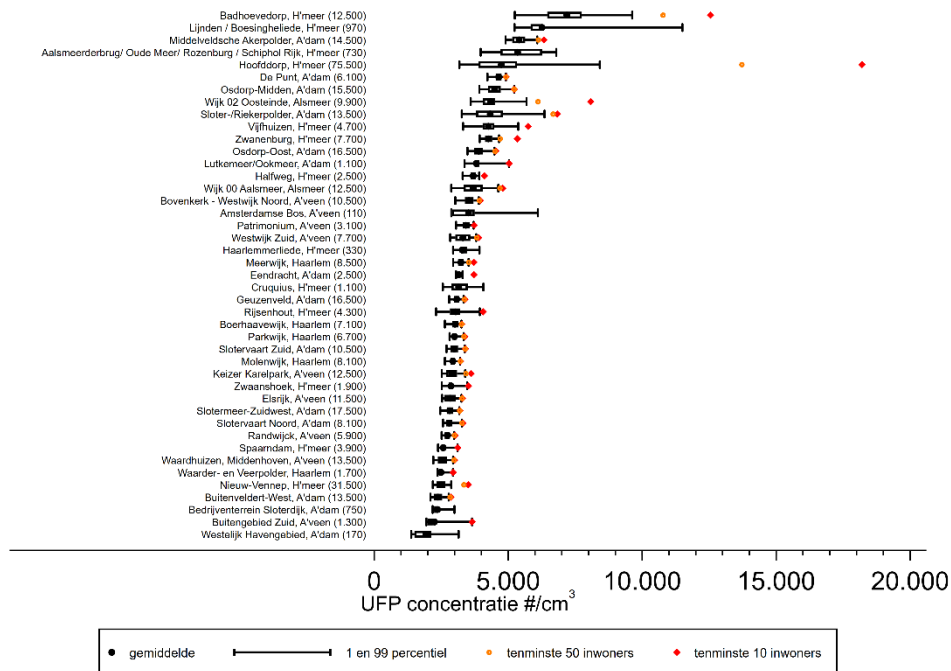
Wing S.E., Larson T.V., Hudda N., Boonyarattaphan S., Fruin S., Ritz B. Preterm Birth among Infants exposed to in utero Ultrafine Particles from Aircraft Emissions. Environ Health Perspect. 2020; 128:047002.

Zhang S, Mwiberi S, Pickford R, Breitner S, Huth C, Koenig W, et al. Longitudinal associations between ambient air pollution and insulin sensitivity: results from the KORA cohort study. The Lancet Planetary Health 2021; 5(1): e39-e49.

Bijlage A Gemiddelde UFP-concentratie per wijk

De variatie in blootstelling aan UFP van vliegverkeer in de gemeenten Haarlemmermeer, Aalsmeer, Amstelveen, Haarlem en Amsterdam is groter dan in andere gemeenten. Om inzicht te geven in hoe de UFP-blootstelling in deze gemeenten is verdeeld, is voor een selectie van wijken de UFP-verdeling beschreven (figuur A.1). Het betreft wijken waar de maximale UFP-concentratie op een woonadres (niet weergegeven) minstens 3.000 deeltjes/cm³ bedraagt.

De UFP-verdeling binnen een wijk is beschreven aan de hand van een aantal statistische parameters, namelijk percentielen (1-, 25-, 75- en 99-percentiel) en het gemiddelde. De waarde van het hoogste (99) percentiel geeft aan dat 1 procent van de bewoners in een gemeente op een adres woont met minstens deze concentratie. Daarnaast is de concentratie aangegeven waar tenminste tien of tenminste vijftig personen op hun woonadres aan zijn blootgesteld, wanneer deze concentratie boven 1-percentiel ligt.



Figuur A1 De verdeling van UFP van vliegverkeer voor een selectie wijken in het studiegebied in de periode 2006-2019, gesorteerd naar hoogte van de blootstelling. De linker- en rechterkant van een doos geven het 25- en 75-percentiel aan. Het zwarte bolletje in de doos is de gemiddelde concentratie. De liggende streepjes aan het uiteinde van de horizontale lijnen verbonden aan de doos zijn het 1- en 99-percentiel. Per wijk zijn ook de gemeente en het aantal inwoners vermeld.

De inwonersaantallen zijn uit 2019; de administratieve indeling uit 2022.

Bijlage B Overzicht primaire en secundaire eindpunten per deelstudie

Deelstudie	Primaire eindpunten	Secundaire eindpunten
Sterfte	Alle natuurlijke oorzaken samen Hart- en vaatziekten Luchtwegaandoeningen Longkanker Zenuwstelsel (neurodegeneratieve aandoeningen)	Ischemische hartziekten Myocardinfarct Hartritmestoornis Cerebrovasculaire aandoeningen Beroerte COPD Dementie Alzheimer Parkinson Diabetes
Geboorte-uitkomsten	Klein voor zwangerschapsduur Laag geboortegewicht Vroeggeboorte	Sterfte rondom de geboorte Aangeboren afwijkingen Apgar-score
Medicijn-gebruik	Astma/COPD Hartaandoeningen Hoge bloeddruk Diabetes Parkinson	Antidepressiva ADHD Dementie
Gezondheids-monitor	Slechte ervaren gezondheid Ernstige psychische stress	Medicijngebruik: Astma/COPD Hoge bloeddruk Hartaandoeningen Diabetes Antidepressiva Vragenlijst: Astma/COPD Hoge bloeddruk Beroerte Hartaanval Hartaandoening, anders Diabetes

Bijlage C Langetermijnstudie samengevat

Geen verband Mogelijk verband Waarschijnlijk verband Duidelijk verband Omgekeerd verband

Primaire eindpunten in **vet**; secundaire eindpunten in *cursief*

Eindpunt	Sterfte	Geboorte- uitkomsten	Medicatie	Gezondheidsmonitor
<i>Sterfte</i> <i>Algemene gezondheid</i>	Natuurlijke sterfte	<i>Sterfte rond de geboorte</i>		Ervaren gezondheid
<i>Luchtwegen</i>	Respiratoire sterfte		Asthma/COPD (20+) Asthma/COPD(6-19 jr) Astma/COPD(0-5 jr)	<i>Astma/COPD (Zelfgerapporteerd)</i> <i>Astma/COPD (medicatie)</i>
	Longkanker <i>COPD</i>			
<i>Hart vaatstelsel</i>	Cardiovasculaire sterfte <i>Ischemische hartaandoening</i> <i>Hartritmestoornis</i> <i>Beroerte</i> <i>Cerebrovasculaire ziekte</i>		Hartaandoening Hoge bloeddruk	<i>Hartaandoening (medicatie)</i> <i>Hartaanval</i> <i>Beroerte</i> <i>Andere hartaandoeningen</i> <i>Hoge bloeddruk (zelfgerapporteerd)</i> <i>Hoge bloeddruk (medicatie)</i>

Gezondheidseindpunt	Sterfte	Geboorte- uitkomsten	Medicatie	Gezondheidsmonitor
Metabool	Diabetes		Diabetes	Diabetes (zelfgerapporteerd) Diabetes (medicatie)
Neurodegeneratief	Neurodegeneratieve aandoeningen Parkinson Dementie Alzheimer		Parkinson Dementie	
Psychische klachten			Antidepressiva (20+) Antidepressiva (6-19 jr) ADHD (16-19 jr)	Psychische stress Antidepressiva (medicatie)
Geboorte-uitkomsten		Vroeggeboorte Laag geboortegewicht Klein bij de geboorte Aangeboren afwijkingen Apgar-score		

Bijlage D Criteria Gezondheidsraad voor de classificatie van een oorzakelijk verband

Om aan te geven hoe sterk de bewijskracht is voor een oorzakelijk verband tussen blootstelling aan ultrafijn stof en een ongunstige invloed op de gezondheid maakt de Gezondheidsraadcommissie – volgens de EPA – onderscheid tussen effecten die aangetoond ('bewezen'), waarschijnlijk, indicatief, onvoldoende of onwaarschijnlijk zijn. Hieronder staan de criteria genoemd (bron: GR 2021).

Classificatie	Criteria
Aangetoond	Er is sprake van een aangetoond ('bewezen') oorzakelijk verband als dit verband bij relevante niveaus van blootstelling blijkt uit consistente bevindingen uit meerdere onderzoeken van hoge kwaliteit, uitgevoerd door verschillende onderzoeksgroepen in verschillende regio's of landen. Dit geldt bijvoorbeeld als consistente effecten worden gevonden in gecontroleerde, humane blootstellingsonderzoeken, of in observationele studies waarin de invloed van toeval, verstoring of vertekening redelijkerwijs kan worden uitgesloten, en waarbij de biologische plausibiliteit wordt ondersteund door bijvoorbeeld experimenten.
Waarschijnlijk	Er is sprake van een waarschijnlijk oorzakelijk verband als het verband bij relevante niveaus van blootstelling blijkt uit meerdere onderzoeken van hoge kwaliteit, waarbij de resultaten niet kunnen worden verklaard door toeval, verstoring of vertekening, maar waarin onzekerheden blijven. Bijvoorbeeld wanneer observationele onderzoeken verbanden tonen met gezondheidsindicatoren, die ook kunnen worden toegeschreven aan blootstelling aan andere agentia of onvoldoende worden ondersteund door bijvoorbeeld dierexperimenten, of wanneer toxicologische dierexperimenten niet worden ondersteund door humane gegevens.
Indicatief	Het bewijs is indicatief, oftewel er zijn aanwijzingen voor een oorzakelijk verband bij relevante niveaus van blootstelling, maar er is nog teveel onzekerheid om te concluderen dat er sprake is van een (waarschijnlijk) oorzakelijk verband. Bijvoorbeeld als het aantal beschikbare studies beperkt is en de invloed van toeval, verstoring of vertekening niet voldoende kan worden uitgesloten. Dit geldt bijvoorbeeld als er maar één kwalitatief hoogwaardige epidemiologische en/of toxicologische studie beschikbaar is die een associatie toont. Als er wel meer studies beschikbaar zijn die wijzen op een gezondheidseffect, geldt dit bijvoorbeeld als de resultaten niet volledig consistent zijn, maar toxicologische dierexperimenten de biologische plausibiliteit wel ondersteunen.

Classificatie	Criteria
<i>Onvoldoende</i>	De bewijskracht is onvoldoende om een oorzakelijk verband aan te tonen als de beschikbare studies van onvoldoende kwaliteit zijn, de resultaten niet consistent zijn, of er onvoldoende statistische betrouwbaarheid is om vast te stellen of er al dan niet een verband is.
<i>Onwaarschijnlijk</i>	Een oorzakelijk verband is onwaarschijnlijk als meerdere kwalitatief goede studies, uitgevoerd bij veel verschillende concentraties waaraan mensen kunnen worden blootgesteld, geen nadelig effect laten zien van verhoogde blootstelling, ook niet bij mensen die mogelijk extra kwetsbaar zijn.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag