

2002-004

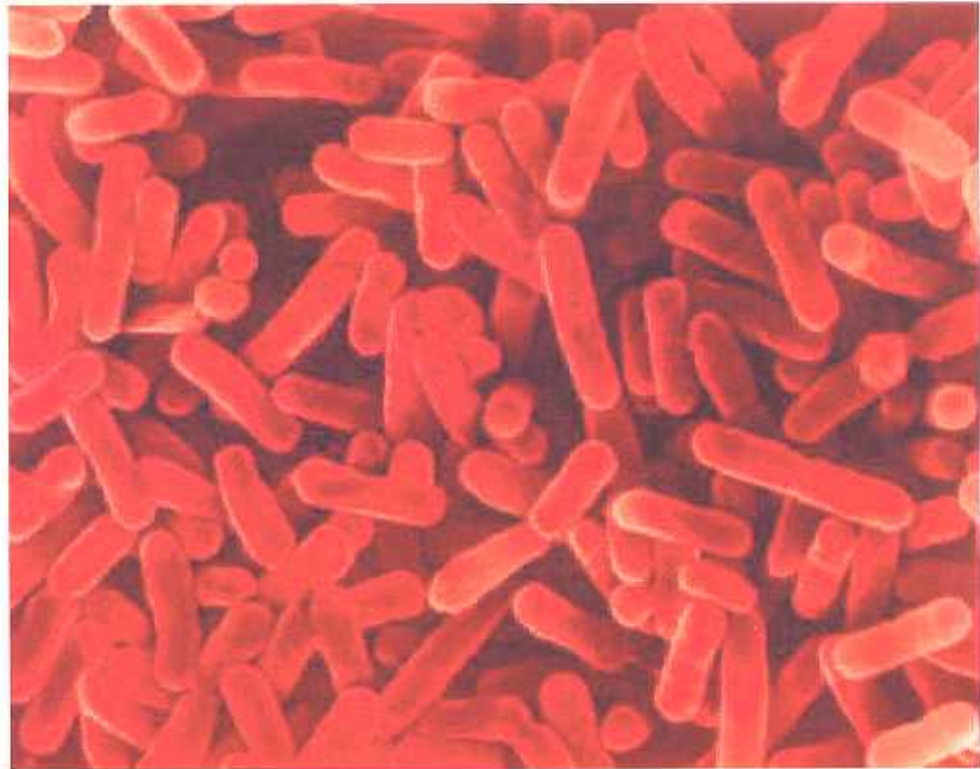
# Legionella: veilig tegen welke prijs?

Een verkennende risico-analyse van legionella in leidingwater

mei 2002

A.G.H. Puts

---





Technische Universiteit Delft  
Faculteit der Civiele Techniek en Geowetenschappen  
Afdeling Watermanagement  
Sectie Gezondheidstechniek  
Leerstoel Drinkwater

# Legionella: veilig tegen welke prijs?

Een verkennende risico-analyse van legionella in leidingwater

Afstudeeronderzoek ter verkrijging van de ingenieurstitel

Student : A.G.H. Puts  
Afstudeerhoogleraar : prof.ir. J.C. van Dijk (TU Delft)  
Afstudeercommissie : dr. P. Bol (TU Delft)  
prof. dr.ir. D. van der Kooij (KIWA)  
ir. L.C. Rietveld (TU Delft)  
prof.drs.ir. J.K. Vrijling (TU Delft)

Delft, mei 2002



## Voorwoord

Aan de vooravond van het eindexamen VWO zou ik nooit bedacht kunnen hebben dat ik zes jaar later ingenieur in de civiele techniek zou worden. Mijn hele leven had tot dan toe in het teken gestaan van chirurg worden. Alle voorlichtingsdagen aan de medische faculteiten werden bezocht en ik had mijn hele toekomst al uitgestippeld. Eind augustus 1996 kreeg ik bericht van de IBG dat ik was uitgeloot. Weg droom. De interesse voor gezondheid is nooit verdwenen. Een bijbaantje in het Reinier de Graaf Gasthuis zorgde voor de voeding van mijn medische nieuwsgierigheid. Toen in februari/maart 1999 de legionella-uitbraak in Bovenkarspel bekend werd gemaakt, was ik aan het werk op de receptie SEH. Het aantal telefoontjes van verontruste Flora bezoekers doet mij nog duizelen. Ik als Noord-Hollandse, die nog nooit op de Flora was geweest, was verbaasd over de hoeveelheid mensen uit de regio Delft die dit evenement hadden bezocht. Uiteindelijk werden er ook een aantal mensen in het Reinier de Graaf Gasthuis opgenomen met legionella-pneumonie. Een jaar later kwam ik op mijn stage bij de Gemeente Waterleidingen Amsterdam opnieuw in aanraking met legionella en door deze samenloop van omstandigheden is het onderwerp van mijn afstudeeronderzoek geboren.

Natuurlijk kon dit onderzoek niet tot een goed einde gebracht worden zonder de hulp van een groot aantal mensen. Als eerste wil ik mijn ouders bedanken voor hun onvoorwaardelijke steun en geloof in mij de afgelopen 6 jaar. Mijn oudste zus Martine wil ik bedanken voor het opzoeken van artikelen die niet in de TU bibliotheek verkrijgbaar waren.

Ook ben ik dank verschuldigd aan mijn afstudeercommissie: prof. ir. J.C. van Dijk (TU Delft), dr. P. Bol (TU Delft), prof. dr. ir. D. van der Kooij (KIWA), ir. L.C. Rietveld (TU Delft), en prof. ir. drs. J.K. Vrijling (TU Delft).

Verder wil ik ir. ing. M.G.A. Keuten (Hellebrekers Technieken) en ing. J.D. Schalekamp (GGD Rotterdam) bedanken voor het opsturen van allerlei literatuur en voor het beantwoorden van mijn vele vragen ofschoon zij geen deel uitmaken van de afstudeercommissie.

Tevens wil ik dr. ir. P.H.A.J.M. van Gelder (TU Delft) bedanken voor de hulp bij het schrijven van mijn programma in Matlab en dr. P.F. Teunis (RIVM) voor het uitwerken van de dosis-respons relatie voor cavia's.

Als laatste wil ik alle mensen bedanken die mij geholpen hebben aan literatuur, cijfermateriaal of andere informatie: drs. ir. G. Ardon (ministerie van VROM), mevr. M.A.J. Bilkert-Mooiman (ministerie van VWS), dhr. A. Bosman (RIVM), dr. J.L. Kool (RIVM), dr. G.J. Medema (KIWA), dhr. J.K. van Wijngaarden (ministerie van VWS) en drs. O. de Zwart (GGD Rotterdam).

Delft, mei 2002

Angela Puts



## Samenvatting

Naar aanleiding van de legionella-uitbraak op de Westfriese Flora in Bovenkarspel in 1999 is in oktober 2000 de Tijdelijke Regeling legionella-preventie in leidingwater in werking getreden. Deze regeling heeft betrekking op ruim 550.000 collectieve leidingwaterinstallaties.

Voorafgaand aan de invoering van de Tijdelijke Regeling is middels een bedrijfseffectentoets wel gekeken naar de kosten van de invoering van deze regeling maar niet naar de kosteneffectiviteit (kosten versus gezondheidswinst).

Het doel van dit afstudeeronderzoek was het ontwikkelen van een model voor risico-analyse van blootstelling aan legionella in aërosolen waarmee beheersmaatregelen op kosteneffectiviteit (kosten versus gezondheidswinst) beoordeeld kunnen worden. De methode is opgebouwd uit drie stappen: bepaling van de blootstelling, bepaling van de infectiekans en bepaling van het gezondheidsrisico uitgedrukt in euro's per jaar. Het gezondheidsrisico is gedefinieerd als de som van de investeringskosten van de beheersmaatregelen en het infectierisico. Het infectierisico is de som van de risicokosten van ziekenhuisopname en de risicokosten van overlijden.

Als voorbeeld is een verkennende risico-analyse uitgevoerd voor een zwembad met een douche, een whirlpool, een kraan en een toilet. Blootstelling is gedefinieerd als het aantal bacteriën dat in de longen terechtkomt. Dit hangt van allerlei onzekere factoren af: de legionella-concentratie aan de tap, de vernevelde waterfractie per toepassing, de blootstellingsduur per toepassing, de blootstellingsfrequentie per toepassing en van het ademinuutvolume. Onzekerheid in deze factoren wordt meegenomen door per factor een driehoeksverdeling op te stellen.

Met behulp van een computerprogramma gebaseerd op Monte Carlo Simulatie wordt per beheersstrategie de blootstelling, de infectiekans en het gezondheidsrisico berekend. Uiteindelijk zal voor die beheersstrategie gekozen worden die het laagste gezondheidsrisico met zich meebrengt.

Momenteel is het nog niet mogelijk om een risico-analyse voor de beoordeling van beheersmaatregelen op kosteneffectiviteit uit te voeren doordat een aantal cruciale gegevens ontbreken:

- Blootstelling is afhankelijk van de vernevelde waterfractie per toepassing, uitgesplitst in een inadembaar en een niet-inadembaar deel.
- De gebruikte dosis-respons relatie is van invloed op de infectiekans, het infectierisico en het gezondheidsrisico.
- De opbouw van het gezondheidsrisico is afhankelijk van de grootte van de frictiekosten en de grootte van de investeringskosten van de beheersmaatregelen.

Om een betrouwbare risico-analyse van blootstelling aan legionella in aërosolen uit te kunnen voeren is dan ook onderzoek nodig naar:

- De vernevelde waterfractie per toepassing, uitgesplitst in een inadembaar en niet-inadembaar deel.
- Dosis-respons relatie voor infectie bij de mens.
- De relatie tussen de investeringskosten van de beheersmaatregelen en de dosis (kosten van de beheersmaatregelen versus de effectiviteit van de beheersmaatregelen).
- De relatie tussen de dosis en de frictiekosten.



## Inhoudsopgave

<b>Voorwoord .....</b>	<b>i</b>
<b>Samenvatting .....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Inleiding .....</b>	<b>9</b>
1.1 Historische achtergrond van legionella .....	9
1.2 Wet- en regelgeving inzake legionella-preventie .....	9
1.3 Probleemanalyse.....	10
1.4 Doelstelling.....	11
1.5 Onderzoeksopzet .....	11
1.6 Leeswijzer .....	12
<b>2 Legionella 25 jaar na de eerste uitbraak .....</b>	<b>13</b>
2.1 Waarom zoveel aandacht voor legionella?.....	13
2.2 Legionellose.....	13
2.2.1 Legionella-pneumonie.....	13
2.2.2 Pontiac fever.....	14
2.3 Eigenschappen van de legionella-bacterie .....	14
2.4 Biofilms .....	15
2.4.1 Biofilmvorming .....	15
2.4.2 Bestrijding biofilmvorming .....	16
2.5 Detectie van legionella-bacteriën.....	16
2.6 Risicofactoren voor vermeerdering van legionella-bacteriën in leidingwaterinstallaties .....	17
2.7 Bestrijding van legionella-bacteriën in leidingwaterinstallaties ....	18
2.7.1 Inleiding .....	18
2.7.2 Thermische desinfectie.....	18
2.7.3 Alternatieve bestrijdingsmethoden .....	19
2.8 Tijdelijke Regeling legionella-preventie in leidingwater .....	19
2.9 Samenvatting eigenschappen van de legionella-bacterie .....	20
<b>3 Risicomanagement in de drinkwaterpraktijk .....</b>	<b>21</b>
3.1 Achtergrond risicomanagement: microbiologische veiligheid .....	21
3.2 Microbiologische risico-analyse van pathogene micro-organismen die via water verspreid worden .....	22
3.2.1 Inleiding.....	22
3.2.2 Microbiologische risico-analyse procedure .....	22
3.2.3 Mathematische modellen .....	25
3.2.4 Maximaal acceptabel gezondheidsrisico .....	26
3.3 Vergelijking van ongelijksoortige risico's .....	27
3.4 Samenvatting microbiologische risico-analyse .....	28

<b>4</b>	<b>Methode risico-analyse van legionella in leidingwater.....</b>	<b>29</b>
4.1	<b>Methode blootstellingsberekening.....</b>	<b>29</b>
4.1.1	Legionella-concentratie aan de tap .....	31
4.1.2	Fractie verneveld water.....	32
4.1.3	Concentratie bacteriën in de lucht .....	33
4.1.4	Blootstellingsduur.....	35
4.1.5	Blootstellingsfrequentie .....	36
4.1.6	Ademminuutvolume .....	36
4.1.7	Blootstelling.....	36
4.1.8	Amoeben.....	36
4.1.9	Onzekerheid in de blootstelling .....	37
4.2	<b>Methode infectiekansberekening.....</b>	<b>38</b>
4.2.1	Dosis-respons relatie.....	38
4.2.2	Infectieuze dosis-paradox .....	43
4.2.3	Onzekerheid in de dosis-respons relatie .....	44
4.3	<b>Methode risicoberekening.....</b>	<b>44</b>
4.4	<b>Conclusies methode risico-analyse van legionella.....</b>	<b>46</b>
<b>5</b>	<b>Risico-analyse van legionella in een zwembad .....</b>	<b>49</b>
5.1	<b>Gebruikte gegevens.....</b>	<b>49</b>
5.1.1	Besmettingsbronnen in een zwembad.....	49
5.1.2	Legionella-concentratie aan de tap .....	49
5.1.3	Fractie geaërosoliseerde bacteriën .....	50
5.1.4	Concentratie bacteriën in de lucht .....	52
5.1.5	Blootstellingsduur per toepassing.....	52
5.1.6	Blootstellingsfrequentie per toepassing .....	53
5.1.7	Ademminuutvolume .....	53
5.1.8	Dosis-respons relatie.....	53
5.1.9	Kosten van infectie .....	54
5.1.10	Kosten per beheersstrategie .....	54
5.2	<b>Resultaten voorbeeld risico-analyse.....</b>	<b>54</b>
5.2.1	Blootstelling per beheersstrategie.....	55
5.2.2	Infectiekans per beheersstrategie .....	56
5.2.3	Infectierisico per beheersstrategie .....	58
5.2.4	Gezondheidsrisico per beheersstrategie.....	60
5.3	<b>Gevoeligheidsanalyse.....</b>	<b>62</b>
5.3.1	Aangepaste dosis-respons relatie .....	62
5.3.2	Aangepaste kosten mensenleven .....	65
5.4	<b>Conclusies voorbeeld risico-analyse.....</b>	<b>66</b>
<b>6</b>	<b>Epidemiologische aspecten van legionella-pneumonie .....</b>	<b>69</b>
6.1	<b>Begrippen in de epidemiologie.....</b>	<b>69</b>
6.2	<b>Epidemiologische aspecten van legionella-pneumonie .....</b>	<b>72</b>
6.2.1	Aangemelde gevallen van legionella-pneumonie .....	72
6.2.2	Incidentie .....	73
6.2.3	Overige epidemiologische aspecten van legionella-pneumonie.....	78
6.3	<b>Scenario 1: 10% toename van het aantal 60<sup>+</sup>ers .....</b>	<b>80</b>
6.4	<b>Conclusies .....</b>	<b>81</b>

<b>7</b>	<b>Discussie .....</b>	<b>83</b>
----------	------------------------	-----------

	<b>Literatuur.....</b>	<b>85</b>
--	------------------------	-----------

### **Bijlagen**

Bijlage 1	Resultaten beheersstrategie 1 .....	I
Bijlage 2	Resultaten beheersstrategie 2 .....	XV
Bijlage 3	Resultaten beheersstrategie 3 .....	XXV
Bijlage 4	Resultaten beheersstrategie 1: aangepaste dosis-respons relatie.....	XXXV
Bijlage 5	Resultaten beheersstrategie 2: aangepaste dosis-respons relatie.....	XXXIX
Bijlage 6	Resultaten beheersstrategie 3: aangepaste dosis-respons relatie.....	XLIII
Bijlage 7	Resultaten beheersstrategie 3: aangepaste kosten mensenleven.....	XLVII



# 1 Inleiding

De uitbraak van de legionella-epidemie tijdens de Westfriese Flora in Bovenkarspel in 1999, waarbij 32 doden vielen, was de grootste legionella-epidemie in Nederland ooit. Sindsdien staat legionella weer bovenaan de politieke agenda. Dit heeft geresulteerd in de “Tijdelijke Regeling legionella-preventie in leidingwater”.

## 1.1 Historische achtergrond van legionella

In juli 1976 deed zich de eerste legionella-epidemie voor tijdens een reünie van oud-strijders (legionairs) in Philadelphia in de Verenigde Staten. Aanvankelijk kon ondanks uitgebreid onderzoek geen verwekker worden aangetoond van deze geheimzinnige epidemie van longontsteking. Uiteindelijk slaagde men erin de bacterie te isoleren uit longweefsel van overleden patiënten door gebruik te maken van een speciale voedingsbodem [Hoepelman, 1999]. De tot dan toe onbekende bacterie kreeg de naam *Legionella pneumophila*.

In Nederland stelde Meenhorst in 1977 [Meenhorst, 1984] de eerste diagnose van legionella-pneumonie. In 1978 werd voor het eerst legionella-pneumonie als ziekenhuisinfectie vastgesteld. In Engeland werd in 1980 door Tobin *et al.* aangetoond dat warm tapwater de besmettingsbron was voor het optreden van legionella-pneumonie in een ziekenhuis. Ook in Nederland werd in 1980, bij het toenmalige Academisch Ziekenhuis Leiden (AZL), het huidige Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), warm tapwater als besmettingsbron aangewezen. Tussen augustus 1978 en juni 1982 deden zich in het AZL 14 gevallen van legionella-pneumonie voor [Meenhorst, 1984]. Vanaf eind 1981 werden in het Academisch Medisch Centrum (AMC) in Amsterdam eveneens gevallen van legionella-pneumonie vastgesteld, waarbij warm tapwater de besmettingsbron was. In de periode 1982-1985 werden door onder andere de waterleidinglaboratoria diverse inventariserende onderzoeken naar het voorkomen van legionella uitgevoerd. Uit deze onderzoeken bleek dat bij 45 van de in totaal 63 onderzochte ziekenhuizen legionella in het warme tapwater kon worden aangetoond. In 1984 vroeg de toenmalige Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur de Gezondheidsraad advies over preventie van legionellose. De adviesaanvraag had betrekking op ziekenhuizen en andere instellingen met een relatief groot aantal immuungestoorden, zoals bejaarden- en verpleegtehuizen [Gezondheidsraad, 1986].

## 1.2 Wet- en regelgeving inzake legionella-preventie

Vóór 1986 was er geen wet- en regelgeving met betrekking tot preventie van legionellose. In 1986 is door de Gezondheidsraad het advies “Preventie van legionellose” uitgebracht, waarin werd geadviseerd om warmtapwatersystemen in ziekenhuizen zodanig af te stellen dat een watertemperatuur van minimaal 60°C wordt verkregen aan het tappunt. Tevens werd aanbevolen om legionella-pneumonie aangifteplichtig te maken door de ziekte op te nemen in de categorie B Infectieziekten<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> In het wettelijk aangiftesysteem voor infectieziekten wordt onderscheid gemaakt tussen drie groepen van ziekten: A, B en C. De A-ziekten moeten al bij een vermoeden ervan worden aangegeven. De B-ziekten moeten worden aangegeven nadat zij klinisch en/of microbiologische zijn vastgesteld. Aangifte van de C-ziekten wordt op prijs gesteld, maar is niet verplicht [Bol, 1997].

Eind 1998 is een nieuwe EU-Drinkwaterrichtlijn in werking getreden die betrekking heeft op de levering van warmtapwater en huishoudwater. In navolging hiervan is de waterleidingwet per 1 augustus 2000 gewijzigd. Voortaan moet de kwaliteit van het water tot en met het tappunt aan bepaalde eisen voldoen. De waterleidingbedrijven zijn verantwoordelijk voor de kwaliteit tot aan de hoofdkraan en de eigenaar verder tot aan het tappunt. De Inspectie Milieuhygiëne (IMH)<sup>2</sup> ziet erop toe dat de waterleidingbedrijven en eigenaren van collectieve leidingwaterinstallaties de wettelijke voorschriften naleven.

De epidemie in Bovenkarspel heeft aanleiding gegeven de bestrijding van legionella te intensiveren. Op 15 oktober 2000 is de “Tijdelijke Regeling legionellapreventie in leidingwater” (in het vervolg aangehaald als de Tijdelijke Regeling) in werking getreden ter preventie van legionella-risico's die samenhangen met het gebruik van leidingwater waarbij aërosolen vrijkomen. Deze regeling heeft betrekking op ruim 550.000 collectieve watervoorzieningen en collectieve leidingnetten, hier samengevat onder de term “collectieve leidingwaterinstallaties”. Op grond van deze regeling moesten de betreffende eigenaren en exploitanten vóór 15 oktober 2001 een risico-analyse (laten) uitvoeren. In deze risico-analyse wordt bepaald of er een kans is dat door het gebruik van leidingwater besmetting met legionella-bacteriën op kan treden. Indien uit de risico-analyse blijkt dat periodieke beheersmaatregelen nodig zijn, moet een beheersplan opgesteld worden en een logboek worden bijhouden. Zorginstellingen dienden hier uiterlijk 15 april 2001 mee klaar te zijn. Exploitanten en eigenaren van collectieve leidingwaterinstallaties zijn dus verantwoordelijk voor het beheersen van de besmettingskans. Waterleidingbedrijven spelen een belangrijke rol bij het toezicht; zij zullen controles uitoefenen op collectieve leidingwaterinstallaties die op hun net zijn aangesloten.

### 1.3 Probleemanalyse

De Tijdelijke Regeling is vrij snel na de legionella-epidemie in Bovenkarspel (februari 1999) door het ministerie van VROM uitgebracht. In 1986 is er reeds een advies uitgebracht door de Gezondheidsraad inzake legionella-preventie, waarin werd geadviseerd om de temperatuur van het warme tapwater in ziekenhuizen af te stellen tot minimaal 60°C bij het tappunt. Dit advies is vervolgens opgenomen in de NEN 1006 “Algemene Voorschriften voor Drinkwaterinstallaties” en in de VEWIN Werkbladen. De VEWIN Werkbladen zijn een nadere uitwerking van NEN 1006. Alle leidingwaterinstallaties dienen te voldoen aan de NEN 1006 en aan de VEWIN Werkbladen.

Voorafgaand aan de invoering van de Tijdelijke Regeling bleek dat er bij een groot aantal leidingwatersystemen sprake was van achterstallig onderhoud waardoor deze installaties niet voldeden aan de NEN 1006 en de VEWIN Werkbladen [DHV, 2000]. De Tijdelijke Regeling heeft tot doel alle leidingwatersystemen aan dezelfde eisen (NEN 1006 en de VEWIN Werkbladen) te laten voldoen.

Naar aanleiding van de hoge kosten (naar schatting vele miljarden) die de uitvoering van de Tijdelijke Regeling met zich meebrengt [DHV, 2000], hebben de GGD's van de vier grote steden (Amsterdam, Den Haag, Rotterdam en Utrecht) ook wel de G4 genoemd, kritiek geuit op het huidige legionella-beleid bij de minister van VROM en de minister van VWS. Volgens de G4 leidt de uitvoering van de Tijdelijke Regeling tot bovenmatige uitgaven die niet in verhouding staan tot de onderhouds- en exploitatiekosten van leidingwatersystemen. Een volgend punt van kritiek is dat bij de invoering van de Tijdelijke Regeling geen kosteneffectiviteitsanalyse is gemaakt, maar dat VROM van het voorzorgsbeginsel uitgaat. Het voorzorgsbeginsel wordt gehanteerd in de milieusector en houdt in dat alle kansen zoveel

---

<sup>2</sup> Per 1 januari 2002 de VROM-inspectie geheten.

mogelijk gereduceerd worden. In de gezondheidszorg wordt bij de invoering van maatregelen gekeken naar de kosteneffectiviteit van de interventies. Op deze manier kan worden afgewogen of de kosten van interventie in verhouding staan tot de gezondheidsopbrengst.

De G4 brengen de volgende argumenten in tegen het voorzorgsbeginsel:

- Het is onuitvoerbaar in de praktijk: het reduceren van kansen tot nul kan alleen tegen oneindige kosten. Bovendien kan, vanwege de aanwezigheid van legionella in “waterige” milieus, een totale eliminatie van de bron en dus van legionellose nooit bereikt worden.
- Het gezondheidseffect van de Tijdelijke Regeling is onbekend. In de ogen van de G4 is legionella dan ook niet zozeer een milieuprobleem, maar blijft vooralsnog een gezondheidskundig probleem.

## 1.4 Doelstelling

Uit de probleemanalyse blijkt dat er behoefte is om de Tijdelijke Regeling te beoordelen op kosteneffectiviteit, analoog aan de beoordeling van andere medische interventies.

De doelstelling van dit afstudeeronderzoek was:

*Het ontwikkelen van een methode voor risico-analyse van blootstelling aan legionella in aërosolen waarmee beheersmaatregelen (beheersstrategieën) kunnen worden beoordeeld op kosteneffectiviteit (kosten versus gezondheidswinst). De methode is opgebouwd uit drie stappen: bepaling van de blootstelling, bepaling van de infectiekans en bepaling van het gezondheidsrisico uitgedrukt in euro's per jaar.*

Subdoelen:

- *Beoordelen van de kosteneffectiviteit van verschillende beheersmaatregelen (beheersstrategieën) voortvloeiend uit de Tijdelijke Regeling middels het uitvoeren van een verkennende risico-analyse in een zwembad.*
- *Inventarisatie van epidemiologische aspecten van legionella-pneumonie; incidentie gesplitst naar geslacht en naar leeftijdscategorie.*

## 1.5 Onderzoeksopzet

De methode voor risico-analyse van blootstelling aan legionella in aërosolen is opgezet aan de hand van de hand van literatuur-onderzoek naar risico-analyse voor inname van pathogene micro-organismen via consumptie van drinkwater en naar legionella in aërosolen. De ontwikkelde methode is opgebouwd uit een aantal stappen. Per stap is nagegaan of er voldoende gegevens beschikbaar waren of dat nader onderzoek nodig is.

De beoordeling van de kosteneffectiviteit van verschillende beheersstrategieën in een zwembad heeft plaatsgevonden op basis van een verkennende kwantitatieve risico-analyse. Per beheersstrategie is de blootstelling, de infectiekans en het gezondheidsrisico bepaald. Het gezondheidsrisico is gedefinieerd als de som van de investeringskosten van de beheersmaatregelen en het infectierisico. Het infectierisico is de som van de risicokosten van ziekenhuisopname en de risicokosten van overlijden.

Op basis van het berekende gezondheidsrisico per beheersstrategie zijn uitspraken gedaan over de effectiviteit van de verschillende beheersstrategieën. Uiteindelijk is voor die beheersstrategie gekozen die het laagste gezondheidsrisico oplevert.

De epidemiologische aspecten van legionella-pneumonie zijn gebaseerd op gemelde gevallen van legionella-pneumonie bij de inspectie en op literatuur over aangemelde gevallen van legionella-pneumonie.

## **1.6 Leeswijzer**

De opbouw van dit rapport is als volgt. In hoofdstuk 2 wordt een algemeen beeld geschetst van de legionella-bacterie en de ziekten die deze bacterie kan veroorzaken. De eigenschappen van de bacterie worden beschreven en de daaraan gerelateerde factoren voor vermeerdering in leidingwatersystemen. Tot slot wordt de Tijdelijke Regeling toegelicht.

Hoofdstuk 3 gaat in op risicomanagement in de drinkwaterpraktijk. De achtergrond van de verschuiving van de klassieke microbiologische kwaliteitsbewaking naar beoordeling in termen van het gezondheidsrisico wordt toegelicht. In dit hoofdstuk wordt ook de risico procedure, gebaseerd op de HACCP-systematiek, voor vaststelling van microbiologische risico's uitgewerkt. Als afsluiting wordt geïnventariseerd welke onderdelen ontbreken om een volledige risico-analyse voor legionella te kunnen doorlopen.

In hoofdstuk 4 wordt de methode voor risico-analyse van blootstelling aan legionella in aërosolen uiteengezet. De methode is opgebouwd uit drie stappen. In de eerste stap wordt blootstelling bepaald. In de tweede stap wordt de infectiekans bepaald met behulp van de afgeleide dosis-respons relatie voor cavia's. In de derde stap wordt het uiteindelijke gezondheidsrisico bepaald.

In hoofdstuk 5 wordt de verkennende risico-analyse van blootstelling aan legionella in een zwembad uitgevoerd. Tevens wordt een gevoeligheidsanalyse uitgevoerd.

In hoofdstuk 6 worden een aantal epidemiologische aspecten van legionella-pneumonie bepaald. Het hoofdstuk sluit af met een aantal conclusies en aanbevelingen op basis van de epidemiologische aspecten van legionella.

Tot slot volgt in hoofdstuk 7 de discussie.



## 2 Legionella 25 jaar na de eerste uitbraak

Dit hoofdstuk behandelt het ziektebeeld legionellose en de eigenschappen van de legionella-bacterie. De eigenschappen van de bacterie bepalen de detectiemethoden, de risicofactoren voor vermeerdering en de bestrijdingsmethoden. Als laatste gaat dit hoofdstuk dieper in op de Tijdelijke Regeling waarbij tevens wordt ingegaan op de Bedrijfseffectentoets, een onderzoek voorafgaand aan de invoering van de Tijdelijke Regeling, en op een onderzoek naar de stand van zaken rond de implementatie van de Tijdelijke Regeling, net voor het verstrijken van de wettelijke termijn.

### 2.1 Waarom zoveel aandacht voor legionella?

Sinds de uitbraak van de legionella-epidemie tijdens de Westfriese Flora in Bovenkarspel in 1999, waarbij 32 doden vielen, staat legionella in Nederland weer volop in de belangstelling.

Deze aandacht heeft een aantal redenen [Vreeburg, 2001]:

- Mensen lopen gevaar in een omgeving die zij als “veilig” en “comfortabel” beschouwen zoals bijvoorbeeld de douche, de sauna en het zwembad. Niemand wil ziek worden van een douche of een bezoek aan het zwembad of de sauna.
- Legionellose is een ernstige, levensbedreigende ziekte. De letaliteit is hoog (10-20%) afhankelijk van het onderliggend lijden en de snelheid van instellen van adequate therapie.
- “Anderen” zijn verantwoordelijk/nalstig. Wanneer een werknemer gebruik maakt van bijvoorbeeld de bedrijfsdouches gaat deze persoon ervan uit dat de werkgever werkt volgens “good workmanship” [Giesen, 2001]. Dit houdt in dat de werkgever de gezondheid van zijn werknemers hoog in het vaandel heeft staan en er dus zorg voor draagt dat zijn werknemers niet ziek kunnen worden.
- In de periode 1987-1998 zijn er waarschijnlijk veel meer gevallen van legionellose geweest dan de gemiddeld 45 gevallen die jaarlijks werden gemeld. Er wordt aangenomen dat er sprake was van onderdiagnose en onderrapportage omdat de incidentie (0,27 per 100.000) in Nederland relatief laag was in vergelijking met andere Europese landen. In de periode 1999-2000 steeg de incidentie naar 0,91 per 100.000 (exclusief Bovenkarspel). De huidige incidentie van legionella-pneumonie in Nederland is in overeenstemming met de in Europa en de Verenigde Staten gevonden incidenties [Den Boer, 2001].

### 2.2 Legionellose

Er zijn twee vormen van legionellose: legionella-pneumonie (veteranenziekte), een ernstige vorm van longontsteking, en Pontiac-fever (Pontiac-koorts), een minder ernstige, griepachtige aandoening.

#### 2.2.1 Legionella-pneumonie

De waterbacterie *Legionella pneumophila* is de belangrijkste veroorzaker van de veteranenziekte, ook wel legionella-pneumonie genoemd. In 1976 werd de ziekte ontdekt, toen zich tijdens en na een reünie van Amerikaanse veteranen in Philadelphia een onbegrepen epidemie van longontsteking voordeed. In totaal werden 221 personen ziek waarvan er uiteindelijk 34 overleden (letaliteit 16%). 149 patiënten waren op de reünie geweest in het Bellevue-Stratford Hotel en de overige 72 patiënten waren in of nabij datzelfde hotel geweest.

De epidemie in Bovenkarspel in 1999 was van de dezelfde omvang. Van de 188 patiënten overleden er 32 (letaliteit 17%).

De incubatietijd bedraagt 2 – 10 dagen. De letaliteit is 10-20%, afhankelijk van het onderliggend lijden en het instellen van adequate therapie. De ziekte gaat gepaard met een ernstige vorm van longontsteking. Verschijnselen die optreden zijn: hoge koorts, hoesten, hoofdpijn en spierpijn. Ruim de helft van de patiënten wordt lethargisch of raakt verward. Ook heeft een aantal patiënten last van braken en diarree. Met de juiste antibiotica is de ziekte goed te bestrijden. Het is wel zaak om zo snel mogelijk met de behandeling te beginnen.

Besmetting met de bacterie vindt via de longen plaats. Door inademing van met legionella besmette aërosolen (grootte 1-5 µm) kan legionellose tot gevolg hebben, waarbij de natuurlijke afweer wordt ondermijnd door vermeerdering van legionella-bacteriën in de macrofagen (witte bloedlichaampjes). Ook kan de bacterie de longen bereiken na verslikken bij het drinken van met legionella besmet water [Dankert, 2000]. Grotere waterdeeltjes kunnen door het aanwezige trilhaarepitheel niet diep in onze longen doordringen. Of een persoon die wordt blootgesteld aan de bacterie ook daadwerkelijk geïnfecteerd wordt hangt af van de intensiteit (duur, aantal bacteriën), de virulentie van het organisme (serogroep) en van gastheerfactoren (bijvoorbeeld de weerstand van de blootgestelde persoon). De ziekte kan niet van de ene mens op de andere worden overgedragen.

Mensen met een verminderde weerstand hebben niet alleen een grotere kans op legionellose bij blootstelling aan de bacterie dan gezonde mensen, maar ook hebben zij een grotere sterftkans. Het meest gevoelig zijn ouderen, mannen, alcoholisten, rokers, chronisch zieken, mensen die met problemen aan de ademhalingsorganen kampen, kankerpatiënten, personen die in het ziekenhuis verblijven en mensen die recent orgaandonaties hebben ondergaan en daarvoor corticosteroïd therapie ondergaan [Hoepelman, 1999].

Sinds 1987 is legionella-pneumonie in Nederland aangifteplichtig. In de periode 1987-1998 werden jaarlijks gemiddeld ongeveer 45 gevallen van deze ziekte aangemeld. Meer dan de helft van deze gevallen is geassocieerd met verblijf in het buitenland, 10-15% is door een verblijf in een ziekenhuis of andere zorginstelling veroorzaakt en de overigen zijn op zichzelf staande gevallen [Den Boer, 2000].

### 2.2.2 Pontiac fever

Een andere ziekte die ook wordt veroorzaakt door *Legionella pneumophila* is de Pontiac fever (Pontiac koorts). In 1968 is deze ziekte voor het eerste beschreven bij een groot deel van het personeel van een gezondheidsdienst in Pontiac (Michigan). De incubatietijd bedraagt 48-72 uur. Deze griepachtige ziekte gaat niet gepaard met longontsteking. Na 2-5 dagen gaan de klachten vanzelf over. Deze ziekte is dus veel onschuldiger dan legionella-pneumonie en is niet-aangifteplichtig.

## 2.3 Eigenschappen van de legionella-bacterie

Legionella-bacteriën zijn opportunistische pathogene micro-organismen. Legionella is het enige geslacht van de familie der *Legionellaceae*. Het aantal bekende legionella-soorten bedraagt 48. Daarnaast zijn er meer dan 51 serogroepen bekend. Serogroepen zijn kleine varianten van een bepaalde soort bacterie. Ze onderscheiden zich door hun interactie met bepaalde antilichamen (afweerstoffen). Serogroepen is een indeling in groepen op basis van antigene eigenschappen die met een antiserum worden aangetoond.

*Legionella pneumophila* serogroepen 1, 3, 4 en 6 zijn verantwoordelijk voor 90% van de gevallen van legionella-pneumonie. Waarvan *Legionella pneumophila* serogroep 1 weer verantwoordelijk is voor meer dan 80% van de gevallen van legionellose. Ook andere serogroepen en andere soorten legionella (*Legionella longbeachae*, *Legionella bozemanii*, etc.) kunnen echter ziekteverwekkend zijn.

In tabel 2.1 staan een aantal belangrijke eigenschappen van de legionella-bacterie.

Tabel 2.1: Eigenschappen van de legionella-bacterie [Berbee, 1999]

EIGENSCHAP	DETAILS
Beweeglijke bacterie die sporen noch cysten vormt en zich niet inkapselt	2-20 µm lang 0,3-0,9 µm breed
Generatietijd	Enkele uren
Noodzakelijke voedingsstoffen	L-cysteïne (aminozuur) en ijzerzouten
Aërobe bacteriën	Zuurstofminnend
Vertakte vetzuren in celwand	
Komt voor in een waterig milieu	Drinkwater, grondwater, koelwater, regenwater, oppervlaktewater, afvalwater
Levensvatbaarheid t.a.v. temperatuur	Waargenomen in T-range 5,5-63°C Vermenigvuldigt zich tussen 20-45°C Optimum tussen 30-40°C
Zuurgraad	Vermenigvuldigt zich in de natuur tussen pH 5,5-9,2 (normale pH van oppervlaktewateren)

Vermeerdering treedt met name op in slijmlaagjes (biofilms) die zich vormen op oppervlakten in contact met water. Tevens treedt vermeerdering op in sediment, in aanwezigheid van algen en bij een temperatuur tussen de 20°C en 45°C.

Aangenomen wordt dat legionella zich in het watermilieu uitsluitend in protozoa (amoeben) vermeerderen. Protozoa komen veelvuldig in het Nederlandse oppervlaktewater voor. De legionella-bacteriën penetreren in de protozoa en vermenigvuldigen zich in de voedingsvacuolen. Vermeerdering in protozoa gebeurt op dezelfde wijze als vermeerdering in witte bloedlichaampjes. De protozoa kunnen blaasjes afscheiden die in theorie elk enkele honderden legionella-bacteriën kunnen bevatten. De diameter van de blaasjes komt overeen met de diameter van aerosolen die kunnen worden ingeademd (1-5 µm). De bacteriën in de blaasjes zijn taai [Berbee, 1999].

## 2.4 Biofilms

### 2.4.1 Biofilmvorming

Biofilmvorming treedt op, op oppervlakten die voortdurend in contact staan met stromend (drink)water, zoals bijvoorbeeld wanden van leidingen. De vorming van biofilms is het gevolg van de groei van bacteriën op voedingsstoffen die worden aangevoerd met het water en/of afkomstig zijn van materialen die in contact staan met water.

Een biofilm wordt als volgt gevormd: aan het (leiding)oppervlak hechten zich diverse organische macromoleculen, waardoor het oppervlak geschikt wordt voor de adhesie van bacteriën. De bacteriën scheiden speciale structuren uit waarmee ze zich aan het oppervlak hechten. Wanneer er voldoende voedingsstoffen zijn en de andere groeicondities zijn ook gunstig, dan zullen de bacteriën zich gaan vermenigvuldigen. Er ontstaat een slijmlaagje op het oppervlak: de biofilm [Van der Kooij, 1997].

In deze biofilm die wordt gevormd door bacteriën en hun uitscheidingsproducten (slijm) kunnen zich anorganische stoffen als ijzer en mangaan afzetten. Vaak zijn er ook protozoa in de biofilm aanwezig die de biofilm afgrazen.

Bacteriën kunnen op verschillende wijze ook weer uit de biofilm verdwijnen: begrazing door protozoa en slijtage (afslag) door het langsstromende water.

Sterke biofilmvorming in drinkwaterleidingen gaat gepaard met een verslechtering van de kwaliteit van het drinkwater (verhoogde kolonietallen, groei van aeromonas-bacteriën en een toename van het aantal dierlijke organismen, waarvan sommige met het blote oog zichtbaar zijn). Biofilmvorming is ook in technisch opzicht ongewenst (groei van ijzerbacteriën, aantasting van leidingmaterialen en verkorting standtijd van watermeters door afzettingen) [Van der Kooij, 1997].

Legionella-bacteriën kunnen zich in biofilms in warmtapwatersystemen vermeerderen doordat de condities gunstig zijn (aanwezigheid ijzerzouten, temperatuur in het groeitraject en aanwezigheid protozoa). Ook kunnen bepaalde materialen de groei van legionella versterken.

#### 2.4.2 Bestrijding biofilmvorming

Kwaliteitsproblemen in het leidingnet tracht men vaak te bestrijden door het spuien van leidingen. Het effect van deze reinigingsmethode is gering en bovendien van korte duur. Tevens is het spuien van leidingen een arbeidsintensieve methode die veel overlast veroorzaakt bij de gebruikers van het leidingnet [Van der Kooij, 1997].

Een andere methode om biofilmvorming te bestrijden is het doseren van een desinfectiemiddel. Een desinfectiemiddel kan de biofilmvorming vertragen, maar de bacteriën in de biofilm zijn moeilijk bereikbaar voor desinfectiemiddelen. Een nadeel van deze methode is dat de aanwezigheid van een desinfectiemiddel in drinkwater leidt tot geur- en smaakbezwaren en tot de vorming van ongewenste nevenproducten. Daarom wordt in Nederland getracht nagroei te beperken door distributie van drinkwater dat zo min mogelijk voedingsstoffen voor bacteriën (micro-organismen) bevat. Biologisch stabiel drinkwater heeft een zodanig lage concentratie aan afbreekbare verbindingen dat biofilmvorming en vermeerdering van onder andere legionella-bacteriën sterk wordt beperkt [Van der Kooij, 1997].

### 2.5 Detectie van legionella-bacteriën

Bij NEN 6265 Bacteriologisch onderzoek van water “Onderzoek naar de aanwezigheid en het aantal kolonievormende eenheden (KVE) van legionella-bacteriën”, wordt de kweekmethode gebruikt voor het aantonen van legionella. Bij deze methode wordt een hoeveelheid water over een 0,22 µm filter geleid. Indien hoge concentraties legionella-bacteriën verwacht worden, kan het monster ook direct uitgespateld worden. Het concentraat of het ongefilterde monster wordt 5-7 dagen geïncubeerd bij 37°C op een vaste, selectieve voedingsbodem met zodanige eigenschappen dat legionella-bacteriën karakteristieke kolonies vormen. Ter bevestiging wordt nader onderzoek gedaan naar het onvermogen van deze kolonies te kunnen groeien op een medium zonder cysteine. Een voorafgaande behandeling van een deel van het geconcentreerde monster kan storende bijgroei voorkomen. De voorbehandeling kan bestaan uit een heet waterbad van 50°C of een behandeling met zoutzuur om “concurrerende” cellen te inactiveren. De karakteristieke kolonies worden m.b.v. een microscoop geteld [NEN 6265, NPR 6266].

Nadeel van deze methode is dat door amoeben afgescheiden blaasjes vele honderden bacteriën kunnen bevatten. Via de kweekmethode wordt een blaasje slechts als één kolonievormende eenheid geteld. Een ander nadeel van deze methode is dat andere

concurrerende bacteriën de uitslagen van de testen kunnen beïnvloeden. Dit komt door het afscheiden van toxische stoffen door onder meer pseudomonas-bacteriën en overgroei door concurrerende bacteriën op de voedingsbodem. Ook kunnen legionella-bacteriën in stadia voorkomen waarbij ze zich nog kunnen delen en infectieus zijn maar niet kweekbaar zijn op voedingsbodems. Een negatieve uitslag op deze test hoeft nog niet te betekenen dat legionella inderdaad niet aanwezig is [Berbee, 1999].

Andere technieken waarmee legionella kan worden aangetoond zijn: FISH (Fluorescent In Situ Hybridisation), DFA-methode (Direct Fluorescent Antibody) en PCR-methode (Polymerase Chain Reaction).

## 2.6 Risicofactoren voor vermeerdering van legionella-bacteriën in leidingwaterinstallaties

Legionella-bacteriën zijn aangetoond in tal van watersystemen, waaronder drinkwaterinstallaties, warmtapwatersystemen, koeltorens, luchtbevochtigers, whirlpools en rwzi's (rioolwater-zuiveringsinstallaties). Ondanks dat de aantallen in drinkwater dat aan de hoofdkraan geleverd wordt, vrijwel altijd beneden de detectiegrens liggen (< 50 kolonievormende eenheden per liter (kve/l)), wordt toch aangenomen dat drinkwater een belangrijke besmettingsbron is voor binneninstallaties [VROM, 2000b].

De belangrijkste risicofactoren die vermeerdering van legionella-bacteriën in waterinstallaties bevorderen zijn [VROM, 2000a, VROM, 2000b]:

- Een watertemperatuur tussen 25°C en 45°C. De optimale temperatuur voor vermeerdering ligt tussen 30°C en 40°C.
- Een lange verblijftijd van het water in de installatie. In een uitgestrekte installatie waarin het water relatief lang verblijft, kan bij temperaturen in het groeitraject een sterkere toename van de aantallen legionella-bacteriën in het water optreden doordat eventueel aanwezige legionella-bacteriën bij een lange verblijftijd door kunnen groeien tot hogere concentraties.
- Stilstand (stagnatie) van het water. Periodieke stilstand (dagen tot weken) van het water in (delen van) de installatie bevordert bij temperaturen in het groeitraject de vermeerdering van legionella-bacteriën. Stilstaand water vergroot het risico op het ontstaan van een biofilm, die als voedingsbron en bescherming van legionella-bacteriën fungeert.
- Vorming van biofilm en sediment. Zowel het aangevoerde water als de installatie kunnen voldoende voedingsstoffen bevatten voor de vorming van biofilm en de groei van legionella-bacteriën. Grote hoeveelheden sediment (bezinksel) vormen een voedingsbodem voor langdurige ontwikkeling van biofilm en legionella-bacteriën in hoge concentraties. Legionella-concentraties in sediment en biofilms zijn hoger dan in water. De biofilmvormende eigenschappen van watertypen en ook van materialen lopen sterk uiteen. Inmiddels is duidelijk geworden dat er een verband bestaat tussen de BVP-waarden (biofilmvormingspotentie) van materiaal en het vermogen van dergelijke materialen om de groei van legionella-bacteriën te bevorderen.

Risicobeperkende factoren zijn [VROM, 2000a, VROM, 2000b]:

- Watertemperaturen onder de 20°C; hierbij treedt geen groei op;
- Watertemperaturen boven de 50°C; hierboven treedt langzame afsterving op;
- Watertemperaturen boven 60°C; hierboven treedt snelle afsterving op;
- Doorstroming; doorstroming is echter onvoldoende om eenmaal gevormde biofilm te verwijderen;
- Korte verblijftijd; een korte verblijftijd beperkt de groei van legionella-bacteriën.

## 2.7 Bestrijding van legionella-bacteriën in leidingwaterinstallaties

### 2.7.1 Inleiding

In het algemeen blijkt legionella erg lastig te bestrijden. Voor het bestrijden van de bacterie is het belangrijk om een onderscheid te maken in de verschillende vormen waarin de bacterie kan voorkomen.

De vormen waarin de legionella-bacterie kan voorkomen zijn:

- “vrij” in het water;
- aanwezig in protozoa die zweven in het water;
- in afgezette protozoa- en slijmlagen in waterinstallaties/leidingen;
- in blaasjes die zijn uitgestoten door amoeben;
- aanwezig in cysten van amoeben (twijfelachtig is of daar wel bacteriën in voorkomen).

Legionella aanwezig in protozoa, zwevend of afgezet op wanden van waterinstallaties, zijn veel moeilijker te bestrijden dan bacteriën die “vrij” in het water aanwezig zijn [Berbee, 1999]. Bovendien zijn de legionella-concentraties in sediment en biofilm hoger dan in water [VROM, 2000b].

Preventie van de veteranenziekte vereist een effectieve bestrijding van legionella-bacteriën in leidingwatersystemen. Daarbij kan onderscheid gemaakt worden tussen maatregelen waarmee vermeerdering wordt verhinderd en maatregelen waarmee de aanwezige bacteriën (micro-organismen) worden verwijderd of gedood. Verhinderen van vermeerdering houdt in het elimineren van factoren die vermeerdering bevorderen [VROM, 2000b].

Maatregelen om de groei van legionella in waterinstallaties tegen te gaan [VROM, 2000b]:

- Verhinderen van de vorming van biofilms en sediment;
- Verhinderen van stagnatie;
- Verhinderen van opwarming van delen van koudwaterinstallaties;
- Handhaven van een temperatuur van het warme tapwater op minimaal 60°C.

Bovenstaande maatregelen liggen voornamelijk in de ontwerpsfeer van de installatie.

### 2.7.2 Thermische desinfectie

In warmwatersystemen is handhaving van de watertemperatuur op minimaal 60°C tot de tappunten meestal een effectieve, eenvoudig toepasbare en controleerbare bestrijdingsmaatregel en als zodanig aanbevolen door de Gezondheidsraad in 1986. Boven 50°C treedt afdoding (afsterving) van legionella op en een watertemperatuur van 60°C veroorzaakt binnen enkele minuten een reductie van 90%. In situaties waarin handhaving van een temperatuur van minimaal 60°C niet steeds mogelijk is, is periodieke doorstroming met water met een hoge temperatuur (>60°C) een alternatieve beheersmaatregel (thermische desinfectie). Het doel van deze maatregel is om legionella-bacteriën in de biofilm en in het sediment te doden [VROM, 2000b].

### 2.7.3 Alternatieve bestrijdingsmethoden

In de technisch wetenschappelijk literatuur worden voor het inactiveren/afdoden van legionella-bacteriën alternatieve werkwijzen beschreven, zoals gebruik van desinfecterende chemicaliën (chloor, chlooramine, ozon, waterstofperoxide, zilver etc), UV-straling en koper-zilver-ionisatie. Deze middelen zijn met name effectief tegen legionella-bacteriën aanwezig in het water. Toepassen van deze werkwijzen heeft de volgende nadelen: een voortdurende controle van de apparatuur, een beperkt effect door geen (stabiel) restgehalte of neveneffecten op de waterkwaliteit, waardoor ze niet algemeen toepasbaar zijn [VROM, 2000b].

In waterinstallaties kunnen ook andere ongewenste micro-organismen zich vermeerderen. Hiertoe behoren met name mycobacterium-soorten, pseudomonas-soorten en bepaalde typen protozoa en amoeben (acanthamoeba, naegleria). Het is aannemelijk dat maatregelen ter bestrijding van legionella ook effectief zijn tegen deze en andere micro-organismen [VROM, 2000b]. Dit geldt echter niet voor koper-zilver ionisatie. Deze werkwijze is alleen effectief tegen legionella maar niet tegen amoeben en niet-*Legionellaceae*-bacteriën [States, 1998].

## 2.8 Tijdelijke Regeling legionella-preventie in leidingwater

Sinds 15 oktober 2000 is de Tijdelijke Regeling van kracht. In deze regeling worden eisen gesteld aan de kwaliteit van het leidingwatersysteem om zo de gezondheidsrisico's als gevolg van de ontwikkeling van legionella te beperken. De verantwoordelijkheid voor het beheersen van de besmettingskans ligt bij de eigenaar van de waterinstallatie. In de praktijk komt het erop neer dat exploitantanten en eigenaren van leidingwatersystemen er zorg voor dienen te dragen dat leidingwater, dat op zodanige wijze wordt gebruikt of ter beschikking gesteld wordt dat daarbij relevante hoeveelheden inadembare aërosolen vrijkomen, ten hoogste 50 kve/l legionella mag bevatten.

Vòòr 15 oktober 2001 dienden exploitanten van warmwatervoorzieningen, afzonderlijke drinkwatervoorzieningen en huishoudwatervoorzieningen en eigenaren van een collectieve leidingnetten een risico-analyse uitgevoerd te hebben, en op basis van deze risico-analyse, een beheersplan m.b.t. de inrichting en beheer van het leidingwatersysteem opgesteld te hebben.

Alleen in de volgende gevallen hoeft geen beheersplan te worden opgesteld:

- Indien geen relevante hoeveelheden inadembare aërosolen (RHIA) vrijkomen bij gebruik van het water;
- Indien uit de risico-analyse blijkt dat er geen periodiek terugkerende maatregelen genomen hoeven te worden om het risico op overschrijding van de gestelde legionella-norm te beheersen.

De risico-analyse dient elke drie jaar en bij aanpassingen van de installatie herhaald te worden. Bij het maken van een risico-analyse wordt de gehele installatie getoetst aan de risicofactoren voor vermeerdering van legionella genoemd in paragraaf 2.6. Hierbij is informatie over de temperatuur van het water van doorslaggevende betekenis.

Indien uit de risico-analyse blijkt dat er sprake is van een kans op overschrijding van 50 kve/l legionella dan zijn maatregelen nodig. Uit de risico-analyse volgt een lijst van kritische componenten en suggesties voor verbetering. Omdat het niet mogelijk is het risico van legionella-vermeerdering te kwantificeren is het uitgangspunt dat elke risicofactor door aanpassing van de installatie geëlimineerd wordt of door beheersmaatregelen wordt gecompenseerd. Onder beheersmaatregelen worden maatregelen verstaan die erop gericht zijn de gevolgen van potentiële risicofactoren te neutraliseren. Hieronder vallen preventieve maatregelen, regelmatige controle van de installatie en het tapwater en correctieve maatregelen indien dit bij controle nodig blijkt.

Het “Beheersplan legionella-preventie” bestaat uit een beschrijving van deze beheersmaatregelen, alsmede de wijze waarop deze worden vastgelegd. Het beheersplan is voor de beheerder van de installatie het kwaliteitszorgsysteem waarmee deze in staat is risico's van legionella vermeerdering te beheersen [VROM, 2000b].

De risico-analyse en het beheersplan moeten op verzoek worden voorgelegd aan de toezichthouder (VROM Inspectie voormalige Inspectie Milieuhygiëne (IMH)). Wanneer legionella daadwerkelijk wordt aangetroffen in het leidingwatersysteem moet de exploitant of eigenaar van de installatie dit melden aan de toezichthouder. Verder moet de exploitant van een warmwatervoorziening in een dergelijk geval de maatregelen nemen die met het oog op deze omstandigheden in het beheersplan zijn opgenomen of, voor zover daaromtrent in het beheersplan geen maatregelen zijn opgenomen, de maatregelen die in deze omstandigheden redelijkerwijs van hem kunnen worden geveerd, tenzij de toezichthouder anders voorschrijft. De exploitant van een afzonderlijke drinkwatervoorziening of huishoudwatervoorziening of de eigenaar van een collectief leidingnet moet die maatregelen nemen die de toezichthouder voorschrijft.

## 2.9 Samenvatting eigenschappen van de legionella-bacterie

Legionella is een waterbacterie die algemeen voorkomt in waterige milieus.

Besmetting van mensen vindt meestal plaats door inademing van met legionella-besmette aërosolen (1 – 5 µm). De bacterie kan echter ook in de longen terechtkomen na verslikken bij het drinken van besmet water.

*Legionella pneumophila* is de belangrijkste veroorzaker van legionellose. Er zijn twee vormen van legionellose: legionella-pneumonie een ernstige vorm van longontsteking en Pontiac fever, een minder ernstige griepachtige aandoening.

Mensen die tot de risicogroepen behoren hebben een grotere infectiekans en sterftkans dan gezonde mensen.

Legionella-bacteriën vermenigvuldigen zich met name in slijm laagjes (biofilms) die zich vormen op oppervlakten in contact met water. Tevens treedt vermeerdering op in sediment, in aanwezigheid van algen en bij een temperatuur tussen de 20°C en 45°C. Aangenomen wordt dat legionella zich in het watermilieu uitsluitend in protozoa (amoeben) vermeerdert. De protozoa kunnen blaasjes afscheiden die in theorie elk enkele honderden legionella-bacteriën kunnen bevatten. De diameter van de blaasjes komt overeen met de diameter van aërosolen die kunnen worden ingeademd (1-5 µm).

Legionella-bacteriën worden meestal aangetoond middels kweek. Hier zijn echter wel een aantal nadelen aan verbonden: overgroei door concurrerende bacteriën, een amoëbe wordt slecht als één kolonievormende eenheid geteld terwijl een amoëbe vele honderden bacteriën kan bevatten en legionella-bacteriën kunnen in stadia voorkomen waarin zij wel infectieus zijn en zich kunnen vermeerdert maar niet kweekbaar zijn.



## 3 Risicomanagement in de drinkwaterpraktijk

### 3.1 Achtergrond risicomanagement: microbiologische veiligheid

De klassieke (microbiologische) kwaliteitsbewaking van het Nederlandse drinkwater is gebaseerd op maximumconcentraties voor verschillende parameters in het eindproduct. Er worden eisen gesteld aan indicatorbacteriën voor fecale verontreiniging, welke indirect gerelateerd zijn aan het gezondheidsrisico en waarbij men er bovendien van uitgaat dat pathogene micro-organismen van fecale oorsprong zijn. Dit houdt in dat drinkwater geschikt is voor consumptie indien er in een bepaald volume geen indicatorbacteriën worden aangetroffen bij onderzoek

De laatste jaren vindt er echter een verschuiving plaats in de beoordeling van microbiologische veiligheid van drinkwater. De microbiologische veiligheid van drinkwater wordt in toenemende mate beoordeeld in termen van het risico voor de volksgezondheid. Drinkwater wordt als veilig beschouwd, indien het risico verwaarloosbaar is. Een voorwaarde hiervoor is dat de concentratie ziekteverwekkers zeer laag is. Bovenstaande benadering is ook opgenomen in het gewijzigde Waterleidingbesluit dat begin 2001 van kracht werd. De eigenaar van een waterleidingbedrijf dat gebruik maakt van oppervlaktewater dient een kwantitatieve risico-analyse uit te voeren waarin de bron en de gehele zuivering worden beoordeeld.

Deze verschuiving heeft plaatsgevonden omdat ontwikkelingen in de afgelopen 25 jaar hebben laten zien dat de eisen voor indicatorbacteriën voor fecale verontreiniging niet afdoende zijn voor veilig drink- of zwemwater [Medema, 1994].

Een aantal van deze ontwikkelingen zijn [Medema, 1994]:

1. In de Verenigde Staten en Groot-Brittannië zijn een aanzienlijk aantal uitbraken van “waterborne” darminfecties veroorzaakt door drinkwater dat aan de bacteriologische eisen voldeed. Deze uitbraken werden veroorzaakt door virussen (norwalk-, adeno-, rotavirus) en door de parasitaire protozoa *Giardia lamblia* en *Cryptosporidium parvum*. Deze micro-organismen zijn resistent tegen chloor.
2. In een epidemiologisch onderzoek in Canada bleek drinkwater, bereid uit oppervlaktewater, verantwoordelijk te zijn voor éénderde van alle gevallen van darminfecties in de bevolking, ondanks dat ook dit drinkwater aan alle microbiologische eisen voldeed.
3. Bij het gebruik van chemische desinfectiemiddelen als barrière tegen pathogene micro-organismen kunnen bijproducten worden gevormd zoals bromaat en gehalogeneerde koolwaterstoffen die een gezondheidsrisico met zich meebrengen.
4. De problematiek rond de opportunistische pathogene micro-organismen die zich in het drinkwaterdistributienet kunnen vermenigvuldigen (legionella, aeromonas, mycobacterium) heeft laten zien dat de huidige normstelling, die gericht is op bescherming tegen externe verontreinigingen, de gezondheidsrisico's die aan deze organismen zijn verbonden onvoldoende kunnen beheersen.

Een belangrijke tekortkoming van de klassieke microbiologische kwaliteitsbewaking is dat - naast het wekken van schijnveiligheid eindproductcontrole altijd te laat is. Falen van de zuivering kan pas na enkele uren tot enkele dagen worden vastgesteld door het aantonen van indicatorbacteriën in het eindproduct. Het kweken van bacteriën op een voedingsbodem duurt immers enige tijd, afhankelijk van het soort bacteriën. Omdat het falen van de zuivering enkele uren tot enkele dagen onopgemerkt kan blijven vindt er een verschuiving plaats in de

kwaliteitsbewaking van eindproductcontrole naar procesbeheersing. Bij procesbeheersing worden kritische procesparameters gemeten waardoor een foutieve werking van een zuiveringsproces direct wordt opgemerkt. Wanneer de controle aangeeft dat een parameter niet aan de grenswaarden voldoet, worden meteen corrigerende maatregelen genomen om de foutieve werking op te heffen.

Tegenwoordig kunnen veel pathogene micro-organismen direct worden aangetoond, waardoor meteen naar ziekteverwekkers gezocht kan worden in plaats van naar indicatororganismen. Aan het gebruik van indicatororganismen kleeft het bezwaar van het ontstaan van schijnveiligheid. Immers, de concentratie indicatororganismen is slechts een indicatie voor het aantal aanwezige pathogene organismen. Het gebruik van indicatorbacteriën voor fecale verontreiniging is wijdverbreid ingevoerd omdat ze makkelijk detecteerbaar zijn en in relatief grote aantallen aanwezig zijn, waardoor een snelle kwantitatieve analyse mogelijk is.

In de Verenigde Staten is het US Environmental Protection Agency, naar aanleiding van bovenstaande wetenschappelijke ontwikkelingen, de afgelopen 10 à 15 jaar bezig geweest met het modelleren van gezondheidsrisico's van pathogene micro-organismen die via water verspreid kunnen worden. Op basis van humane dosis-effect relaties kan, wanneer de blootstelling bekend is, het infectierisico berekend worden. Wanneer het maximaal acceptabele gezondheidsrisico bekend is, kan de bijbehorende maximaal toelaatbare concentratie berekend worden [Teunis, 1994].

## **3.2 Microbiologische risico-analyse van pathogene micro-organismen die via water verspreid worden**

### **3.2.1 Inleiding**

In Nederland is door het RIVM en het KIWA hoofdzakelijk gekeken naar pathogenen die via consumptie van drinkwater het lichaam binnenkomen, zoals bijvoorbeeld cryptosporidium en giardia. De kwantitatieve risico-analyse van pathogene micro-organismen is analoog aan de beoordeling van toxische stoffen, waardoor de microbiologische gezondheidsrisico's geplaatst kunnen worden in de risicofilosofie van VROM [Medema, 1994]. Kwantificering van het risico maakt het risico afweegbaar tegen het risico van andere blootstellingsroutes en tegen andere gezondheidsrisico's, bijvoorbeeld veroorzaakt door chemische desinfectiebijproducten (DBP) [Medema, 1994]. Inmiddels is duidelijk dat micro-organismen in drinkwater een directere bedreiging vormen voor de volksgezondheid dan de nevenproducten van desinfectie [TU Delft, 2000].

Wanneer uit metingen of uit schattingen het aantal micro-organismen in drinkwater en de gemiddelde consumptie bekend is, kan met dosis-respons relaties berekend worden hoeveel mensen er jaarlijks geïnfecteerd (ziek) worden via consumptie van drinkwater. Deze berekeningen kennen een vrij grote onzekerheid als gevolg van de betrouwbaarheidsmarges (spreiding) van zowel de blootstellingsberekening (gemiddelde consumptie) als van de dosis-respons relaties [Medema, 1994].

### **3.2.2 Microbiologische risico-analyse procedure**

Voor pathogene micro-organismen in water wordt de kwantitatieve risico-analyse gecombineerd met de uit de levensmiddelen- en farmaceutische industrie afkomstige Hazard Analysis Critical Control Points (HACCP) systematiek [Medema, 1994]. De parallel tussen de voedingsmiddelenindustrie en de waterleidingbedrijven is immers snel gelegd, vooral op het vlak van de beheersing van veiligheid en hygiëne van het product [Bakker, 1997].

HACCP is een systematiek waarmee potentiële risico's in het productieproces worden bepaald en preventieve maatregelen voor de beheersing van deze kritische punten worden vastgesteld. Binnen de voedingsmiddelenindustrie wordt deze preventieve systematiek gebruikt voor de bewaking van voedselveiligheid en hygiëne. Voedingsmiddelen-bedrijven zijn hier wettelijk toe verplicht.

Naast de voordelen van verbeterde voedselveiligheid, een verantwoord en efficiënt gebruik van productiemiddelen en een snellere en doeltreffender reactie op calamiteiten, wordt door toepassing van de HACCP-systematiek het toezicht voor controlerende instanties verbeterd [Bakker, 1997]. Het Modelbeheersplan uit de Tijdelijke Regeling volgt in grote lijnen de HACCP-systematiek. Door de grondige en systematische beoordeling en eliminatie van risicofactoren voor vermeerdering van legionella ontstaat een bruikbare aanpak voor de beheersing van de kans op legionella-vermeerdering [VROM, 2000b].

De HACCP-systematiek is gebaseerd op de zeven principes in tabel 3.1.

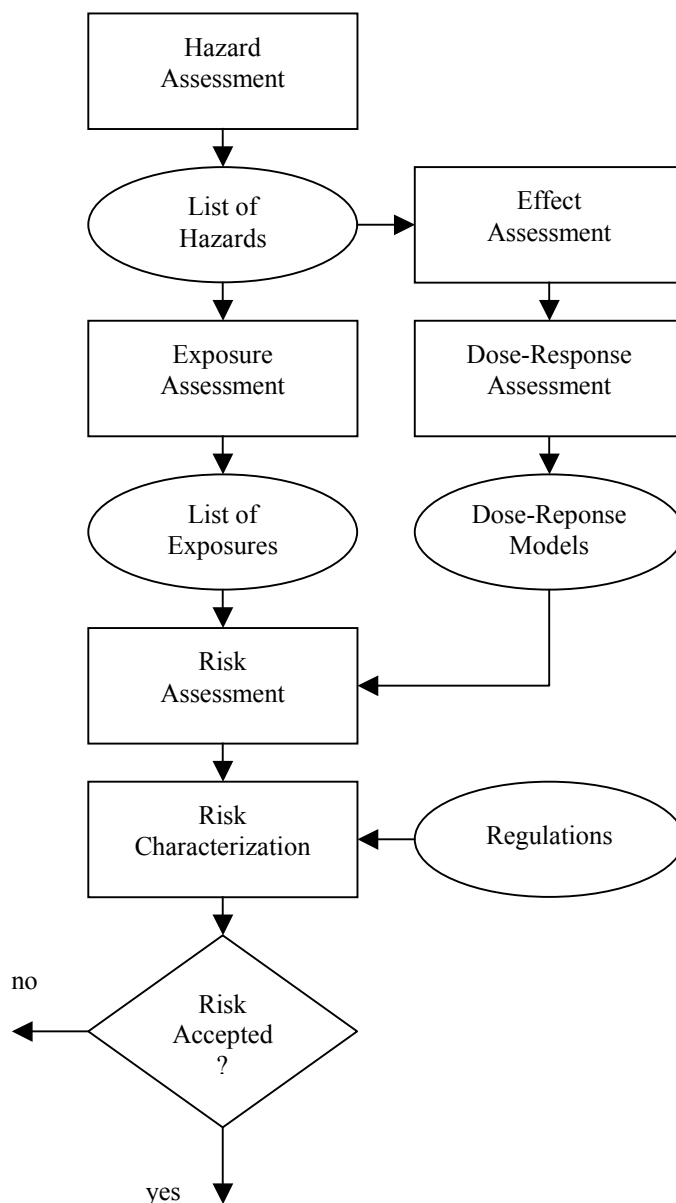
Tabel 3.1: HACCP principes [Bakker, 1997]

HACCP-SYSTEMATIEK	
Principe 1	Identificeren van potentiële gevaren in alle stadia van het productieproces tot consumptie en schatting van risico's.
Principe 2	Identificeren van kritische controlepunten (Critical Control Points (CCP's)) in de vorm van procedures en operationele stappen die beheerst kunnen worden om de potentiële gevaren te voorkomen of de kans dat ze optreden te minimaliseren.
Principe 3	Vaststellen van normen en toleranties. Bepalen van kritieke grenswaarde waaraan voldaan moet worden om te verzekeren dat de CCP onder controle is.
Principe 4	Metten van kritische procesparameters door het opzetten van een meetsysteem met schematische controles of observaties om de CCP te beheersen.
Principe 5	Vaststellen corrigerende maatregelen die genomen moeten worden wanneer de controle aangeeft dat een bepaalde CCP niet beheerst wordt.
Principe 6	Verificatie (controle) van het procesbeheerssysteem ter bevestiging van de effectieve werking van het HACCP-systeem.
Principe 7	Vaststellen van een registratie- en documentatiebeheerssysteem voor alle procedures en registraties voortkomend uit de toepassing van de bovenstaande zes principes.

Hoewel HACCP primair bedoeld is voor de beheersing van voedselveiligheid en hygiëne, kan het ook toegepast worden voor de beheersing van andere kwaliteitsaspecten zoals gezondheidskundige, bedrijfstechnische, organoleptische<sup>3</sup>/esthetische en ethische aspecten [Bakker, 1997].

Om het risico zorgvuldig te kunnen vaststellen is de HACCP-systematiek vertaald in een stapsgewijze risico-analyse procedure die in figuur 3.1 wordt weergegeven

<sup>3</sup> Door middel van zintuigen waar te nemen



Figuur 3.1: Risico-analyse procedure [Teunis, 1994]

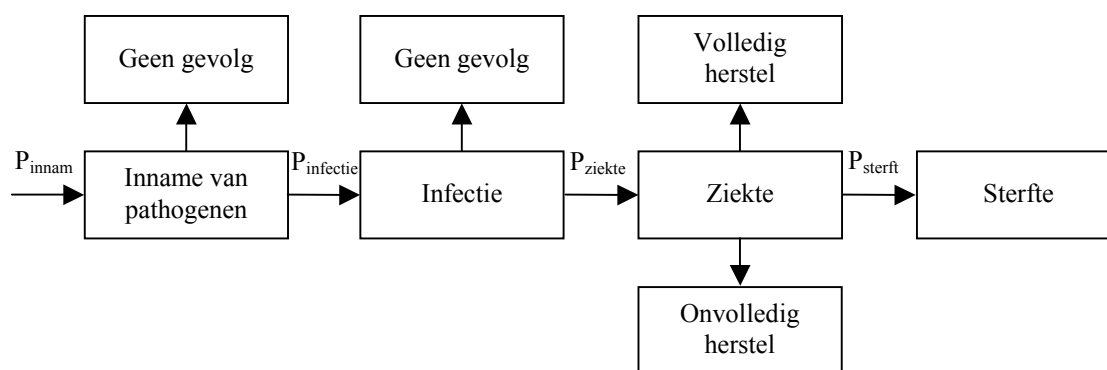
Dit onderzoek richt zich op de berekening van de gezondheidsrisico's bij blootstelling aan legionella, zodat niet wordt ingegaan op beheersing van processen. De laatste stappen van de HACCP-systematiek zijn dan ook niet in bovenstaande figuur opgenomen.

Een kwantitatieve risico-analyse van pathogene micro-organismen begint altijd met een overzicht/inventarisatie van micro-organismen welke een potentieel gezondheidsrisico opleveren. Deze potentiële gevaren moeten dusdanig geïdentificeerd worden dat onderzoek naar het voorkomen, de blootstellingsroute en gezondheidseffecten mogelijk wordt. Belangrijke karakteristieken zijn de mate van blootstelling (concentratie van het micro-organisme, blootstellingsduur en blootstellingsfrequentie) eigenschappen van het micro-organisme, omvang van de blootgestelde populatie en aard van de schadelijke effecten (infectie, ziekte, restverschijnselen, sterfte). Restverschijnselen treden op na onvolledig herstel. Een restverschijnsel van legionella-pneumonie is bijvoorbeeld blijvende invaliditeit. Bij sommigen ziekten (bijvoorbeeld polio), zijn de restverschijnselen van veel grotere omvang dan de omvang van de sterfte.

Wanneer een lijst met mogelijk nadelige gevolgen voor ieder micro-organisme is opgesteld, moet de waarschijnlijkheid van voorkomen van het pathogeen worden vastgesteld. De standaard procedure bestaat uit het vaststellen van een dosis-respons relatie en het gebruik van een mathematisch model om te extrapoleren naar de lage doses zoals die onder normale omstandigheden voorkomen in drinkwater. In geval er sprake is van microbiologische gezondheidsrisico's, is de causale keten van blootstelling aan een pathogeen micro-organisme met als eindresultaat ziekte, restverschijnselen of sterfte, meestal onbekend, in ieder geval niet bekend genoeg om betrouwbare kwantitatieve modellering toe te staan. Daarom bestaat de eerste stap uit het maken van een kwantitatieve schatting van de kans op infectie, het eerste stadium van de keten van mogelijke gebeurtenissen.

In figuur 3.2 wordt de gebeurtenissenketen weergegeven wanneer een individu wordt blootgesteld aan verontreinigd drinkwater.

Puntschattingen van de kans van meer gecompliceerde eindeffecten (ziekte, restverschijnselen, sterfte) zullen meestal van epidemiologische bewijzen afkomstig zijn, omdat experimentele data nauwelijks beschikbaar zijn. Zodra de risico's berekend zijn kan worden nagegaan of de risico's acceptabel zijn [Teunis, 1994].



Figuur 3.2: Gebeurtenissenketen bij blootstelling aan gecontamineerd drinkwater.

Bij een bepaalde gemiddelde concentratie pathogene micro-organismen in het geconsumeerde water bestaat er een kans  $P_{\text{inname}}(j)$  om een bepaald aantal  $j$  micro-organismen door te slikken. De ingeslikte micro-organismen kunnen infectie veroorzaken met een kans  $P_{\text{infectie}}$ . Eenmaal geïnfecteerd, kan een persoon ziekteverschijnselen ontwikkelen met een kans  $P_{\text{ziekte}}$ . Uiteindelijk kan een ziek persoon overlijden met een kans  $P_{\text{sterfte}}$  [Teunis, 1994]. Een ziek persoon kan i.p.v. overlijden ook volledig herstellen of herstellen met restverschijnselen (onvolledig herstel), bijvoorbeeld invaliditeit.

### 3.2.3 Mathematische modellen

De aantallen pathogene micro-organismen in drinkwater zijn vele ordes van grootte lager dan de aantallen die gebruikt zijn in de dosis-respons-experimenten. Om de resultaten uit de dosis-respons-experimenten te kunnen gebruiken voor het voorspellen van de infectiekans bij deze zeer lage aantallen pathogenen in drinkwater, moet men dus extrapoleren. Hiervoor kan een mathematisch model gebruikt worden, welk wordt opgesteld door een aantal zeer algemene aannames te doen over het infectieproces, en deze aannames te vertalen in een mathematische functie. Een mathematisch model wordt alleen geaccepteerd voor risicoschatting indien het model goed "past" op de experimentele gegevens.

Een eigenschap van de gebruikte mathematische modellen is de afwezigheid van een drempelwaarde. Dit houdt in dat bij afname van de dosis er ook een gestage afname is van de

kans op infectie, maar dat hoe klein de gemiddelde dosis ook is, er is altijd een eindige kans op infectie. De mogelijkheid dat slechts één enkel micro-organisme een infectie veroorzaakt bij tenminste een deel van de blootgestelde populatie kan niet worden uitgesloten op basis van experimentele gegevens [Teunis, 1994].

### 3.2.4 Maximaal acceptabel gezondheidsrisico

Wanneer het maximaal acceptabel gezondheidsrisico voor een bepaald soort pathogeen micro-organisme is vastgesteld, kan met behulp van de dosis-respons relatie dit gezondheidsrisico vertaald worden naar een maximaal toelaatbare concentratie (MTC) pathogenen in drinkwater. In Nederland hanteren de overheid en de waterleiding-bedrijven de risico-benadering waarbij wordt uitgegaan van een verwaarloosbaar risico-niveau van  $10^{-4}$  voor de individuele kans op infectie per jaar. Dit leidt tot kansen op sterfte tengevolge van blootstelling aan pathogene micro-organismen die redelijk overeenstemmen met de door VROM gehanteerde normen voor gevaarlijke stoffen [Teunis, 1994].

De door VROM gehanteerde normen voor gevaarlijke stoffen worden in paragraaf 4.1.3 toegelicht.

De variatie in infectiekans voor verschillende organismen is aanzienlijk, zie tabel 3.2.

Tabel 3.2: Jaarlijkse kans op infectie en sterfte voor "waterborne" virussen op basis van een jaarlijks infectierisico van  $10^{-4}$  [Teunis, 1994]

ORGANISME	ZIEKTE		STERFTE	
	P(ziek   inf)	P(ziek) <sup>4</sup>	P(sterfte   ziek) <sup>5</sup>	P(sterfte) <sup>6</sup>
Astro/calcivirus	$10^{-1}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-11}$
Rotavirus	$10^{-1}$	$10^{-5}$	$10^{-4}$	$10^{-9}$
Poliovirus	$10^{-3}$	$10^{-7}$	$10^{-2}$	$10^{-9}$
Coxsackievirus	$10^{-1}$	$10^{-5}$	$10^{-2}$	$10^{-7}$
Echovirus	$10^{-1}$	$10^{-5}$	$10^{-2}$	$10^{-7}$
Hepatitis-A virus	$10^0$	$10^{-4}$	$10^{-3}$	$10^{-7}$

In tabel 3.2 zijn P(ziek | inf) en P(sterfte | ziek) de voorwaardelijke kansen op ziek worden wanneer geïnfecteerd, of sterfte wanneer ziek. P(ziek) en P(sterfte) zijn de onvoorwaardelijke kansen op ziekte en sterfte. [Teunis, 1994].

In tabel 3.3 worden de maximaal toelaatbare concentraties voor een aantal ziekteverwekkende micro-organismen weergegeven waarbij is uitgegaan van infectiekans van  $10^{-4}$  per persoon per jaar en een inname van 2 liter drinkwater per persoon per dag.

Tabel 3.3: Maximaal toelaatbare concentratie (MTC) voor verschillende micro-organismen [TU Delft, 2000]

MICRO-ORGANISME	MAXIMAAL TOELAATBARE CONCENTRATIE (MTC) [L <sup>-1</sup> ]	MAXIMAAL TOELAATBARE CONCENTRATIE (MTC) [M <sup>-3</sup> ]
Virussen	$< 2,2 \cdot 10^{-7}$	$< 1/4500$
Giardia	$< 7 \cdot 10^{-6}$	$< 1/150$
Cryptosporidium	$< 3 \cdot 10^{-5}$	$< 1/30$

<sup>4</sup> Deze kans wordt ook wel de morbiditeit genoemd.

<sup>5</sup> Deze kans wordt ook wel de letaliteit genoemd.

<sup>6</sup> Deze kans wordt ook wel de mortaliteit genoemd.

Voor vele pathogene micro-organismen is de kans op infectie per ingenomen organisme dusdanig groot, dat de daaruit geschatte maximumconcentraties ver beneden de detectiegrens liggen. Om een enigszins betrouwbare schatting van de toelaatbare concentratie van bijvoorbeeld giardia ( $7 \times 10^{-6}$  per liter) te maken zouden 500 monsters van ieder 2000 liter nodig zijn. Hieruit blijkt dat beoordeling van de microbiologische betrouwbaarheid van drinkwater niet mogelijk is op basis van onderzoek naar de aan- of afwezigheid van micro-organismen. Hierdoor zal een bewakingsprogramma voor cryptosporidium moeten worden uitgevoerd op basis van het ruwe, ongezuiverde water. De concentraties cryptosporidium in het drinkwater worden vervolgens bepaald door de concentraties in het ruwe, ongezuiverde water en de (geschatte) efficiëntie (mate van verwijdering) per zuiveringsstap uit de zuiveringstrein. Om de schatting van de efficiëntie betrouwbaar te kunnen uitvoeren moeten voor elke zuiveringsstap in de zuiveringstrein eveneens kwantitatieve modellen opgesteld worden [Teunis, 1994].

### 3.3 Vergelijking van ongelijksoortige risico's

Bij de afweging van ongelijksoortige gezondheidsrisico's is men genoodzaakt een algemeen geldige maat voor de gevolgen van pathogene organismen in het milieu te gebruiken.

Voor deze maat bestaan een aantal alternatieven [Teunis, 1994]:

- Te verwachten aantal sterfgevallen. Dit is een zeer globale maat, waarbij geen rekening wordt gehouden met verschillen in levensverwachting van de slachtoffers. Deze maatstaf is niet erg geschikt voor de gevolgen van infectie. Infectie resulteert meestal in een aantal dagen ziekte, soms gevolgd door chronische verschijnselen of invaliditeit.
- Te verwachten aantal verloren levensjaren. Hierbij wordt wel rekening gehouden met verschillen in levensverwachting van de slachtoffers: iemand die op jonge leeftijd overlijdt verliest een hoop levensjaren, terwijl een oud iemand met een korte levensverwachting nauwelijks levensjaren verliest. Bij deze maatstaf wordt geen rekening gehouden met niet-dodelijke gezondheidsaspecten zoals overleven met restverschijnselen.
- Te verwachten aantal verloren Quality Adjusted Life Years (QALY's). De ernst van niet-dodelijke gezondheidsaspecten wordt vertaald middels een schalingsfactor. Deze maatstaf is niet geschikt om ziekte met een niet-dodelijke afloop te vergelijken met ziekte met een hoge letaliteit.
- Te verwachten aantal dagen van invaliditeit. Deze maatstaf is uitermate geschikt voor de vergelijking van ziekten met een niet-dodelijke afloop. Logischerwijs is deze maatstaf minder geschikt voor ziekte met een acute dodelijke afloop. Deze maatstaf is ook niet erg geschikt voor de vergelijking korte termijn effecten met lange termijn effecten.
- Te verwachten aantal Disability Adjusted Life Years (DALY's) [Teunis, 1999]. Ziekte kan resulteren in een reductie van levensverwachting (kwantiteit van leven), in een reductie van de kwaliteit van leven of in beide. De maatstaf is een integratie van alle gezondheidseffecten als gevolg van infectie. Het verlies aan gezonde levensjaren in een populatie, gemeten als DALY's, wordt als volgt berekend:

$$\text{DALY} = \text{LYL} + \text{YLD}$$

Waarin:

- LYL: het aantal verloren levensjaren als gevolg van vroegtijdig overlijden
- YLD: het aantal geleefde jaren met een handicap, gewogen met een factor tussen de 0 en 1 voor de ernst van de handicap

Voorbeeld: 10 jaar leven met een handicap waarbij de factor voor de ernst van de handicap 0,1 bedraagt is gelijk aan 1 verloren levensjaar.

Deze maatstaf is dus een combinatie te verwachten aantal verloren levensjaren en het te verwachten aantal dagen van invaliditeit.

- Te verwachten frictiekosten (vervangingskosten). Dit zijn de kosten voor medische behandeling, verlies aan productiviteit enz. De frictiekosten worden samengesteld uit bovenstaande alternatieven. Deze maatstaf wordt vooral gebruikt voor politieke besluitvorming. Uiteindelijk beslissen politici hoeveel belastinggeld er beschikbaar is voor de beheersing van de waterkwaliteit.

Het US Environmental Protection Agency (USEPA) maakt onderscheid tussen drie belangrijke categorieën kostenrelaties:

- Kosten-baten analyse: de kosten van beheersing worden gewogen tegen de baten van beheersing, uitgedrukt in geld.
- Risico-baten analyse: de economische baten van een vervuilende activiteit worden gewogen tegen gezondheidsrisico's en milieurisico's.
- Kosteneffectiviteitsanalyse: de goedkoopste oplossing om een gegeven doel te bereiken wordt bepaald mits er overeenstemming bestaat over de wenselijkheid van regelgeving.

Voor elk van bovenstaande benaderingen kan kwantitatieve risico-analyse de mogelijkheid bieden om de negatieve effecten in getallen uit te drukken, zodat ongelijksoortige risico's afweegbaar worden tegen elkaar.

Dit onderzoek is een kosten-baten analyse: de investeringskosten van de beheersmaatregelen worden afgewogen tegen het infectierisico (frictiekosten).

### **3.4 Samenvatting microbiologische risico-analyse**

De klassieke microbiologische kwaliteitsbewaking is gebaseerd op maximumconcentraties voor bacteriën van fecale herkomst. Door een aantal wetenschappelijke ontwikkelingen in de afgelopen 25 jaar is deze bewakingspraktijk onder druk komen te staan. Van doorslaggevende betekenis waren de epidemieën van aan drinkwater gerelateerde ziekteverwekkers op plaatsen waar het drinkwater voldeed aan de geldende microbiologische normen.

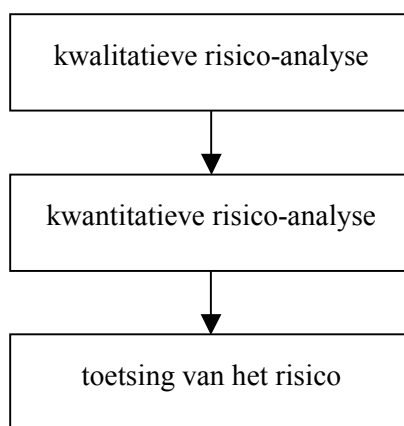
Als gevolg van het groeiende besef dat alleen normstelling gebaseerd op indicatorbacteriën voor fecale verontreiniging onvoldoende garanties biedt voor veilig drinkwater, vond er een verschuiving plaats van eindproductcontrole naar procesbewaking en werd de microbiologische risico-analyse geïntroduceerd.



## 4 Methode risico-analyse van legionella in leidingwater

Een risico-analyse is opgebouwd uit drie stappen: de kwalitatieve risico-analyse, de kwantitatieve risico-analyse en de toetsing van het risico. Dit wordt weergegeven in figuur 4.1. In dit hoofdstuk wordt de methode van de kwalitatieve risico-analyse voor blootstelling aan legionella uiteengezet. De methode is in drie delen gesplitst: in het eerste deel wordt de blootstelling bepaald, in het tweede deel de infectiekans en in het derde deel het gezondheidsrisico.

In hoofdstuk 5 wordt de ontwikkelde methode geïllustreerd aan de hand van een voorbeeldberekening welke wordt uitgevoerd voor een voorbeeldcase (kwantitatieve risico-analyse). Tevens wordt het risico getoetst aan de norm van  $10^{-4}$  voor de individuele kans op infectie per jaar.



Figuur 4.1: Onderdelen in een risico-analyse

### 4.1 Methode blootstellingsberekening

Alvorens de infectiekans en het gezondheidsrisico van legionella berekend kunnen worden zal eerst de blootstelling bepaald moeten worden.

Blootstelling is gedefinieerd als het aantal binnengekregen bacteriën per persoon via een bepaalde blootstellingsroute (transmissieroute). Blootstelling aan de legionella-bacterie geschiedt via transmissie van met legionella besmette aërosolen. In het geval van legionella is blootstelling gedefinieerd als het aantal bacteriën dat in de longen terechtkomt door inademing van met legionella-besmette aërosolen.

Blootstelling is afhankelijk van:

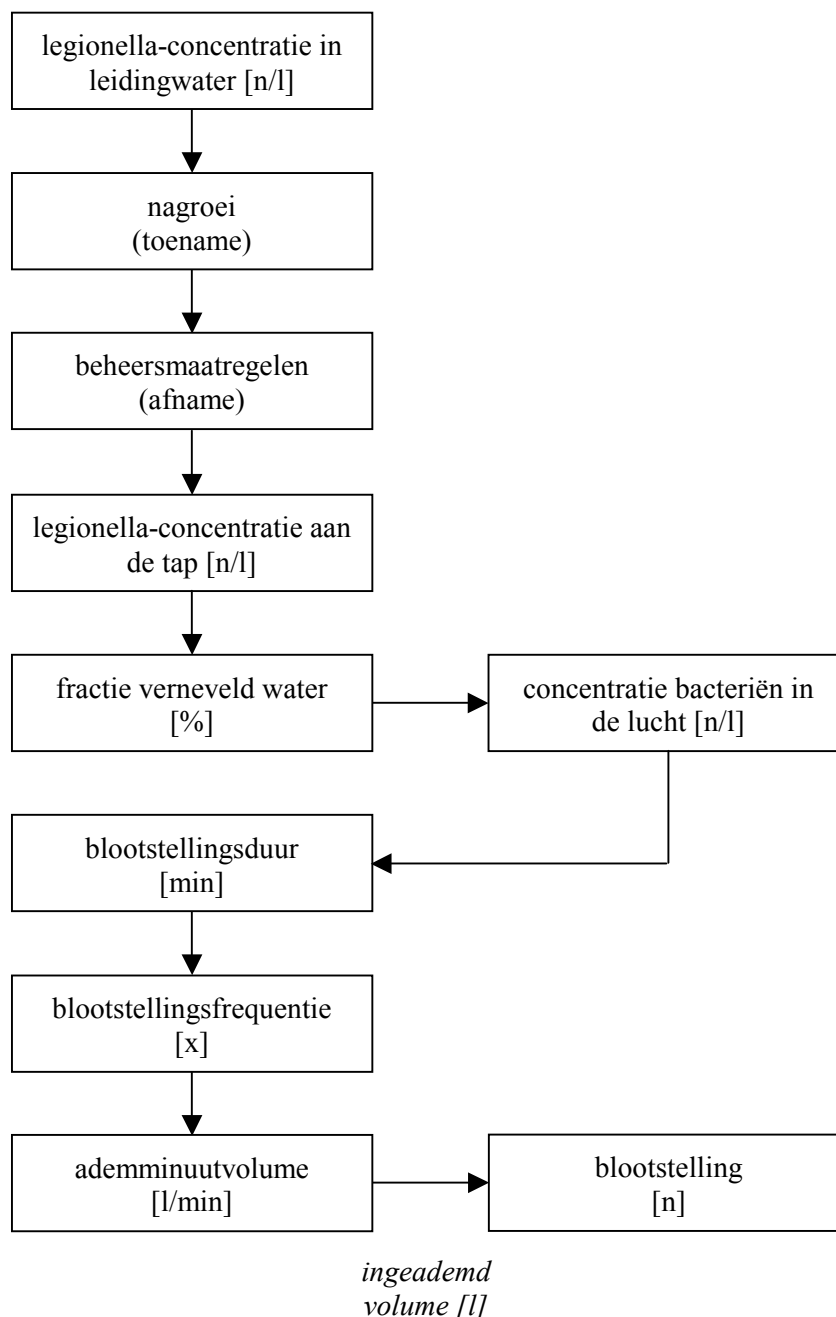
- Concentratie legionella-bacteriën aan de tap (afhankelijk van de legionella-concentratie in het leidingwater, de nagroeicondities en de getroffen beheersmaatregelen).
- Fractie van het leidingwater dat bij verschillende toepassingen verneveld wordt. Dit is van invloed op het aantal bacteriën dat in aërosolen in de lucht terechtkomt. Ook speelt de afmetingen van de aërosolen een rol (inadembaar versus niet-inadembaar).
- Hoeveelheid ingeademde lucht (door een blootgesteld persoon) bij verschillende toepassingen (afhankelijk van de blootstellingsfrequentie, de blootstellingstijd en het ademvolume).

Voor een eerste benadering van de blootstelling wordt aangenomen dat alle ingeademde bacteriën in de longen terechtkomen (worst case). In werkelijkheid zal een bepaald percentage van de hoeveelheid ingeademde bacteriën bij uitademing de longen weer verlaten. Dit percentage wordt voor mensen bij aërosolen met afmetingen van 5µm op 50% geschat.

Bij de berekening van de blootstelling wordt geen rekening gehouden met het “meerookeffect” of met afhankelijkheid. Het meerookeffect houdt in dat wanneer een persoon langs de douche loopt hij ook aërosolen inademt zonder dat hij van de douche gebruik maakt. Van afhankelijkheid is bijvoorbeeld sprake wanneer een persoon zijn handen wast na gebruik van het toilet en het toilet en het fonteintje bevinden zich in dezelfde ruimte. In principe wordt deze persoon één keer blootgesteld. Voor de eenvoud wordt de blootstelling tweemaal bepaald; voor het toilet en voor de kraan.

In figuur 4.2 zijn de verschillende stappen voor berekening van de blootstelling, uitgaande van de legionella-concentratie in het leidingwater, schematisch weergegeven. De figuur is in twee delen gesplitst, links staan de uitgangspunten, rechts de stappen die uit de uitgangspunten berekend kunnen worden.

Bij bepaling van de blootstelling wordt uitgegaan van de legionella-concentratie aan de tap omdat het voor dit afstudeeronderzoek te ver gaat om de nagroei en het effect van beheersmaatregelen te modelleren.



Figuur 4.2: Berekening van de blootstelling

Het stappenplan wordt vanaf de legionella-concentratie aan de tap in de hierna volgende subparagrafen nader toegelicht.

#### 4.1.1 Legionella-concentratie aan de tap

De legionella-concentratie aan de tap is afhankelijk van de legionella-concentratie in het leidingwater, de nagroeicondities in de leidingwaterinstallatie, de effectiviteit van de getroffen beheersmaatregelen en het aantal getroffen beheersmaatregel(en) per beheersstrategie.

In de Tijdelijke regeling wordt onderscheid gemaakt tussen periodiek terugkerende beheersmaatregelen en éénmalige installatie-aanpassingen. Eénmalige installatie-

aanpassingen volgen direct uit de knelpunten uit de risico-analyse. Hierbij valt te denken aan [Stichting ISSO, 2000]:

- Aanpassen drinkwaterringnet zonder opgelegde doorstroming, zodat goede doorstroming gewaarborgd wordt;
- Verwijderen niet doorstroomde leidingen;
- Plaatsen keerkleppen in drinkwateraansluiting van warmwatertoestellen, brandslangen, enzovoort;
- Isoleren cv- en warmtapwaterleidingen in leidingschachten ter voorkoming van de opwarming van drinkwater- en of huishoudwaterleidingen;
- Verleggen drinkwater- en of huishoudwaterleidingen ter voorkoming van ongewenste opwarming;
- Aanpassen instelwaarden warmtapwatertoestellen op 60°C of hoger;
- Verwijderen van mengsystemen of inkorten van de uittapleiding tot minder dan 5 meter;
- Controleren of de capaciteit van de warmwaterbereiding voldoende is om beheersmaatregelen, zoals periodiek spoelen, op de voorgeschreven wijze uit te kunnen voeren; zonodig capaciteit vergroten of aanpassen spoelprocedure.

Tevens kunnen installatie-aanpassingen vereist zijn om beheersmaatregelen mogelijk te maken [Stichting ISSO, 2000].

Periodiek terugkerende beheersmaatregelen ter voorkoming van legionella-groei zijn reeds genoemd in paragraaf 2.7.

In dit onderzoek wordt geen onderscheid gemaakt tussen periodiek terugkerende beheersmaatregelen en éénmalige installatie-aanpassingen. Onder beheersmaatregelen vallen zowel de éénmalige installatie-aanpassingen als de periodiek terugkerende beheersmaatregelen.

#### 4.1.2 Fractie verneveld water

De fractie van het water dat verneveld wordt is van invloed op het aantal legionella-bacteriën dat in aerosolen in de lucht terechtkomt. De vernevelde fractie verschilt per toepassing. Bij toepassingen die veel water vernevelen zal het aantal vernevelde bacteriën (aantal bacteriën dat in aerosolen in de lucht terechtkomt) hoog zijn. Een whirlpool heeft bijvoorbeeld een grotere vernevelde fractie water dan een toilet en dus zal het aantal vernevelde bacteriën ook hoger zijn. Uit een studie van Bollin [1985] blijkt dat (heetwater)kranen waarschijnlijk minder aerosolen vormen dan douches omdat legionella slechts bij 6 van de 19 onderzochte kranen werd aangetoond tegen 2 van de 4 onderzochte douches. Hierbij dient echter opgemerkt te worden dat deze aantallen te klein zijn voor statistische analyse.

Bij bepaling van de blootstelling zijn ook de afmetingen van de gevormde aerosolen van belang. Alleen aerosolen met afmetingen tussen de 1 en 5 µm zijn inadembaar, alle overige aerosolen zijn niet-inadembaar. De vernevelde waterfractie kan dus gesplitst worden in een inadembaar deel en in een niet-inadembaar deel. Alleen het inadembare deel van de vernevelde waterfractie is van belang. Het is niet-onwaarschijnlijk dat het inadembare deel van de vernevelde fractie, net als de vernevelde waterfractie, per toepassing verschilt. Zo blijkt uit het onderzoek van Bollin [1985] dat aerosolen gevormd bij de kraan gelijkelijk verdeeld zijn over inadembare deeltjes en niet-inadembare deeltjes. Dit in tegenstelling tot de douche waarbij de gevormde aerosolen voor 90% tot de inadembare deeltjes horen. Dit verschil suggereert dat bij de kraan grotere aerosolen gevormd worden dan bij de douche.

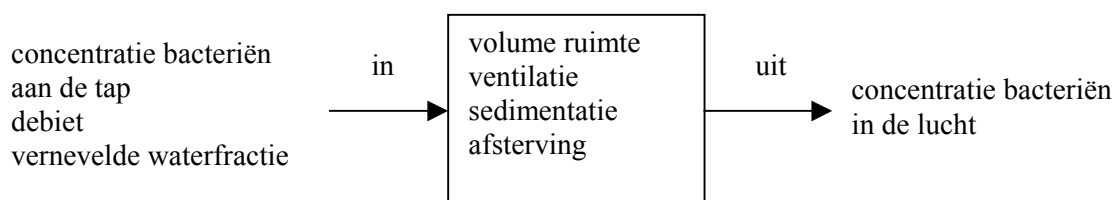
Om de blootstelling te kunnen bepalen zal per toepassing de vernevelde waterfractie en het inadembare deel van deze fractie bekend moeten zijn.

Tot op heden is alleen de fractie van het water dat bij een koeltoren verneveld wordt bekend. Deze wordt geschat op maximaal 0,1% van het debiet. Een douche is echter geen koeltoren. Een douche versproeit water actief en er zijn geen speciale voorzieningen om “drift” van kleine druppeltjes te voorkomen. De vernevelde fractie van een douche zou daarom eerder op bijvoorbeeld 1% of nog hoger geschat moeten worden [Gezondheidsraad, 1986].

Aangezien er nog nauwelijks iets bekend is over de fractie water die verneveld wordt per toepassing, is het inadembare deel van de vernevelde fractie al helemaal onbekend. Bij bepaling van de blootstelling wordt gewerkt met de totale vernevelde fractie. Dit houdt in dat alle gevormde aërosolen inadembaar zijn. De blootstelling is dan maximaal (worst case).

#### 4.1.3 Concentratie bacteriën in de lucht

De concentratie bacteriën in de lucht is afhankelijk van de legionella-concentratie aan de tap, de vernevelde waterfractie, het debiet, de grootte van de ruimte, ventilatie, sedimentatie van aërosolen en afsterving van legionella-bacteriën. Dit wordt weergegeven in figuur 4.3.



Figuur 4.3: Bepaling van de concentratie bacteriën in de lucht

Bovenstaande wordt geïllustreerd aan de hand van twee rekenvoorbeelden. De legionella-concentraties uit de rekenvoorbeelden worden vergeleken met waarden gevonden in literatuur over legionella-concentraties in aërosolen. In tabel 4.1 zijn een aantal studies naar legionella-concentraties in aërosolen samengevat.

##### Rekenvoorbeeld 1: Douche

Volume doucheruimte:  $10 \text{ m}^3$

Sproeidebiet douche: 5,5 l/min

Vernevelde fractie: 1%

Legionella-concentratie:  $10^3$  per liter

Er treedt geen verlies op als gevolg van ventilatie, sedimentatie en inactivering. Dit komt overeen met de experimentele omstandigheden van de studies in tabel 4.1.

Per minuut stromen er  $5,5 \cdot 10^3$  legionella-bacteriën door de douchekop. Na 1 minuut bedraagt de aërosol-concentratie in de doucheruimte  $(0,01 \cdot 5,5 \cdot 10^3)/10 = 5,5$  legionella-bacteriën per  $\text{m}^3$ . Na 15 minuten douchen zal de legionella-concentratie cumulatief  $5,5 \cdot 15 = 82,5$  per  $\text{m}^3$  bedragen. Dit is dus heel wat meer dan de 0,33 bacterie per  $\text{m}^3$  zoals in het experiment van Dennis.

##### Rekenvoorbeeld 2: Kraan

Volume ruimte:  $10 \text{ m}^3$

Debiet kraan: 10 l/min

Vernevelde fractie: 0.01%

Legionella-concentratie:  $10^3$  per liter

Er treedt geen verlies op als gevolg van ventilatie, sedimentatie en inactivering. Dit komt overeen met de experimentele omstandigheden van de studies in tabel 4.1.

Per minuut stromen er  $1 \cdot 10^4$  legionella-bacteriën door de kraan. Na 1 minuut bedraagt de aërosol-concentratie in de doucheruimte  $(0,01 \cdot 1 \cdot 10^4)/10 = 10$  legionella-bacteriën per  $\text{m}^3$ .

Nadat de kraan 15 minuten gelopen heeft zal de legionella-concentratie cumulatief  $10 \cdot 15 = 150$  per  $m^3$  bedragen. Dit is dus heel wat meer dan de 8,1 bacteriën per  $m^3$  zoals in het experiment van Bollin [1985], ondanks dat de legionella-concentratie in water veel lager is.

In de bovenstaande rekenvoorbeelden zijn de berekende legionella-concentraties in aërosolen de gemiddelde concentraties. Het aantal geaërosoliseerde bacteriën wordt namelijk door het volume van de ruimte gedeeld. De legionella-concentraties in aërosolen gemeten met behulp van een aërosolsampler in tabel 4.1 zijn daarentegen de maximale concentraties. De aërosolsamplers zijn immers daar geplaatst waar de kans om micro-organismen terug te vinden zo hoog mogelijk was. Ondanks dit verschil is de berekende legionella-concentratie in aërosolen hoger dan de gemeten concentratie in tabel 4.1. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de vernevelde waterfractie in de voorbeeldberekeningen te hoog is. Mogelijke andere verklaringen zijn de opmerkingen bij tabel 4.1.

Tabel 4.1: Legionella-concentraties in aërosolen uit verschillende studies

TOEPAS- SING	LEGIO- NELLA- CONCEN- TRATIE AAN DE TAP [N/L]	LEGIO- NELLA- CONCEN- TRATIE IN AËROSO- LEN [N/M <sup>3</sup> ]	DEBIET [M <sup>3</sup> /MIN]	VOLUME RUIJTE [M <sup>3</sup> ]	MONS- TER- DUUR [MIN]	BIJZONDER- HEDEN
Douches [Dennis, 1984]	$10^3$	0,33 (0,27 – 0,4)	Onbekend	Onbekend	15	Gedurende de proef steeg de relatieve vochtigheid van 55 naar 100%, de temperatuur steeg van 15°C naar 27 °C
Douches [Bollin, 1985]	$> 2 \cdot 10^5$	4,7 (5,8 – 3,5)	Onbekend	Onbekend	15	Het is mogelijk dat de legionella-concentratie in de aërosolen laag was als gevolg van de lage relatieve vochtigheid gedurende het experiment. Er werd alleen legionella aangetroffen wanneer de aërosolsampler in de route van de ontsnappende lucht was geplaatst.
Douches [Breiman, 1990a]	Onbekend	190	Onbekend	Onbekend	10	Studie gaat over de relatie tussen legionella en amoeben.
Douches [Breiman, 1990b]	$1 \cdot 10^3 - 1,2 \cdot 10^5$	0	Onbekend	Onbekend	10	Virulente bacteriën overleven langer in aërosolen dan mindere virulente bacteriën. Hier was waarschijnlijk sprake van minder virulente bacteriën.
Kranen [Bollin, 1985]	$> 2 \cdot 10^5 - 3 \cdot 10^3$	8,1 (2,3 – 11,6)	Onbekend	Onbekend	15	Zie douches

Bij tabel 4.1 kan het volgende worden opgemerkt:

- De gebruikte artikelen geven weinig details over de experimentele omstandigheden welke de resultaten sterk kunnen beïnvloeden zoals bijvoorbeeld het type douchekop, het debiet, de inhoud van de doucheruimte, of over de vraag of er bewegende proefpersonen, of simulatoren daarvan, aanwezig waren.
- De gevonden legionella-concentratie in aerosolen gedurende monsternamen hoeft niet dezelfde concentratie te zijn als waaraan de patiënten zijn blootgesteld.
- De werkelijke concentratie bacteriën in aerosolen kan onderschat zijn als gevolg van technische gebreken in de kweekmethode zoals overgroei door concurrerende bacteriën. Bovendien kunnen er niet-kweekbare legionella-bacteriën voorkomen in water die wel virulent zijn.
- Er wordt aangenomen dat virulente bacteriën (*Legionella pneumophila* serogroep 1) langer overleven in aerosolen dan minder virulente bacteriën. Wanneer in het water hoofdzakelijk minder virulente bacteriën aanwezig waren wordt de concentratie bacteriën in aerosolen dus onderschat.
- Het is niet bekend of er in de aerosolen amoeben aanwezig waren. Amoeben kunnen grote aantallen legionella-bacteriën bevatten en bovendien bevorderen amoeben de overleving van legionella in aerosolen.
- De aerosolsamplers zijn daar geplaatst waar de kans om micro-organismen terug te vinden zo hoog mogelijk was. De gemiddelde concentratie waaraan personen worden blootgesteld is lager.
- Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen inadembare en niet-inadembare deeltjes omdat het aantal gegevens uit de artikelen reeds zeer beperkt is. De concentratie bacteriën in de aerosolen is dus maximaal (worst case).
- Het is mogelijk dat de concentratie bacteriën in het water te laag was om grote aantallen geaërosoliseerde bacteriën te genereren [Bollin, 1985, Breiman, 1990b].
- Het is mogelijk dat de concentratie bacteriën in aerosolen zo laag is als gevolg van mechanisch trauma en uitdroging gedurende monsternamen veroorzaakt doordat deeltjes door smalle openingen moeten en met hoge snelheid op het agaroppervlak botsen.
- De heersende omgevingstemperatuur, de relatieve luchtvochtigheid en de afmetingen van de aerosolen zijn van belang voor de overleving van legionella in aerosolen. Uit een studie van Berendt [1980b] naar het effect van relatieve luchtvochtigheid op de overleving van *Legionella pneumophila* in aerosolen blijkt dat bij een relatieve luchtvochtigheid van 80% legionella relatief stabiel is ( $t_{1/2} = 15,6$  min), iets minder stabiel is bij 50% ( $t_{1/2} = 10,3$  min) en het minst stabiel is bij 30% ( $t_{1/2} = 3,2$  min).

#### 4.1.4 Blootstellingsduur

De volgende stap in de blootstellingsberekening is de blootstellingsduur. De blootstellingsduur is de tijd per toepassing waaraan een persoon per blootstelling wordt blootgesteld. De totale blootstellingsduur per toepassing, ofwel de verblijftijd, volgt uit vermenigvuldiging van de blootstellingsfrequentie per toepassing met de blootstellingsduur per toepassing.

Dit wordt geïllustreerd aan de hand van een voorbeeld:

- Stel mevrouw Jansen zit op seniorenzwemmen en voorafgaand aan het zwemmen en na afloop doucht zij 15 minuten. Per bezoek doucht mevrouw Jansen dus 2 x 15 min = 30 minuten.  
Blootstellingsfrequentie aan de douche: 2 x per bezoek.  
Blootstellingsduur: 15 minuten per douchebeurt.  
Totale blootstellingsduur aan de douche: 30 minuten per bezoek

#### 4.1.5 Blootstellingsfrequentie

De blootstellingsfrequentie is gedefinieerd als het aantal blootstellingen per toepassing per tijdseenheid.

#### 4.1.6 Ademminuutvolume

Het ademminuutvolume is afhankelijk van het ademvolume of ademteugvolume en de ademfrequentie. Het ademteugvolume is de hoeveelheid gas die per ademhaling wordt in- of uitgeademd. De ademfrequentie is het aantal in- en uitademingen per minuut. Het ademteugvolume is afhankelijk van geslacht, leeftijd en lichaamslengte.

In rust bedragen het ademteugvolume 0,3 – 0,5 l en de ademhalingsfrequentie 15 – 25 per minuut. Het ademminuutvolume bedraagt in rust 4,5 – 12,5 l. Bij inspanning nemen het ademteugvolume en de ademfrequentie toe. De ademhaling wordt dieper en men gaat sneller ademen. Het ademminuutvolume is bij inspanning circa 10 keer groter dan het ademminuutvolume in rust (45 – 125 l).

In tabel 4.2 worden de ademminuutvolumina weergegeven.

Tabel 4.2: Ademminuutvolumina afhankelijk van de toestand

TOESTAND	ADEMMINUUTVOLUME [L/MIN]
Rust	4,5 – 12,5
Inspanning	45 - 125

#### *Ingeademd volume*

Het ingeademd volume per toepassing volgt uit vermenigvuldiging van de blootstellingsduur per toepassing, de blootstellingsfrequentie per toepassing en het ademminuutvolume.

#### 4.1.7 Blootstelling

Blootstelling is gedefinieerd als het aantal legionella-bacteriën dat in de longen terechtkomt door van inademing van met legionella-besmette aerosolen. Uit vermenigvuldiging van het ingeademd volume per toepassing met de concentratie bacteriën in de lucht volgt de blootstelling per toepassing. De totale blootstelling is gelijk aan de som van de blootstellingen per toepassing.

#### 4.1.8 Amoeben

Amoeben scheiden blaasjes af die enkele honderden legionella-bacteriën kunnen bevatten. Door hun geringe diameter (1-5 µm) kunnen deze blaasjes ingeademd worden. Wanneer amoeben in de longen overlijden komen er grote aantallen bacteriën vrij bij een voor hun optimale groeitemperatuur waardoor de bacteriën zich snel zullen gaan vermenigvuldigen. Wanneer een persoon enkele blaasjes inademt krijgt hij honderden zometertijd duizenden bacteriën binnen. Dit in tegenstelling tot een persoon dat een aantal “losse” bacteriën inademt. De concentratie blaasjes in de lucht is dus van grote invloed op de blootstelling. Bepaling van de blootstelling zou dus moeten gebeuren op basis van de concentratie blaasjes in de lucht en de concentratie bacteriën in de lucht. Een andere mogelijkheid is om de concentratie blaasjes in de lucht om te rekenen naar een concentratie bacteriën in de lucht. Probleem hierbij is echter dat via de kweekmethode een blaasje, dat vele honderden bacteriën kan bevatten, slecht als één kolonievormende eenheid wordt geteld.

Amoeben spelen ook een rol bij de overleving van legionella-bacteriën in aerosolen. De blaasjes beschermen de bacteriën tegen allerlei omgevingsinvloeden waardoor de bacteriën in



de blaasjes erg taai zijn. De bacteriën in de blaasjes zijn bijvoorbeeld bestand tegen vriesdrogen [Berbee, 1999].

Een beter begrip van de relatie tussen legionella-bacteriën en amoeben kan leiden tot nieuwe preventie- en interventiestappen bij legionella-uitbraken. Het kweken van water- en luchtmonsters op legionella-bacteriën en bepaalde amoebensoorten kan aerosolproducerende toepassingen identificeren die legionella-groei bevorderen. Desinfectiemethoden gericht op amoeben kunnen mogelijk een alternatief zijn voor desinfectiemethoden gericht op legionella-bacteriën.

#### 4.1.9 Onzekerheid in de blootstelling

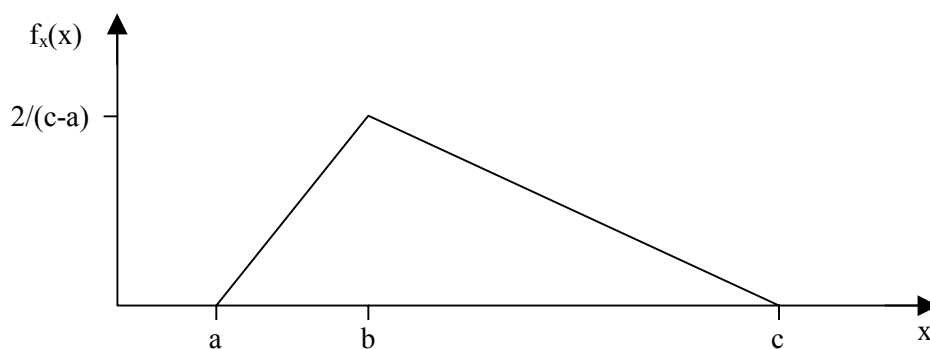
##### *Driehoeksverdelingen*

Blootstelling is afhankelijk van allerlei onzekere factoren: legionella-concentratie aan de tap, vernevelde waterfractie, blootstellingsduur, blootstellingsfrequentie en het ademminuutvolume. Onzekerheid in deze parameters wordt meegenomen door per parameter een driehoeksverdeling op te stellen. Een driehoeksverdeling is een verdeling die wordt aangenomen op basis van drie schattingen: een meest reële (waarschijnlijke), een pessimistische (minimale) en een optimistische (maximale) schatting.

In figuur 4.4 wordt een voorbeeld van een kansdichtheidsfunctie van een driehoeksverdeling weergegeven, waarbij geldt:

$$f_x(x) = \begin{cases} \text{voor } x < a : 0 \\ \text{voor } a \leq x \leq b : \frac{2(x-a)}{(a-b)(a-c)} \\ \text{voor } b \leq x \leq c : \frac{-2(x-c)}{(a-c)(b-c)} \\ \text{voor } x > c : 0 \end{cases}$$

Het oppervlak onder de kansdichtheidsfunctie is gelijk aan 1. Een kans kan immers nooit groter worden dan 1.



Figuur 4.4: Kansdichtheidsfunctie van een driehoeksverdeling

Het nadeel van een driehoeksverdeling ten opzichte van een normale verdeling is dat er geen waarden kleiner dan het minimum of groter dan het maximum mogelijk zijn. Bij een normale verdeling zijn alle waarden mogelijk. Extreme waarden hebben een veel kleinere kans van optreden, maar er blijft altijd een kans aanwezig.

Het voordeel van een driehoeksverdeling is dat er slechts drie waarden nodig zijn om de kansdichtheidsfunctie op te kunnen stellen.

*Monte Carlo Simulatie*

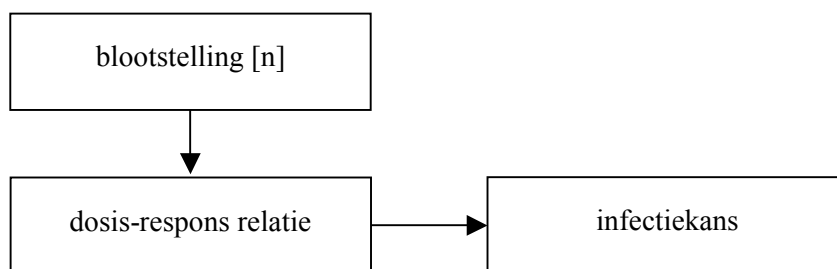
Met behulp van Monte Carlo Simulatie wordt de blootstelling bepaald. Per parameter worden 1000 random trekkingen gedaan uit de driehoeksverdeling. Door per trekking alle parameterwaarden met elkaar te vermenigvuldigen ontstaat een kansdichtheidsfunctie voor de blootstelling.

## 4.2 Methode infectiekansberekening

De infectiekans wordt berekend door de blootstelling in te vullen in de dosis-respons relatie. Een dosis-respons relatie beschrijft de relatie tussen het aantal binnengekegen bacteriën (de dosis) en de kans op de respons infectie  $P_{inf}$  die hiervan het gevolg is. De dosis is gelijk aan de blootstelling.

De infectiekans is afhankelijk van de gekozen beheersstrategie. Naarmate een beheersstrategie uit meer beheersmaatregelen bestaat zal de dosis afnemen waardoor de infectiekans ook afneemt.

In figuur 4.5 wordt de berekening van de infectiekans schematisch weergegeven. In de hierna volgende subparagrafen wordt een terugkoppeling gemaakt op basis van de dosis-respons relatie tussen het optreden van ziektegevallen en de legionella-concentratie in aërosolen en wordt de dosis-respons relatie voor legionella-infecties bij de mens afgeleid.



Figuur 4.5: Berekening van de infectiekans

### 4.2.1 Dosis-respons relatie

Tot op heden is er nog geen dosis-respons relatie opgesteld voor legionella-infecties bij de mens. Hoewel er veel onderzoek gedaan is naar legionella, is het onderzoek naar legionella in aërosolen beperkt. Naar aanleiding van verschillende “outbreaks” zijn er diverse studies geweest waarbij patiënten en waterinstallatie werden onderzocht, maar waarbij geen onderzoek werd gedaan naar de legionella-concentratie in aërosolen. Hierdoor is het niet mogelijk de blootstelling (dosis) te bepalen waarbij ziektegevallen zijn opgetreden en dus kan er ook geen dosis-respons relatie worden opgesteld.

Van de zeldzame studies waarbij wel onderzoek gedaan is naar de legionella-concentratie in aërosolen, zijn de resultaten te summier om de dosis waaraan personen zijn blootgesteld te kunnen bepalen of er zijn geen ziektegevallen opgetreden waardoor er geen dosis-respons relatie afgeleid kan worden.

In tabel 4.3 worden de resultaten van een aantal studies naar legionella-concentraties in aërosolen weergegeven. Dit zijn grotendeels dezelfde studies als in tabel 4.1. De opmerkingen bij tabel 4.1 zijn ook van toepassing op deze tabel.

Tabel 4.3: Legionella-concentraties in aërosolen bij verschillende toepassingen

TOEPASSING	ZIEKTEGEVALLEN	LEGIONELLA-CONCENTRATIE IN AËROSOLEN [N/M <sup>3</sup> ]	DOEL ONDERZOEK	REFERENTIE
Douches	nee	4.7	Met legionella-besmette douches en kranen evalueren op aërosolisatie van het organisme	Bollin, 1985
Kranen	nee	8.1	Zie douches	Bollin, 1985
Douches	nee	0.33	Routine-onderzoek van douchewater	Dennis, 1984
Douches	ja	190	Studie gaat over de relatie tussen legionella en amoeben.	Breiman, 1990b
Ruimte met airco	ja	20	Het belang van luchtbemonstering bij het opsporen van een besmettingsbron	Breiman, 1990b
Luchtbevochtiger	ja	2300	Zie ruimte met airco	Breiman, 1990b

*Dosis-respons relatie mensen*

Alleen het artikel van Breiman [1990b] is enigszins bruikbaar om de blootstelling aan legionella via aërosolen te kunnen bepalen.

In een bejaardenhuis waar zich gevallen van legionellose hadden voorgedaan, werd *Legionella pneumophila* serogroep 1 aangetoond in het water van een luchtbevochtiger (>9000 cfu/ml) en in het tapwater. Epidemiologisch onderzoek wees in de richting van een ruimte A die door de luchtbevochtiger doorblazen werd. De lucht in deze ruimte bevatte op basis van de gekweekte luchtmonster 20 legionella-bacteriën per m<sup>3</sup>.

In totaal werden 6 mensen ziek; 1 medewerker en 5 bewoners. De medewerker werkte ± 8 uur per dag in ruimte A, waarbij hij vaak net onder de luchtinlaat stond. De vijf bewoners hadden wekelijks ≥ 15 minuten doorgebracht in of nabij ruimte A.

Op basis van een ademminuutvolume van 12,5 l/min bedroeg de dosis waaraan de medewerker werd blootgesteld: 12,5 [l/min] · 20 · 10<sup>3</sup> [bacteriën/l] · 60 [min] · 8 [uur] = 1,2 · 10<sup>8</sup> bacteriën/dag (= 6 · 10<sup>8</sup> bacteriën/week). De dosis waaraan de bewoners werden blootgesteld, was: 12,5 [l/min] · 20 · 10<sup>3</sup> [bacteriën/l] · 15 [min] = 3,75 · 10<sup>6</sup> bacteriën/week.

De blootstellingsberekening is gebaseerd op tal van onzekerheden:

- Alleen het geslacht en de leeftijd van de medewerker en de bewoners zijn bekend. Andere factoren die van invloed zijn op de benodigde dosis, zoals roken, alcoholgebruik en onderliggend lijden, worden niet in het artikel genoemd.
- De concentratie bacteriën in aërosolen is de maximale concentratie. De gemiddelde concentratie waaraan de medewerker en de bewoners zijn blootgesteld was lager.
- De wekelijkse blootstellingsduur van ≥ 15 minuten per bewoner zegt niets over de blootstellingsduur per dag.

Waarschijnlijk is de medewerker aan een veel hogere dosis bacteriën blootgesteld geweest dan de bewoners voordat hij ziek werd. Dit stemt overeen met het gegeven dat bejaarden een groter risico lopen op legionellose.

Uit het artikel kan echter niet opgemaakt worden hoeveel dagen/weken de medewerker en de bewoners zijn blootgesteld voordat zij ziek werden. Het is dan ook niet mogelijk om op basis van de gegevens uit deze studie de ziekmakende dosis per persoon vast te stellen.

Om een dosis-respons relatie af te kunnen leiden, zijn de volgende gegevens noodzakelijk:

- Dosis waarbij een bepaalde respons (infectie, ziekte sterfte) optrad;
- Aantal personen dat is blootgesteld;
- Aantal personen waarbij een bepaalde respons (infectie, ziekte sterfte) optrad.

Uiteraard dienen de blootgestelde personen dezelfde eigenschappen te bezitten. Wanneer personen niet dezelfde eigenschappen bezitten zijn de doses niet onderling vergelijkbaar omdat sommige eigenschappen van invloed kunnen zijn op de benodigde dosis voor infectie, ziekte of sterfte.

Het is niet mogelijk om op basis van het aantal bekende ziekte- en sterfgevallen uit dit artikel een dosis-respons relatie af te leiden. Er wordt immers niet aan bovenstaande criteria voldaan: de dosis per persoon is onbekend, het aantal personen dat is blootgesteld is onbekend en de eigenschappen van de blootgestelde personen zijn onbekend.

Wanneer alle bewoners dezelfde eigenschappen zouden hebben en het aantal blootgestelde bewoners en de dosis zou bekend zijn dan zou er een dosis-respons relatie opgesteld kunnen worden voor de bewoners. Voor de medewerker geldt een andere dosis-respons relatie omdat hij veel jonger is dan de bewoners en dus niet dezelfde eigenschappen heeft.

Als laatste kan opgemerkt worden dat het aantal ziekte- en sterfgevallen te klein is voor statistische analyse. Om een betrouwbare dosis-respons relatie voor de mens op te kunnen stellen zal de steekproef voldoende groot moeten zijn. Hoe groter de steekproef, hoe kleiner de onzekerheid.

#### *Dosis-respons relatie voor overlijden van cavia's*

Berendt [1980a] en Meenhorst [1984] hebben getracht door middel van dierproeven waarbij cavia's werden blootgesteld aan met legionella-besmette aërosolen een dosis-respons relatie op te stellen voor *Legionella pneumophila*.

Berendt [1980a] vond een 50% infectieuze dosis van <129 organismen en een 50% letale dosis van  $1,4 \cdot 10^5$  organismen. De 50% infectieuze dosis of 50% letale dosis is de dosis waarbij de helft van de blootgestelde cavia's geïnfecteerd of overleden is. De 50% infectieuze dosis van <129 organismen was de laagste geteste dosis. In werkelijkheid zou de infectieuze dosis dus lager kunnen zijn.

Uit de gegevens volgt dat de 50% letale dosis ruim 1000 keer hoger is dan de 50% infectieuze dosis. Wanneer deze relatie ook opgaat voor mensen, kan geconcludeerd worden dat bij uitbraken waarbij veel patiënten komen te overlijden (Philadelphia, Bovenkarspel) er sprake is van een hoge geïnhalerde dosis (veel binnengekregen bacteriën) en/of van een kwetsbare populatie waardoor de letale dosis lager is dan bij gezonde mensen [Berendt, 1980a]. In Bovenkarspel zijn bijvoorbeeld ook jonge mensen overleden, dit duidt op een hoge dosis geïnhalerde bacteriën omdat gezonde jonge mensen niet tot de risicogroepen behoren. Bovendien was er sprake van aanwezigheid van kwetsbare groepen (oude mensen). De kwetsbare groepen hebben misschien wel een lagere dosis binnengekregen dan de gezonde jonge mensen, maar doordat zij een lagere letale dosis hebben, zijn ze toch overleden.

Het grote nadeel van het caviamodel is dat er slechts een beperkt aantal criteria zijn voor infectie en ziekte [Berendt, 1980a]. Bij alle geïnfecteerde cavia's was sprake van koorts, gewichtsverlies en seroconversie (afweersysteemrespons die aangeeft dat blootstelling in het verleden heeft plaatsgevonden), maar bij geen van de cavia's werd longontsteking aangetoond.

Berendt [1980a] concludeerde dan ook dat koorts, gewichtsverlies en seroconversie de enige betrouwbare klinische criteria zijn voor infectie (en ziekte) na blootstelling aan met legionella-besmette aërosolen.

De resultaten van de experimenten van Berendt [1980a] worden in tabel 4.4 weergegeven.

Tabel 4.4: *Mortaliteit onder cavia's na blootstelling aan Legionella pneumophila via aërosolen [Berendt, 1980a]*

GEÏNHALEERDE DOSIS	AANTAL OVERLEDEN CAVIA'S/TOTAAL [%]	50% LETALE DOSIS (95% BETROUWBAARHEIDSINTERVAL)
Experiment 1		
$3 \cdot 10^3$	0/16 (0)	$1,4 \cdot 10^5$ ( $7,110^4 - 2,810^5$ )
$2,4 \cdot 10^4$	1/16 (6)	
$6,5 \cdot 10^4$	4/16 (25)	
Experiment 2		
$2,3 \cdot 10^5$	8/8 (100)	

Er bestaan twee soorten dosis-respons modellen voor de inname van pathogene micro-organismen via consumptie van gecontamineerd drinkwater of voedsel: het exponentiële model en het Beta-Poisson model.

Beide dosis-respons modellen gaan ervan uit dat de pathogene micro-organismen random verdeeld zijn in het geconsumeerde drinkwater of voedsel [Teunis, 1996]. Het gemiddeld aantal pathogene micro-organismen waaraan men per portie wordt blootgesteld is gedefinieerd als de dosis  $\mu$ . De kans op inname van  $j$  micro-organismen is dan Poisson verdeeld:

$$P_{\text{inname}}(j) = \frac{\mu^j}{j!} e^{-\mu} \quad \text{Vergelijking 4.1}$$

Waarin:

$P_{\text{inname}}(j)$	=	kans op inname van $j$ micro-organismen
$\mu$	=	dosis waaraan men wordt blootgesteld
$j$	=	aantal daadwerkelijk ingenomen micro-organismen

Exponentiële model: de dosis-respons relatie wordt met het exponentiële model beschreven wanneer de kans dat een organisme infectie veroorzaakt constant is, waarbij  $r$  deze kans is [Teunis, 1996]:

$$P_{\text{inf,dag}} = 1 - e^{-r\mu} \quad \text{Vergelijking 4.2}$$

Waarin:

$P_{\text{inf,dag}}$	=	infectiekans per dag (kans op infectie gedurende één dag)
$\mu$	=	aantal ingenomen pathogenen per dag
$r$	=	kans dat een organisme infectie veroorzaakt

Beta-Poisson model: wanneer de kans  $r$  dat een organisme infectie veroorzaakt niet constant is, maar een bepaalde verdeling (de Beta verdeling) volgt, wordt de dosis-respons relatie beschreven met het Beta-Poisson model [Teunis, 1996]:

$$P_{\text{inf,dag}} = 1 - \left( 1 + \frac{\mu}{\beta} \right)^{-\alpha} \quad \text{Vergelijking 4.3}$$

Waarin:

$P_{\text{inf,dag}}$	=	infectiekans per dag (kans op infectie gedurende één dag)
$\mu$	=	aantal ingenomen pathogenen per dag
$\alpha, \beta$	=	parameterwaarden

In tabel 4.5 staan dosis-respons modellen voor verschillende fecale pathogenen die in het Nederlandse oppervlaktewater voorkomen en die dus ook in drinkwater kunnen voorkomen als gevolg van calamiteiten.

Tabel 4.5: Dosis-respons modellen voor verschillende pathogenen [Teunis, 1996]

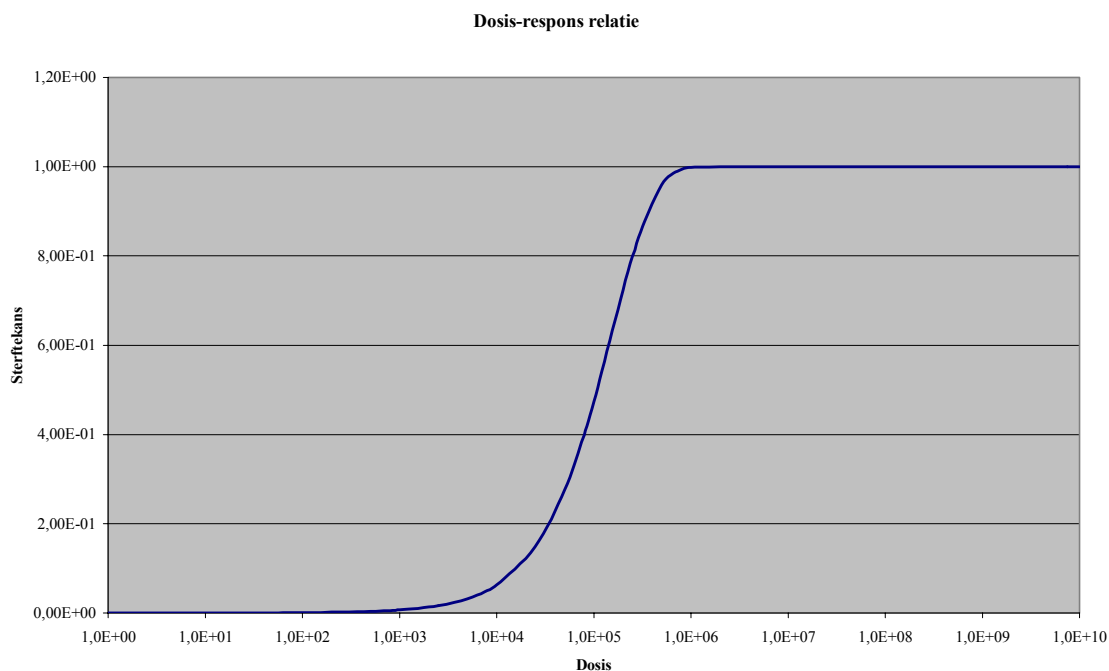
ORGANISME	MODEL	$\alpha$	$\beta$	$r$
Rotavirus	Vgl. 4.3	0.253	0.422	
Cryptosporidium	Vgl. 4.2			0.00401
Giardia	Vgl. 4.2			0.0199
Campylobacter	Vgl. 4.3	0.145	7.589	

De dosis-respons relatie voor legionella werd bepaald door het fitten van een Beta-Poisson curve door de dosis, het totale aantal blootgestelde cavia's en het aantal overleden cavia's uit tabel 4.4 met behulp van een computerprogramma. De parameterwaarden  $\alpha, \beta$  uit het Beta-Poisson model die uit het computerprogramma volgden, op basis van de gegevens uit tabel 4.4, waren respectievelijk  $10^{5,25626}$  en  $10^{10,4479}$ .

De dosis-respons relatie voor cavia's bij blootstelling aan met legionella-besmette aerosolen ziet er dus als volgt uit:

$$P_{\text{sterfte,cavia}} = 1 - \left( 1 + \frac{\mu}{10^{10,5379}} \right)^{-10^{5,25035}} \quad \text{Vergelijking 4.4}$$

In figuur 4.6 wordt de dosis-respons relatie voor gezonde cavia's weergegeven.



Figuur 4.6: *Dosis-respons relatie voor overlijden van gezonde mannetjescavia's bij blootstelling aan met legionella-besmette aërosolen.*

Bij gebruik van deze dosis-respons relatie dient echter met het volgende rekening gehouden te worden:

- De gebruikte cavia's waren waarschijnlijk babycavia's. In het algemeen zijn jonge dieren veel gevoeliger dan volwassen exemplaren.
- Bij het experiment is alleen gebruik gemaakt van mannelijke cavia's. Dit kan van invloed zijn op de dosis-respons relatie wanneer mannelijke cavia's gevoeliger zijn dan vrouwelijke cavia's. Bij mensen zijn mannen immers ook gevoeliger dan vrouwen.
- De dosis-respons relatie is bepaald voor de respons overlijden. Dit in tegenstelling tot de meeste dosis-respons relaties die zijn opgesteld voor de respons infectie.
- Cavia's zijn geen mensen. Bij dierproeven is niet zonder meer een één op één vertaling naar mensen mogelijk.
- De dosis-respons relatie is opgesteld voor gezonde cavia's. Zieke cavia's hebben waarschijnlijk, net als risicogroepen, een grotere infectie- en sterftetekans dan gezonde cavia's of mensen.

#### 4.2.2 Infectieuze dosis-paradox

Doordat de dosis benodigd om infectie bij de mens te veroorzaken onbekend is, is het niet mogelijk om een dosis-respons op te stellen voor de mens. Bovendien is er bij legionella sprake van de infectieuze dosis-paradox [O'Brien, 1993]. Enerzijds suggereren dierproeven met onder andere cavia's dat een hoge dosis benodigd is om infectie te veroorzaken. Ook het feit dat er geen mens-op-mens overdracht plaatsvindt suggereert dit. Anderzijds lijkt het erop dat infectie veroorzaakt kan worden door inademing van lage aantallen legionella-bacteriën.

Mogelijke verklaringen voor de infectieuze dosis-paradox zijn reeds genoemd in paragraaf 4.1.3. De belangrijkste verklaring is echter de aanwezigheid van legionella-bacteriën verpakt in amoeben. Amoeben kunnen grote aantallen legionella-bacteriën bevatten (enkele tot vele honderden bacteriën) en bovendien bevorderen amoeben de overleving van legionella in aërosolen. Bij geen van de experimenten is gekeken naar de aanwezigheid van amoeben in de lucht. Wanneer een hoge concentratie amoeben in de lucht aanwezig was in combinatie met

een lage concentratie vrije bacteriën in aërosolen, werd waarschijnlijk een lage infectieuze dosis gevonden doordat bij kweek een amoëbe slecht als één kolonievormende eenheid wordt geteld. Bij afwezigheid van amoeben in combinatie met een hoge concentratie bacteriën in aërosolen werd juist een hoge infectieuze dosis aangetoond.

Door het isoleren van amoeben uit de lucht kan de daadwerkelijke blootstelling bepaald worden waardoor de infectieuze dosis-paradox misschien opgelost worden.

Infectie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door blootstelling aan lage aantallen bacteriën bij afwezigheid van amoeben. Ziekte daarentegen wordt veroorzaakt door blootstelling aan hoge aantallen bacteriën of door blootstelling aan legionella verpakt in amoeben of door een combinatie van beide.

### 4.2.3 Onzekerheid in de dosis-respons relatie

Bij de in de vorige paragraaf bepaalde dosis-respons relatie wordt geen rekening gehouden met onzekerheid in de dosis-respons relatie. Doordat het Beta-Poisson model opgebouwd is uit twee parameters ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), kan het betrouwbaarheidsinterval van de dosis-respons relatie niet direct uit het betrouwbaarheidsinterval van deze parameters afgeleid worden [Teunis, 1996]. Om onzekerheid in de dosis-respons relatie mee te nemen zouden de parameters  $\alpha$ ,  $\beta$  uit het Beta-Poisson model bepaald moeten worden door bijvoorbeeld 1000 bootstraptrekkingen te doen uit het aantal overleden cavia's. Per bootstraptrekking wordt een nieuwe verdeling van het aantal overleden cavia's gegenereerd als functie van de dosis. Vervolgens wordt per verdeling een dosis-respons relatie afgeleid, wat resulteert in 1000 combinaties van  $\alpha$  en  $\beta$  paren. In totaal worden er dus 1000 dosis-respons relaties opgesteld die op hun beurt ook weer een verdeling voorstellen.

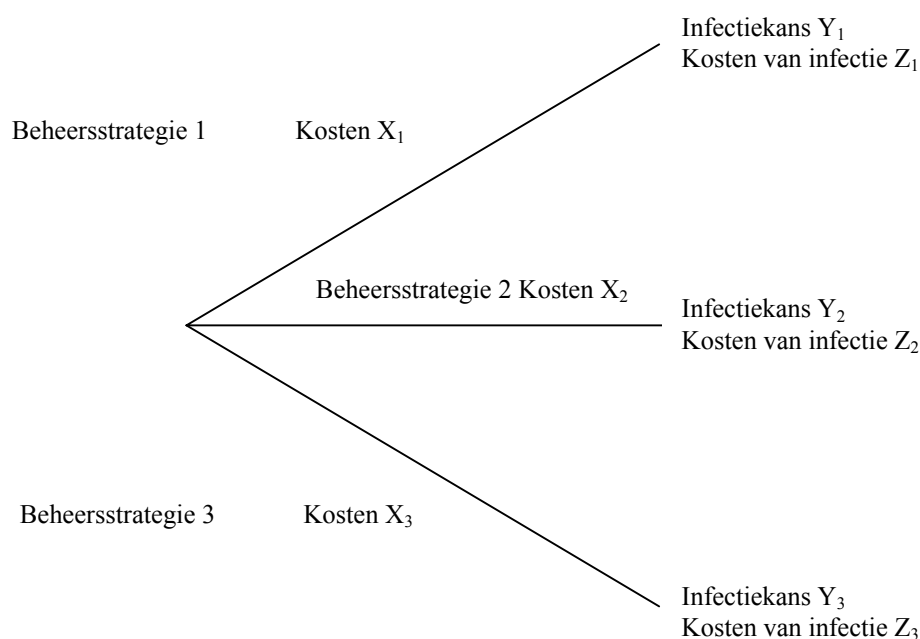
Uit deze verdeling volgt de dosis-respons relatie die bijvoorbeeld hoort bij het 95% betrouwbaarheidsinterval.

## 4.3 Methode risicoberekening

De methodiek van de risicoberekening wordt inzichtelijk gemaakt middels een beslisboom waarin de verschillende varianten met bijbehorende kosten, risico's en opbrengsten worden uitgezet.

Een beslisboom is een hulpmiddel bij het nemen van rationele beslissingen. In figuur 4.7 wordt de beslisboom voor de berekening van het gezondheidsrisico bij blootstelling aan legionella weergegeven. In deze beslisboom zijn de verschillende beheerstrategieën met bijbehorende beheerskosten, infectiekansen en kosten van infectie vastgelegd. Uiteindelijk wordt voor die beheersstrategie gekozen die de laagste som van de kosten en het risico realiseert.

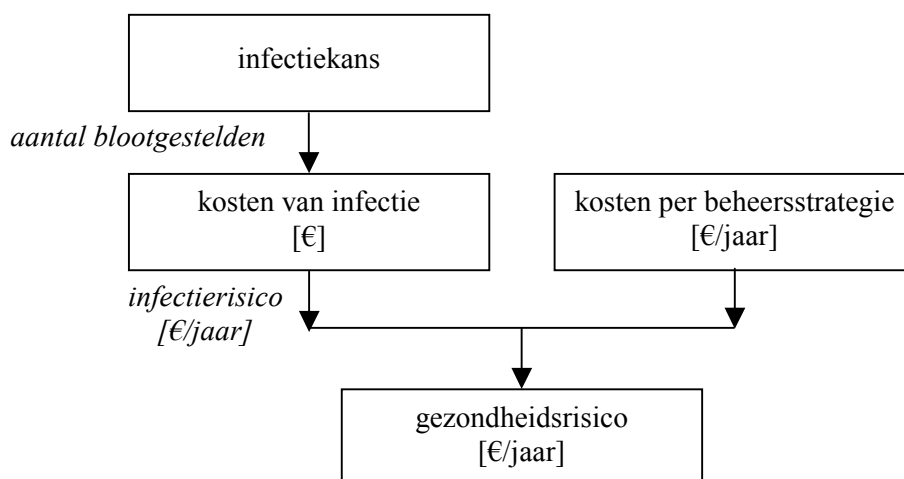




Figuur 4.7: Beslisboom legionella in leidingwater

Een beslisboom geeft dus een schematisch overzicht van de verschillende alternatieven en tevens komt de meest optimale beheersstrategie eenduidig naar voren.

De beslisboom uit figuur 4.7 kan omgezet worden in een stappenplan waarmee het gezondheidsrisico bij blootstelling aan legionella berekend kan worden. In figuur 4.8 wordt in het stappenplan de berekening van het gezondheidsrisico schematisch weergegeven.



Figuur 4.8: Berekening van het gezondheidsrisico

De afzonderlijke stappen worden hierna verder uitgewerkt.

#### *Infectiekans*

De infectiekans per persoon is reeds bepaald in paragraaf 4.2 en wordt hier niet verder behandeld.

### *Kosten van infectie*

De kosten van infectie zijn gerelateerd aan het traject van infectie, ziekte, herstel met restverschijnselen en/of sterfte. Zoals reeds in paragraaf 3.2.2 is gesteld is in geval er sprake is van microbiologische gezondheidsrisico's, de causale keten van blootstelling aan een pathogeen micro-organisme met als eindresultaat ziekte, restverschijnselen of sterfte, meestal onbekend, in ieder geval niet bekend genoeg om betrouwbare kwantitatieve modellering toe te staan. Daarom bestaat de eerste stap meestal uit het maken van een kwantitatieve schatting van de kans op infectie, het eerste stadium van de keten van mogelijke gebeurtenissen.

Aan het traject van infectie, ziekte, herstel met restverschijnselen en/of sterfte zijn kosten voor doktersbehandeling, medicijnen, ziekenhuisopname, dagen geleefd in invaliditeit en verloren levensjaren bij overlijden verbonden. Deze kosten worden ook wel de frictiekosten (vervangingskosten) genoemd.

Voor het berekenen van de frictiekosten zijn een heleboel gegevens benodigd afkomstig uit epidemiologische studies. Tot op heden zijn er hoofdzakelijk studies geweest naar aanleiding van uitbraken van veteranenziekte waarbij men de besmettingsbron probeerde aan te tonen. Er zijn geen epidemiologische studies gedaan naar het aantal dagen geleefd in invaliditeit, het verlies aan levensjaren enzovoort.

In dit onderzoek zijn de kosten van infectie opgebouwd uit de kosten van ziekenhuisopname en de kosten van een mensenleven in geval van overlijden.

### *Kosten per beheersstrategie*

De kosten per beheersstrategie zijn afhankelijk van het aantal en de aard van de getroffen beheersmaatregelen. In het algemeen zullen de kosten per beheersstrategie toenemen met het aantal getroffen beheersmaatregelen en met de complexiteit van de maatregelen. Verder zijn de kosten per beheersstrategie afhankelijk van de grootte, de complexiteit en de onderhoudsstaat van het leidingwatersysteem, maar ook van het ingehuurd adviesbureau.

### *Gezondheidsrisico*

Het gezondheidsrisico per beheersstrategie is gelijk aan de som van de kosten per beheersstrategie en het infectierisico. Het infectierisico volgt uit vermenigvuldiging van de infectiekans per blootgesteld persoon met het aantal blootgestelde personen op jaarbasis en de kosten van infectie per persoon. Het infectie- en het gezondheidsrisico worden geïllustreerd aan de hand van een voorbeeld:

- *Infectierisico*: stel dat de infectiekans per persoon gelijk is aan 0,0001 per zwembadbezoek, het aantal bezoekers op jaarbasis gelijk is aan 200.000 en de kosten van infectie € 10.000 per persoon bedragen. Het aantal infecties op jaarbasis is dan gelijk aan  $0,0001 \cdot 200.000 = 20$ . Het infectierisico is dan gelijk aan  $0,0001 \cdot 200.000 \cdot € 10.000 = € 200.000$  per jaar.
- *Gezondheidsrisico*: wanneer de beheerskosten van beheersstrategie A € 200.000 per jaar bedragen en het infectierisico € 200.000 per jaar, komt het gezondheidsrisico voor beheersstrategie A hiermee op  $200.000 + 200.000 = € 400.000$  per jaar.

## **4.4 Conclusies methode risico-analyse van legionella**

Blootstelling is afhankelijk van de concentratie legionella-bacteriën aan de tap, de vernevelde waterfractie en de hoeveelheid ingeademde lucht. De vernevelde waterfractie kan gesplitst worden in een inadembaar en een niet-inadembaar deel. Voor de blootstelling is alleen het inadembare deel van belang. Doordat het nemen van luchtmonsters ingewikkeld is en doordat

er slechts een beperkt aantal resultaten beschikbaar is wordt gerekend met de totale vernevelde waterfractie.

De concentratie bacteriën in de lucht is afhankelijk van de vernevelde waterfractie per toepassing, het debiet per toepassing, het volume van de ruimte, de ventilatiecoëfficiënt, de sedimentatiecoëfficiënt van de aerosolen en de afstervingscoëfficiënt van de bacteriën in de aerosolen. Overleving van legionella-bacteriën in aerosolen is afhankelijk van de virulentie van het organisme, de relatieve luchtvochtigheid, de heersende omgevingstemperatuur, de aanwezigheid van amoeben en de afmetingen van de aerosolen. De sedimentatiecoëfficiënt van de aerosolen is afhankelijk van de afmetingen van de aerosolen.

Amoeben zijn bovendien van invloed op de blootstelling omdat zij enkele tot vele honderden bacteriën kunnen bevatten. Wanneer een persoon enkele amoeben inademt wordt hij blootgesteld aan vele honderden tot duizenden bacteriën. Aanwezigheid van amoeben kan niet worden aangetoond door middel van kweek omdat via kweek een amoebe slecht als één kolonie vormende eenheid wordt geteld. Bepaling van de blootstelling dient te gebeuren op basis van de concentratie “vrije” bacteriën in aerosolen en de concentratie amoeben in de lucht.

Een beter begrip van de relatie tussen legionella-bacteriën en amoeben kan leiden tot nieuwe preventie- en interventiestappen bij legionella-uitbraken. Het kweken van water- en luchtmonsters op legionella-bacteriën en bepaalde amoebensoorten kan aerosolproducerende toepassingen identificeren die legionella-groei bevorderen. Desinfectiemethoden gericht op amoeben kunnen mogelijk een alternatief zijn voor desinfectiemethoden gericht op legionella-bacteriën.

Er bestaat geen dosis-respons relatie voor legionella bij de mens. Deze kan ook niet worden afgeleid uit literatuur over uitbraken omdat er geen onderzoek is gedaan naar de dosis waaraan personen zijn blootgesteld. Het opstellen van een dosis-respons relatie wordt bovendien bemoeilijkt doordat er sprake is van de infectieuze dosis-paradox. Ook dit heeft waarschijnlijk te maken met de aan- of afwezigheid van amoeben in de lucht. De infectieuze dosis-paradox kan waarschijnlijk worden opgelost door het isoleren van amoeben uit de lucht waardoor de blootstelling nauwkeuriger bepaald kan worden.

Infectie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door blootstelling aan lage aantallen “vrije” legionella-bacteriën in aerosolen. Terwijl ziekte waarschijnlijk wordt veroorzaakt door blootstelling aan:

- hoge aantallen “vrije” legionella-bacteriën in aerosolen;
- legionella-bacteriën verpakt in amoeben;
- een combinatie van “vrije” legionella-bacteriën en legionella-bacteriën verpakt in amoeben.



## 5 Risico-analyse van legionella in een zwembad

In het vorige hoofdstuk is de methode van de kwalitatieve risico-analyse van blootstelling aan legionella uiteengezet. Dit hoofdstuk gaat op de kwantitatieve aspecten van de risico-analyse waarbij een zwembad met 500.000 bezoekers per jaar als voorbeeldcase gebruikt wordt. De blootstelling, het infectierisico en het gezondheidsrisico worden berekend voor verschillende beheersstrategieën. De blootstelling en het gezondheidsrisico worden berekend door voor iedere parameter een driehoeksverdeling aan te nemen. Als laatste wordt de infectiekans getoetst aan de veiligheidsnormen en worden de maatregelen uit Tijdelijke Regeling geëvalueerd.

### 5.1 Gebruikte gegevens

#### 5.1.1 Besmettingsbronnen in een zwembad

In een zwembad zijn tal van plaatsen waar water in meer of minder mate verneveld wordt: douches, kranen, toiletten, brandslangen, whirlpools, glijbanen en voetenbaden. Afhankelijk van de besmettingsgraad van het water en de hoeveelheid aerosolvorming (vernevelde waterfractie) zijn deze locaties potentiële besmettingsbronnen voor legionella. Besmetting bij een kraan treedt bijvoorbeeld pas op bij een hoge besmettingsgraad van het water omdat kranen in het algemeen weinig aerosolen vormen.

De blootstelling, het infectierisico en het gezondheidsrisico worden bepaald voor de douche, de whirlpool, de kraan en het toilet. Er is voor deze 4 toepassingen gekozen omdat de aerosolvorming zeer uiteenlopend is. Een douche en een whirlpool hebben een zeer grote vernevelde waterfractie in tegenstelling tot een kraan en een toilet. Op deze manier wordt de bijdrage aan de blootstelling door de verschillende toepassingen inzichtelijk gemaakt. In dit onderzoek wordt geen onderscheid gemaakt in warm water toepassingen (douche, whirlpool) en koud water toepassingen (kraan, toilet).

De blootstelling, het infectierisico en het gezondheidsrisico worden alleen bepaald voor zwembadbezoekers en niet voor zwembadpersoneel.

De maatregelen uit de Tijdelijke Regeling zijn in principe alleen van toepassing op de douche omdat daar sprake is van vorming van relevante hoeveelheden inadembare aerosolen bij gebruik van leidingwater. Omdat voor whirlpools in het kader van het Besluit hygiëne en veiligheid badinrichtingen en zwemgelegenheden (Bhvbz) ook een risico-analyse en een beheersplan opgesteld moeten worden, worden de maatregelen geëvalueerd op basis van het gezondheidsrisico per beheersstrategie.

#### 5.1.2 Legionella-concentratie aan de tap

Uitgangspunt bij berekening van de blootstelling is dat de uitgangskoncentratie bacteriën in het water voor alle toepassingen gelijk is. Op deze manier wordt het mogelijk om de infectiekans behorende bij de verschillende toepassingen (bij gelijke besmettingsgraad) te vergelijken en kunnen er uitspraken worden gedaan welke toepassing meer gevaar oplevert.

Aangenomen wordt dat er geen amoeben in het water aanwezig zijn die in de lucht terecht kunnen komen.

Voor drie beheersstrategieën (combinatie van beheersmaatregelen) staan in tabel 5.1 schattingen van de legionella-concentratie aan de tap.

Tabel 5.1: Legionella-concentratie aan de tap per beheersstrategie

BEHEERS-STRATEGIE	GETROFFEN BEHEERSMAAT-REGELLEN	LEGIONELLA-CONCENTRATIE AAN DE TAP [N/L]		
		Minimaal	Meest waarschijnlijk	Maximaal
1	Geen (nulvariant)	$10^3$	$10^4$	$10^6$
2	Thermisch beheersconcept	10	$10^2$	$10^3$
3	Allemaal	1	10	$10^2$

### 5.1.3 Fractie geaërosoliseerde bacteriën

In plaats van de fractie verneveld water wordt er gerekend met de fractie geaërosoliseerde bacteriën (concentratie bacteriën in de lucht gedeeld door de concentratie bacteriën in het water). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vernevelde waterfractie terwijl de fractie geaërosoliseerde bacteriën uit verschillende studies naar legionella-gehalten in aerosolen afgeleid kan worden.

De fractie geaërosoliseerde bacteriën verschilt per toepassing. Bij toepassingen die veel water vernevelen (douche, whirlpool) zal de fractie geaërosoliseerde bacteriën hoog zijn.

De fractie geaërosoliseerde bacteriën kan gesplitst worden in een inadembare en in een niet-inadembare fractie. Omdat de afmetingen van inadembare aerosolen per studie verschillen en omdat het aantal studies naar legionella in aerosolen beperkt is, wordt gerekend met de totale fractie geaërosoliseerde bacteriën. Dit houdt in dat alle gevormde aerosolen inadembaar zijn. Dit sluit aan bij de worst case benadering uit paragraaf 4.1 waarbij men ervan uitgaat dat alle ingeademde bacteriën in de longen terechtkomen.

In tabel 5.2 wordt per toepassing de fractie geaërosoliseerde bacteriën weergegeven. In het onderstaande wordt per toepassing uitgelegd hoe de fractie geaërosoliseerde bacteriën is bepaald.

Tabel 5.2: Totale fractie geaërosoliseerde bacteriën per toepassing

TOEPASSING	FRACTIE GEAËROSOLISEERDE BACTERIËN [%]		
	Minimaal	Meest waarschijnlijk	Maximaal
Douche	$1 \cdot 10^{-7}$	$3 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-5}$
Whirlpool	$1 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-4}$
Kraan	$1 \cdot 10^{-8}$	$3 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-6}$
Toilet	$3 \cdot 10^{-12}$	$5 \cdot 10^{-12}$	$1 \cdot 10^{-11}$

#### Toepassing Kraan

In tabel 5.3 wordt de fractie geaërosoliseerde bacteriën bij gebruik van de kraan berekend. De gegevens zijn afkomstig uit een studie van Bollin [1985]. In deze studie zijn twee soorten aërosolsamplers gebruikt bij bemonstering van de lucht rond de kraan, die onderscheid maken in inadembare en niet-inadembare aerosolen. Van de 19 onderzochte monsters in 14 verschillende kamers, waren zes monsters positief. Van de aangetoonde bacteriën was ongeveer 50% afkomstig uit aerosolen met een diameter tussen 1 en 8  $\mu\text{m}$ . Doordat er slechts vijf bruikbare datareeksen beschikbaar zijn wordt er geen onderscheid gemaakt in inadembaar en niet-inadembaar aerosolen. De berekende fractie geaërosoliseerde bacteriën in tabel 5.3 is dus de totale fractie (inadembaar + niet-inadembaar).

Tabel 5.3: Fractie geaërosoliseerde bacteriën bij gebruik van de kraan [ $15 \text{ ft}^3 = 0.43 \text{ m}^3$ ]

ROOM	WATER CULTURE [CFU/ML]	AIR CULTURE			FRACTIE GEAËROSOLISEERDE BACTERIËN
		CFU	ft <sup>3</sup> sampled	CFU/m <sup>3</sup>	
188 <sup>c</sup>	>200	2	15	4.7	$< 2.3 \cdot 10^{-8}$
514 <sup>d</sup>	3	3	15	7	$2.3 \cdot 10^{-6}$
518 <sup>d</sup>	200	5	15	11.6	$5.8 \cdot 10^{-8}$
557 <sup>d</sup>	187	1	15	2.3	$1.2 \cdot 10^{-8}$
948 <sup>d</sup>	23	1	5	7	$3.0 \cdot 10^{-7}$
1158 <sup>d</sup>	0	1	10	3.5	-

Wanneer de fracties uit tabel 5.3 vergeleken worden met de fractie geaërosoliseerde bacteriën bij een luchtbevochtiger uit een studie van Breiman [1990b] (concentratie in het water: 9000 CFU/ml, concentratie in de aërosolen: 2300 CFU/m<sup>3</sup>, fractie geaërosoliseerde bacteriën  $2.6 \cdot 10^{-7}$ ) kan geconcludeerd worden dat de kraan verhoudingsgewijs veel aërosolen produceert. Dit is niet in overeenstemming met de verwachting dat een luchtbevochtiger veel meer aërosolen vormt dan een kraan. De werking van een luchtbevochtiger is immers gebaseerd op het vernevelen van water en dus zullen er veel meer aërosolen gevormd worden dan bij een kraan. Noch bovenstaande tabel, noch de berekening aan de luchtbevochtiger zegt echter iets over de fractie inadembare aërosolen. Deze fractie zal naar verwachting veel groter zijn bij een luchtbevochtiger dan bij een kraan.

De minimale fractie bacteriën die geaërosoliseerd wordt bij de kraan is gelijk aan de kleinste waarde uit tabel 5.3. De maximale fractie is gelijk aan de maximale waarde uit tabel 5.3. Merk op dat de maximale waarde in tabel 5.3 gevonden wordt bij de laagste concentratie bacteriën in het water. De meest waarschijnlijke fractie wordt berekend door het gemiddelde te nemen van kamer 188<sup>c</sup>, 518<sup>d</sup> en 557<sup>d</sup> omdat de concentratie bacteriën in het water bij deze kamers van dezelfde grootte-orde is.

#### Toepassing Douche

De fractie geaërosoliseerde bacteriën bij gebruik van de douche wordt in tabel 5.4 berekend. De gegevens zijn, net als de gegevens van de kraan, afkomstig uit een studie van Bollin [1985]. Bij bemonstering van de lucht in de douche zijn wederom twee soorten aërosolsamplers gebruikt. Van de vier monsters genomen in twee douches, waren er twee positief. Van de aangetoonde bacteriën was ongeveer 90% afkomstig uit aërosolen met een diameter tussen 1 en 5 µm. Ook hier wordt geen onderscheid gemaakt in inadembaar en niet-inadembaar aërosolen wegens het gebrek aan voldoende datareeksen. De fractie geaërosoliseerde bacteriën in tabel 5.4 is dus de totale fractie (inadembaar + niet-inadembaar).

Tabel 5.4: Fractie geaërosoliseerde bacteriën bij gebruik van de douche [ $15 \text{ ft}^3 = 0.43 \text{ m}^3$ ].

ROOM	WATER CULTURE [CFU/ML]	AIR CULTURE			FRACTIE GEAËROSOLISEERDE BACTERIËN
		CFU	ft <sup>3</sup> sampled	CFU/m <sup>3</sup>	
3E <sup>c</sup>	>200	5	30	5.8	$< 2.9 \cdot 10^{-8}$
5W <sup>c</sup>	>200	3	30	3.5	$< 1.7 \cdot 10^{-8}$

Bij vergelijking van tabel 5.4 met tabel 5.3 lijkt het alsof de kraan een grotere fractie bacteriën aërosoliseert dan de douche. Dit is niet in overeenstemming met de verwachting. De bovenstaande tabellen worden vertekend doordat het aantal positieve tappunten niet vermeld wordt, alleen de gegevens van de positieve tappunten zijn opgenomen in de tabellen. Bovendien is de totale fractie geaërosoliseerde bacteriën berekend. Dit zegt echter niets over de fractie inadembare aërosolen.

Kranen vormen waarschijnlijk minder efficiënt aërosolen dan douches omdat legionella slechts bij 6 van de 19 onderzochte kranen is aangetoond tegen 2 van de 4 onderzochte douches. Deze aantallen zijn echter te klein zijn voor statistische analyse [Breiman, 1990b]. Verder blijkt uit het onderzoek dat aërosolen gevormd bij de kraan gelijkelijk zijn verdeeld over inadembare deeltjes en niet-inadembare deeltjes terwijl bij de douche gevormde aërosolen voor 90% tot de inadembare deeltjes horen. Dit verschil suggereert dat bij de kraan grotere aërosolen gevormd worden dan bij de douche. Als laatste wordt in het artikel expliciet opgemerkt dat men niet tot doel had om het aantal organismen in het water te correleren met het aantal organismen in de lucht.

Dennis [1984] toonde in de lucht van een doucheruimte 0,33 legionella-bacteriën per m<sup>3</sup> aan. De concentratie bacteriën in het water bedroeg 10<sup>3</sup> per liter. De fractie geaërosoliseerde bacteriën was dus gelijk aan 3,3·10<sup>-7</sup>. Deze fractie is dus circa een factor 10 groter dan de fracties in tabel 5.4.

De fracties geaërosoliseerde bacteriën bij gebruik van de douche worden berekend door de fracties van de kraan met 10 te vermenigvuldigen. Op deze manier wordt de grotere fractie inadembare aërosolen en het grotere aantal positieve punten verdisconteerd.

#### *Toepassing toilet*

De fracties geaërosoliseerde bacteriën bij gebruik van het toilet zijn afkomstig uit het rapport "Microbiologische veiligheid van huishoudwater" en gelden voor de E.coli bacterie. Er is gekozen voor E.coli omdat dit net als legionella een bacterie is. De overige twee onderzochte micro-organismen zijn MS2-fagen en sporen van *C.bifermentans*.

#### *Toepassing whirlpool*

De fracties van de whirlpool worden berekend door de fracties van de kraan met 100 te vermenigvuldigen. Er wordt aangenomen dat een whirlpool meer aërosolen vormt in het inadembare traject dan de douche en dat er ook meer positieve punten zijn.

### **5.1.4. Concentratie bacteriën in de lucht**

De concentratie bacteriën in de lucht (concentratie bacteriën in aërosolen) volgt uit vermenigvuldiging van de concentratie bacteriën aan de tap met de fractie geaërosoliseerde bacteriën, in formulevorm:

concentratie bacteriën in de lucht [n/l] = legionella-concentratie aan de tap [n/l] x fractie geaërosoliseerde bacteriën [%].

### **5.1.5 Blootstellingsduur per toepassing**

De blootstellingsduur is de tijd per toepassing waaraan een persoon per blootstelling wordt blootgesteld uitgedrukt in minuten. De totale blootstellingsduur in minuten per bezoek volgt uit vermenigvuldiging van de blootstellingsfrequentie per toepassing per bezoek met de blootstellingsduur per toepassing per blootstelling.

Een schatting van de blootstellingsduur per toepassing per blootstelling wordt in tabel 5.5 weergegeven.



Tabel 5.5: Blootstellingsduur per toepassing per blootstelling

TOEPASSING	BLOOTSTELLINGSDUUR PER BLOOTSTELLING [MINUTEN]		
	Minimaal	Meest waarschijnlijk	Maximaal
Douche	2	6	12
Whirlpool	5	10	20
Kraan	0.5	1	2
Toilet	1	2	5

### 5.1.6 Blootstellingsfrequentie per toepassing

De blootstellingsfrequentie per toepassing is gedefinieerd als het aantal blootstellingen aan een bepaalde toepassing per zwembadbezoek.

In tabel 5.6 staat een schatting van de blootstellingsfrequentie per toepassing per zwembadbezoek omdat exacte gegevens over de blootstellingsfrequentie ontbreken. Het kraangebruik is gelijk gekozen aan toiletgebruik onder het credo "handen wassen na het plassen". Ondanks dat er bij gebruik van het toilet en de kraan sprake is van afhankelijkheid wordt dit niet meegenomen in de berekening van de blootstelling. De blootstelling wordt tweemaal bepaald: éénmaal voor het toilet en éénmaal voor de kraan.

Tabel 5.6 Blootstellingsfrequentie per toepassing per bezoek

TOEPASSING	BLOOTSTELLINGSFREQUENTIE PER BEZOEK		
	Minimaal	Meest waarschijnlijk	Maximaal
Douche	1	2	4
Whirlpool	0	1	3
Kraan	0	1	4
Toilet	0	1	4

### 5.1.7 Ademminuutvolume

In tabel 5.7 wordt het ademminuutvolume weergegeven. De gebruikte gegevens zijn afkomstig uit paragraaf 4.1.6.

Tabel 5.7: Ademminuutvolume

ADEMMINUUTVOLUME [L/MIN]		
Minimaal	Meest waarschijnlijke	Maximaal
7.5	20	125

### 5.1.8 Dosis-respons relatie

De dosis-respons relatie voor het overlijden van gezonde mannetjescavia's uit paragraaf 4.2.1 wordt gebruikt voor de berekening van de infectiekans. Deze dosis-respons relatie ziet er als volgt uit:

$$P_{\text{sterfte, cavia}} = 1 - \left( 1 + \frac{\mu}{10^{10,5379}} \right)^{-10^{5,25035}} \quad \text{Vergelijking 5.1}$$

Er wordt dus aangenomen dat de dosis benodigd voor het overlijden van cavia's gelijk is aan de dosis benodigd voor infectie bij de mens.

### 5.1.9 Kosten van infectie

De kosten van infectie zijn opgebouwd uit kosten voor ziekenhuisopname en kosten van een mensenleven in geval van overlijden.

In tabel 5.8 staat een schatting van het ziekenhuisverblijf in dagen inclusief bijbehorende kosten wanneer een persoon geïnfecteerd raakt. De minimale kosten zijn nul omdat infectie niet altijd ziekte tot gevolg heeft. De kosten voor opname variëren niet, omdat dit een door de overheid vastgesteld bedrag is, te weten € 500 per dag.

Tabel 5.8: *Ziekenhuisverblijf in dagen in geval van infectie en bijbehorende opnamekosten*

KOSTEN MEDISCHE BEHANDELING [€/PATIËNT]	MINIMAAL	MEEST WAARSCHIJNLIJK	MAXIMAAL
Ziekenhuisverblijf [dagen]	0	7	28
Kosten [€]	0	3500	14000

De EU hanteert voor de kosten van een mensenleven €3.400.000,- ongeacht de levensverwachting van de overleden persoon. Voor de kans op overlijden wordt aangenomen dat deze gelijk is aan éénhonderdste van de infectiekans.

### 5.1.10 Kosten per beheersstrategie

Omdat het niet mogelijk is gebleken om kentallen of richtbedragen voor de kosten van de invoering van de Tijdelijke Regeling per leidingwatersysteem vast te stellen [DHV, 2000], zijn de kosten per beheersstrategie geschat. In tabel 5.9 staan de investeringskosten van de getroffen beheersmaatregelen per beheersstrategie.

Tabel 5.9: *Kosten per beheersstrategie*

BEHEERSSTRATEGIE	GETROFFEN BEHEERSMAATREGELLEN	KOSTEN [€/JAAR]
1	Geen (nulvariant)	0
2	Thermisch beheersconcept (spoelen met heet water)	10.000
3	Allemaal	100.000

## 5.2 Resultaten voorbeeld risico-analyse

De resultaten per beheersstrategie staan in bijlage 1 tot en met 3. Per grafiek is het gemiddelde, de standaard deviatie en de som van het gemiddelde en driemaal de standaarddeviatie bepaald.

Het gemiddelde geeft het “centrum” van de kansverdeling aan en wordt ook wel de verwachtingswaarde genoemd. Het gemiddelde is dus de waarde die in 50% van de gevallen overschreden of onderschreden wordt.

De variantie geeft de mate van spreiding rond het gemiddelde aan. De wortel uit de variantie noemt men de standaard deviatie of de standaardafwijking. De standaard deviatie is dus indirect ook een maat voor de spreiding rond de verwachtingswaarde.

De som van het gemiddelde en driemaal de standaarddeviatie wordt door de overheid gehanteerd als “veilige” grens voor allerlei uiteenlopende veiligheidsvraagstukken.

### 5.2.1 Blootstelling per beheersstrategie

Met behulp van Monte Carlo Simulatie worden per parameter 1000 random trekkingen gedaan uit de driehoeksverdeling. Door per trekking de legionella-concentratie aan de tap, de fractie geaërosoliseerde bacteriën per toepassing, de blootstellingsduur per toepassing per blootstelling, de blootstellingsfrequentie per toepassing per bezoek en het ademminuutvolume met elkaar te vermenigvuldigen wordt de kansdichtheidsfunctie van de blootstelling per toepassing per bezoek bepaald.

De totale blootstelling per bezoek is gelijk aan de som van de blootstellingen per toepassing per bezoek.

In tabel 5.10 worden de blootstelling per toepassing per beheersstrategie en de totale blootstelling per beheersstrategie weergegeven. De gegevens zijn afkomstig uit de grafieken in bijlagen 1 tot en met 3.

Tabel 5.10: *Blootstelling per bezoek*

BLOOTSTELLING PER BEZOEK				
Toepassing	Beheersstrategie	1	2	3
Douche	gemiddelde (gem)	$1.1 \cdot 10^3$	1.2	$1.2 \cdot 10^{-1}$
	standaard deviatie (std)	$1.5 \cdot 10^3$	1.5	$1.5 \cdot 10^{-1}$
	gem + 3·std	$5.5 \cdot 10^3$	5.8	$5.8 \cdot 10^{-1}$
Whirlpool	gemiddelde (gem)	$1.3 \cdot 10^4$	$1.4 \cdot 10^1$	1.4
	standaard deviatie (std)	$2.0 \cdot 10^4$	$2.1 \cdot 10^1$	2.1
	gem + 3·std	$7.4 \cdot 10^4$	$7.7 \cdot 10^1$	7.7
Kraan	gemiddelde (gem)	$2.6 \cdot 10^1$	$2.8 \cdot 10^{-2}$	$2.8 \cdot 10^{-3}$
	standaard deviatie (std)	$3.9 \cdot 10^1$	$4.1 \cdot 10^{-2}$	$4.1 \cdot 10^{-3}$
	gem + 3·std	$1.4 \cdot 10^2$	$1.5 \cdot 10^{-1}$	$1.5 \cdot 10^{-2}$
Toilet	gemiddelde (gem)	$2.1 \cdot 10^{-4}$	$2.3 \cdot 10^{-7}$	$2.3 \cdot 10^{-8}$
	standaard deviatie (std)	$3.0 \cdot 10^{-4}$	$3.1 \cdot 10^{-7}$	$3.1 \cdot 10^{-8}$
	gem + 3·std	$1.1 \cdot 10^{-4}$	$1.2 \cdot 10^{-6}$	$1.2 \cdot 10^{-7}$
Totaal	gemiddelde (gem)	$1.4 \cdot 10^4$	$1.5 \cdot 10^1$	1.5
	standaard deviatie (std)	$2.1 \cdot 10^4$	$2.2 \cdot 10^1$	2.2
	gem + 3·std	$7.7 \cdot 10^4$	$8.0 \cdot 10^1$	8.0

De volgorde van oplopende blootstelling per toepassing (toilet, kraan, douche, whirlpool) stemt uiteraard overeen met de fractie geaërosoliseerde bacteriën. Bij een toepassing met een relatief grote fractie geaërosoliseerde bacteriën komen relatief veel bacteriën in de lucht terecht waardoor de gemiddelde blootstelling en de standaard deviatie ook relatief hoog zijn.

Zoals verwacht nemen de blootstelling per toepassing en de totale blootstelling per beheersstrategie af naarmate er meer beheersmaatregelen getroffen worden. Door het treffen van beheersmaatregelen neemt immers de concentratie bacteriën aan de tap af waardoor er minder bacteriën in de lucht terecht komen en de blootstelling dus ook lager is. Ook neemt de standaard deviatie af naarmate er meer beheersmaatregelen getroffen worden. Dit komt omdat het de spreiding in de concentratie bacteriën aan de tap kleiner wordt. Bij beheersstrategie 1 varieert de concentratie tussen de  $10^3$  en de  $10^6$  bacteriën per liter. Bij beheersstrategie 3 varieert de concentratie tussen de 1 en de  $10^2$  bacteriën per liter. Het effect van beheersmaatregelen is dus tweeledig: enerzijds verlagen beheersmaatregelen de blootstelling anderzijds verkleinen beheersmaatregelen de spreiding.

### 5.2.2 Infectiekans per beheersstrategie

De infectiekans per toepassing per bezoek wordt berekend door de blootstelling per toepassing in te vullen in de dosis-respons relatie voor het overlijden van gezonde cavia's. De totale infectiekans per bezoek wordt berekend door de totale blootstelling in te vullen in de dosis-respons relatie.

In tabel 5.11 worden per beheersstrategie de infectiekans per toepassing per bezoek en de totale infectiekans per bezoek weergegeven. De gegevens zijn afkomstig uit de grafieken in bijlagen 1 tot en met 3.

Tabel 5.11: Infectiekans per beheersstrategie

INFECTIEKANS PER BEZOEK				
Toepassing	Beheersstrategie	1	2	3
Douche	gemiddelde (gem)	$5.4 \cdot 10^{-3}$	$6.0 \cdot 10^{-6}$	$6.0 \cdot 10^{-7}$
	standaard deviatie (std)	$7.5 \cdot 10^{-3}$	$7.9 \cdot 10^{-6}$	$7.9 \cdot 10^{-7}$
	gem + 3·std	$2.8 \cdot 10^{-2}$	$3.0 \cdot 10^{-5}$	$3.0 \cdot 10^{-6}$
Whirlpool	gemiddelde (gem)	$5.9 \cdot 10^{-2}$	$7.2 \cdot 10^{-5}$	$7.2 \cdot 10^{-6}$
	standaard deviatie (std)	$8.4 \cdot 10^{-2}$	$1.1 \cdot 10^{-4}$	$1.1 \cdot 10^{-5}$
	gem + 3·std	$3.1 \cdot 10^{-1}$	$4.0 \cdot 10^{-4}$	$4.0 \cdot 10^{-5}$
Kraan	gemiddelde (gem)	$1.3 \cdot 10^{-4}$	$1.4 \cdot 10^{-7}$	$1.4 \cdot 10^{-8}$
	standaard deviatie (std)	$2.0 \cdot 10^{-4}$	$2.1 \cdot 10^{-7}$	$2.1 \cdot 10^{-8}$
	gem + 3·std	$7.4 \cdot 10^{-4}$	$7.7 \cdot 10^{-7}$	$7.7 \cdot 10^{-8}$
Toilet	gemiddelde (gem)	$1.1 \cdot 10^{-9}$	$4.0 \cdot 10^{-14}$	0.0
	standaard deviatie (std)	$1.5 \cdot 10^{-9}$	$1.2 \cdot 10^{-12}$	0.0
	gem + 3·std	$5.8 \cdot 10^{-9}$	$3.8 \cdot 10^{-12}$	0.0
Totaal	gemiddelde (gem)	$6.4 \cdot 10^{-2}$	$7.8 \cdot 10^{-5}$	$7.8 \cdot 10^{-6}$
	standaard deviatie (std)	$8.6 \cdot 10^{-2}$	$1.1 \cdot 10^{-4}$	$1.1 \cdot 10^{-5}$
	gem + 3·std	$3.2 \cdot 10^{-1}$	$4.1 \cdot 10^{-4}$	$4.1 \cdot 10^{-5}$

Voor de infectiekans geldt hetzelfde als voor de blootstelling:

- Bij toepassingen met een relatief grote fractie geaërosoliseerde bacteriën zijn de gemiddelde infectiekans en de standaard deviatie relatief hoog.
- Hoe meer beheersmaatregelen getroffen worden hoe kleiner de infectiekans.
- Hoe meer beheersmaatregelen hoe kleinere de standaard deviatie.

Bij beheersstrategie 3 zijn bij de toepassing toilet de gemiddelde infectiekans en de standaard deviatie nul. Dit hangt samen met de vorm van de dosis-respons relatie, zie figuur 4.6 in paragraaf 4.2.1. Voor het Beta-Poisson model geldt dat wanneer de dosis  $\mu$  voldoende klein wordt, het model geschreven kan worden als:

$$P_{\text{inf}} = \left( \frac{\alpha}{\beta} \right) \cdot \mu \quad \text{Vergelijking 5.2}$$

Waarbij de fractie  $\alpha/\beta$  een evenredigheidsconstante is tussen de kans op infectie  $P_{\text{inf}}$  en de dosis  $\mu$ .

De dosis-respons relatie voor infectie bij de mens bij een kleine dosis wordt dan:

$$P_{\text{infectie, mens}} = \left( \frac{10^{5.25035}}{10^{10.5379}} \right) \cdot \mu = 5.2 \cdot 10^{-6} \cdot \mu \quad \text{Vergelijking 5.3}$$

Wanneer de dosis voldoende klein is, zoals bij het toilet het geval is, zal de infectiekans nagenoeg nul zijn. Dit verschijnsel is ook terug te zien in tabel 5.11.

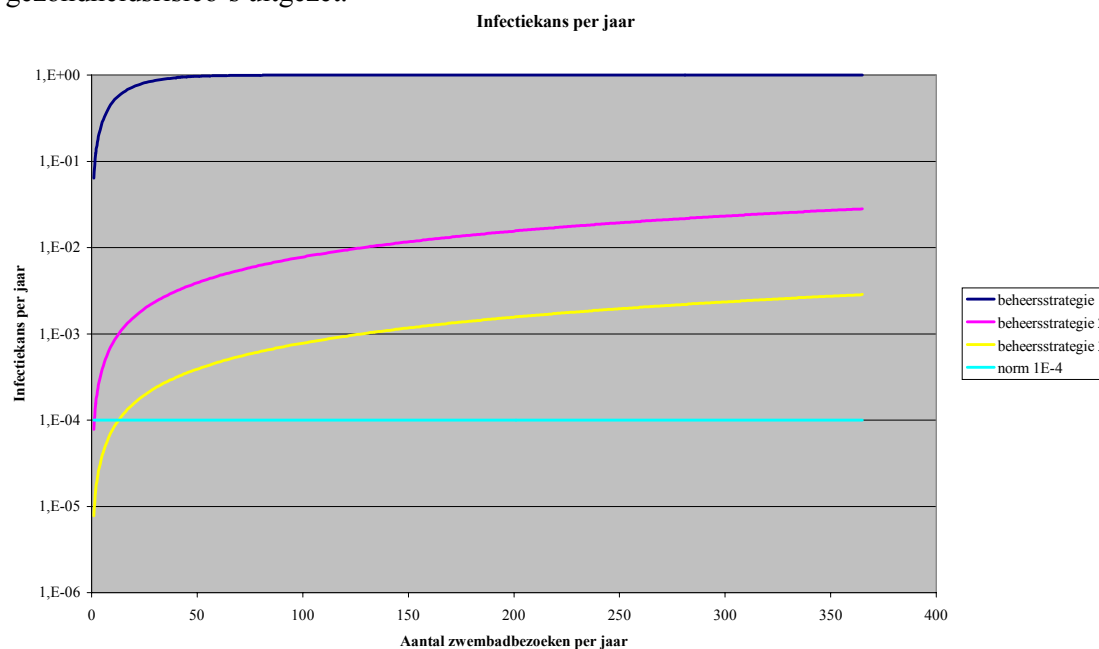
Vanuit de totale infectiekans per bezoek kan de jaarlijkse infectiekans berekend. De jaarlijkse infectiekans per persoon is afhankelijk van het aantal keren dat men per jaar het zwembad bezoekt. De jaarlijkse infectiekans wordt berekend door de kans op nul infecties gedurende een bezoek te verheffen tot de  $x^{\text{ste}}$  macht, waarbij  $x$  gelijk is aan het aantal zwembadbezoeken op jaarbasis, en deze waarde van 1 af te trekken. In formulevorm:

$$P_{\text{inf,jaar}} = 1 - (1 - P_{\text{inf,bezoek}})^x \quad \text{Vergelijking 5.4}$$

Waarin:

$P_{\text{inf,jaar}}$	=	infectiekans per persoon per jaar (kans op één of meer Infecties per jaar)
$P_{\text{inf,bezoek}}$	=	infectiekans per bezoek
$x$	=	aantal zwembadbezoeken per jaar

In figuur 5.1 wordt per beheersstrategie de gemiddelde jaarlijkse infectiekans per persoon weergegeven als functie van het aantal zwembadbezoeken per jaar. Tevens is de door de overheid gehanteerde norm (een infectiekans van  $10^{-4}$  per jaar) voor microbiologische gezondheidsrisico's uitgezet.



Figuur 5.1: Jaarlijkse infectiekans per persoon als functie van het aantal zwembadbezoeken per jaar

Uit bovenstaande grafiek blijkt dat beheersstrategie 1 nooit aan de norm voldoet. Dit is logisch omdat de infectiekans per dag al groter is dan de norm ( $6.4 \cdot 10^{-2}$  versus  $1 \cdot 10^{-4}$ ). Beheersstrategie 2 voldoet alleen aan de norm voor de dagelijkse infectiekans ( $1 \cdot 10^{-4}$  versus  $6.4 \cdot 10^{-2}$ ). Zodra het aantal zwembadbezoeken groter wordt dan 1 wordt de norm overschreden. Wanneer bijvoorbeeld een persoon het zwembad tweemaal per jaar bezoekt heeft hij een infectiekans van  $1.56 \cdot 10^{-4}$  per jaar. Dit is dus al groter dan de norm. Beheersstrategie 3 voldoet aan de norm zolang het aantal zwembadbezoeken per jaar lager is dan 14. Bij 13 bezoeken bedraagt de jaarlijkse infectiekans  $1.0 \cdot 10^{-4}$ . Het is logisch dat beheersstrategie 3 het langst aan de norm voldoet omdat de infectiekans per dag het kleinst is van de drie beheersstrategieën ( $7.8 \cdot 10^{-6}$  versus  $7.8 \cdot 10^{-5}$  versus  $6.4 \cdot 10^{-2}$ ).

Bij het hanteren van de norm dient in ogenschouw genomen te worden dat deze geldt voor de totale blootstelling per jaar. Mensen worden niet alleen in het zwembad aan legionella blootgesteld maar op tal van andere plaatsen. Wanneer exact bekend is waar mensen worden blootgesteld en aan welke dosis kunnen locatiegerichte normen worden opgesteld zodat de totale individuele infectiekans van  $1 \cdot 10^{-4}$  per jaar niet wordt overschreden.

Benadrukt moet worden dat bovenstaande conclusies gebaseerd zijn op een groot aantal aannamen:

- De infectiekans is berekend met behulp van de dosis-respons relatie voor het overlijden van cavia's. Waarschijnlijk zijn cavia's veel gevoeliger dan mensen.
- De totale blootstelling bij een bezoek aan het zwembad is afhankelijk van meer toepassingen dan de hier genoemde vier. Om de totale blootstelling te kunnen bepalen dienen alle toepassingen meegenomen te worden.
- Alle ingeademde bacteriën komen in de longen terecht (worst case). In werkelijkheid zal een bepaald percentage van de hoeveelheid ingeademde bacteriën bij uitademing de longen weer verlaten. Dit percentage wordt voor mensen bij aërosolen met afmetingen van  $5 \mu\text{m}$  op 50% geschat.
- Alle gevormde aërosolen zijn inadembaar (worst case). In werkelijkheid is slechts een bepaald percentage van de gevormd aërosolen inadembaar zijn. Te grote aërosolen worden tegengehouden door het trilhaarepitheel terwijl te kleine aërosolen weer worden uitgeademd.
- De fractie geaërosoliseerde bacteriën bij een kraan is gebaseerd op slechts één studie naar legionella in aërosolen. De aërosolsamplers zijn in deze studie daar geplaatst waar de kans om micro-organismen zo groot mogelijk was (worst case). De gemiddelde concentratie waaraan een persoon wordt blootgesteld is lager dan de gemeten concentratie. De fractie geaërosoliseerde bacteriën is dan dus ook overschat. De concentratie bacteriën in aërosolen kan echter onderschat zijn als gevolg van allerlei factoren, zie de opmerkingen bij tabel 5.2, waardoor de fractie geaërosoliseerde bacteriën ook onderschat is.
- De fractie geaërosoliseerde bacteriën bij de douche en de whirlpool zijn afgeleid uit de fractie geaërosoliseerde bacteriën bij een kraan door deze fractie te vermenigvuldigen met een factor 10 voor de douche en met een factor 100 voor de whirlpool. Het is mogelijk dat de fractie geaërosoliseerde bacteriën op deze manier onder- of overschat is.
- Er is een schatting gemaakt van het ademminuutvolume op basis van kentallen. Het ademminuutvolume kan van grote invloed zijn op de blootstelling.
- Er is een schatting gemaakt van de blootstellingsduur en de blootstellingsfrequentie per toepassing. Deze parameters kunnen van grote invloed zijn op de blootstelling.
- Er is geen rekening gehouden met risicogroepen die een lagere infectieuze dosis hebben dan gezonde mensen.
- Als laatste kan worden opgemerkt dat legionella een moeilijk kweekbare bacterie is waardoor de blootstelling meestal onderschat wordt.

### 5.2.3 Infectierisico per beheersstrategie

Het infectierisico is gelijk aan de som van de risicokosten van ziekenhuisopname en de risicokosten van overlijden.

De risicokosten van ziekenhuisopname worden berekend door vermenigvuldiging van het aantal geïnfecteerde personen op jaarbasis met de kosten van ziekenhuisopname. Het aantal mensen dat per jaar in het zwembad geïnfecteerd raakt volgt uit vermenigvuldiging van het aantal zwembadbezoekers per jaar ( $N = 500.000$ ) met de infectiekans per bezoek. De kosten van ziekenhuisopname worden bepaald door met behulp van Monte Carlo Simulatie 1000 random trekkingen te doen uit de driehoeksverdeling voor de kosten van ziekenhuisopname.

De risicokosten van overlijden volgen uit vermenigvuldiging van het aantal overledenen met de kosten van een mensenleven (€ 3.400.000). Het aantal overledenen is gelijk aan de sterftkans per bezoek vermenigvuldigt met het aantal zwembadbezoekers op jaarbasis. Zoals reeds gesteld in paragraaf 5.1.9 is de sterftkans gelijk aan éénhonderdste van de infectiekans. In formulevorm:

$$P_{sterf,bezoek} = \frac{1}{100} \cdot P_{inf,bezoek} \quad \text{Vergelijking 5.5}$$

In tabel 5.12 staan voor beheersstrategie 1 de risicokosten van ziekenhuisopname, de risicokosten van overlijden en het infectierisico per toepassing en voor de totale beheersstrategie. In tabel 5.13 wordt het infectierisico per beheersstrategie weergegeven.

Tabel 5.12: Infectierisico beheersstrategie 1

INFECTIERISICO [€/JAAR]				
Toepassing		Risicokosten ziekenhuis [€/jaar]	Risicokosten overlijden [€/jaar]	Infectierisico [€/jaar]
Douche	gemiddelde (gem)	$7.8 \cdot 10^6$	$9.2 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^8$
	standaard deviatie (std)	$1.1 \cdot 10^7$	$1.3 \cdot 10^8$	$1.4 \cdot 10^8$
	gem + 3·std	$4 \cdot 10^7$	$4.8 \cdot 10^8$	$5.2 \cdot 10^8$
Whirlpool	gemiddelde (gem)	$8.6 \cdot 10^7$	$1.0 \cdot 10^9$	$1.1 \cdot 10^9$
	standaard deviatie (std)	$1.2 \cdot 10^8$	$1.4 \cdot 10^9$	$1.5 \cdot 10^9$
	gem + 3·std	$4.5 \cdot 10^8$	$5.3 \cdot 10^9$	$5.7 \cdot 10^9$
Kraan	gemiddelde (gem)	$1.9 \cdot 10^5$	$2.2 \cdot 10^6$	$2.4 \cdot 10^6$
	standaard deviatie (std)	$2.9 \cdot 10^5$	$3.4 \cdot 10^6$	$3.7 \cdot 10^6$
	gem + 3·std	$1.1 \cdot 10^6$	$1.3 \cdot 10^7$	$1.4 \cdot 10^7$
Toilet	gemiddelde (gem)	1.6	$1.9 \cdot 10^1$	$2.0 \cdot 10^1$
	standaard deviatie (std)	2.3	$2.7 \cdot 10^1$	$2.9 \cdot 10^1$
	gem + 3·std	8.4	$9.9 \cdot 10^1$	$1.1 \cdot 10^2$
Totaal	gemiddelde (gem)	$9.3 \cdot 10^7$	$1.1 \cdot 10^9$	$1.2 \cdot 10^9$
	standaard deviatie (std)	$1.2 \cdot 10^8$	$1.5 \cdot 10^9$	$1.6 \cdot 10^9$
	gem + 3·std	$4.6 \cdot 10^8$	$5.5 \cdot 10^9$	$5.9 \cdot 10^9$

Tabel 5.13: Infectierisico per beheersstrategie

TOTALE INFECTIERISICO [€/JAAR]				
Beheersstrategie		Risicokosten ziekenhuis [€/jaar]	Risicokosten overlijden [€/jaar]	Infectierisico [€/jaar]
1	gemiddelde (gem)	$9.3 \cdot 10^7$	$1.1 \cdot 10^9$	$1.2 \cdot 10^9$
	standaard deviatie (std)	$1.2 \cdot 10^8$	$1.5 \cdot 10^9$	$1.6 \cdot 10^9$
	gem + 3·std	$4.6 \cdot 10^8$	$5.5 \cdot 10^9$	$5.9 \cdot 10^9$
2	gemiddelde (gem)	$1.1 \cdot 10^5$	$1.3 \cdot 10^6$	$1.4 \cdot 10^6$
	standaard deviatie (std)	$1.6 \cdot 10^5$	$1.9 \cdot 10^6$	$2.1 \cdot 10^6$
	gem + 3·std	$6.0 \cdot 10^5$	$7.0 \cdot 10^6$	$7.6 \cdot 10^6$
3	gemiddelde (gem)	$1.1 \cdot 10^4$	$1.3 \cdot 10^5$	$1.4 \cdot 10^5$
	standaard deviatie (std)	$1.6 \cdot 10^4$	$1.9 \cdot 10^5$	$2.1 \cdot 10^5$
	gem + 3·std	$6.0 \cdot 10^4$	$7.0 \cdot 10^5$	$7.6 \cdot 10^5$

Uit bovenstaande tabellen blijkt dat het infectierisico voor circa 92% bepaald wordt door de risicokosten van overlijden en voor circa 8% door de risicokosten van ziekenhuisopname. Dit beeld is vertekend doordat het bedrag dat voor een mensenleven in rekening wordt gebracht wanneer een persoon overlijdt vele malen groter is dan het maximum bedrag voor ziekenhuisopname (3.400.000 versus 14.000). Ondanks dat het aantal mensen dat komt te overlijden 100 keer kleiner is dan het aantal mensen dat geïnfecteerd wordt, wordt de grootte van het infectierisico toch bepaald door de kosten van overlijden.

In werkelijkheid zal het infectierisico hoofdzakelijk bepaald worden door de kosten verbonden aan het traject van infectie, ziekte en herstel met restverschijnselen. Vooral deze laatste is een grote kostenpost omdat bij legionella veel mensen overleven met restverschijnselen. Bovendien neemt de bijdrage aan het infectierisico van de kosten van overlijden verder af wanneer de levensverwachting van de overleden personen in de kosten van een mensenleven worden verdisconteerd. Bij legionella overlijden hoofdzakelijk oude mensen. Zij zijn “goedkoper” dan jonge mensen die hun hele arbeidszame leven nog voor zich hebben.

Om het daadwerkelijke infectierisico (frictiekosten) te kunnen bepalen zijn gegevens benodigd over het traject van infectie, ziekte, herstel met- en zonder restverschijnselen en overlijden uit epidemiologisch onderzoek.

Verder blijkt uit tabel 5.12 dat het totale infectierisico alleen bepaald wordt door de whirlpool en de douche. Dit is conform de verwachtingen omdat de fractie geaërosoliseerde bacteriën bij de kraan en het toilet aanzienlijk lager is. Op basis van deze resultaten kan dus geconcludeerd worden dat alleen beheersmaatregelen nodig zijn bij toepassingen die veel water vernevelen. De Tijdelijke Regeling is ook op dit principe gebaseerd. De Tijdelijke Regeling is zelfs nog iets gedetailleerder doordat er sprake moet zijn van vorming van relevante hoeveelheden inadembare aerosolen. Dit houdt in dat er geen beheersmaatregelen getroffen hoeven te worden bij toepassingen die veel niet-inadembare aerosolen vormen. Om dit onderscheid te kunnen maken is meer onderzoek nodig naar de vernevelde waterfractie per toepassing en de afmetingen van de gevormde aerosolen.

#### 5.2.4 Gezondheidsrisico per beheersstrategie

Het gezondheidsrisico per beheersstrategie uitgedrukt in euro's per jaar is gelijk aan de som van het infectierisico en de investeringskosten van de desbetreffende beheersstrategie.

In tabel 5.14 worden per beheersstrategie het infectierisico, de investeringskosten en het gezondheidsrisico weergegeven.

Tabel 5.14: Gezondheidsrisico per beheersstrategie

GEZONDHEIDSRISICO [€/JAAR]				
	Beheersstrategie	1	2	3
Infectierisico [€/jaar]	gemiddelde (gem)	$1.2 \cdot 10^9$	$1.4 \cdot 10^6$	$1.4 \cdot 10^5$
	standaard deviatie (std)	$1.6 \cdot 10^9$	$2.1 \cdot 10^6$	$2.1 \cdot 10^5$
	gem + 3·std	$5.9 \cdot 10^9$	$7.6 \cdot 10^6$	$7.6 \cdot 10^5$
Kosten beheersmaatregelen [€/jaar]		0	$1.0 \cdot 10^4$	$1.0 \cdot 10^5$
Gezondheidsrisico [€/jaar]	gemiddelde (gem)	$1.2 \cdot 10^9$	$1.5 \cdot 10^6$	$2.4 \cdot 10^5$
	standaard deviatie (std)	$1.6 \cdot 10^9$	$2.1 \cdot 10^6$	$2.1 \cdot 10^5$
	gem + 3·std	$5.9 \cdot 10^9$	$7.6 \cdot 10^6$	$8.6 \cdot 10^5$

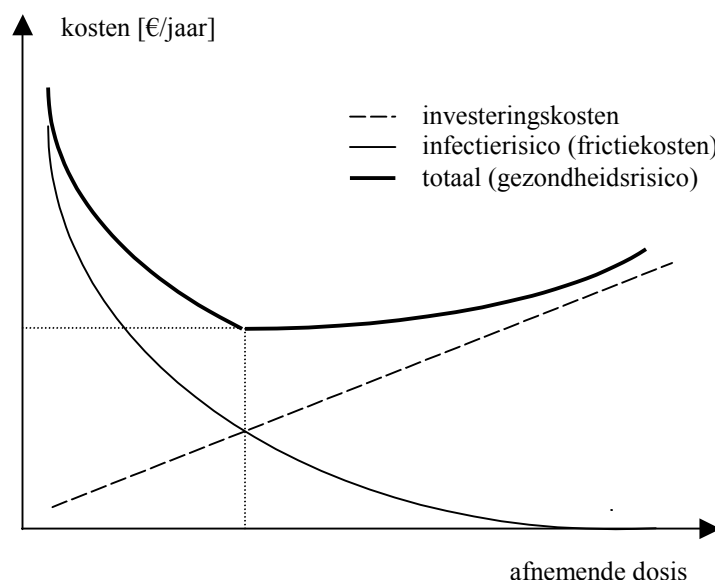


Het infectierisico neemt af naarmate er meer beheersmaatregelen getroffen worden. Dit is logisch omdat de concentratie bacteriën aan de tap afneemt als gevolg van de beheersmaatregelen. Hierdoor neemt de blootstelling af waardoor minder personen geïnfecteerd raken. Hoe minder personen geïnfecteerd raken hoe lager de kosten voor ziekenhuisopname en de kosten van overlijden.

Bij beheersstrategie 2 wordt het gezondheidsrisico voor circa 93% bepaald door het infectierisico en voor circa 7% door de kosten van de beheersmaatregelen. Bij beheersstrategie 3 wordt het gezondheidsrisico voor circa 58% bepaald door het infectierisico en voor circa 42% door de kosten van de beheersmaatregelen. Naarmate er meer beheersmaatregelen getroffen worden neemt het belang van de kosten van de beheersmaatregelen in het gezondheidsrisico toe. Dit komt omdat enerzijds de kosten van de beheersmaatregelen toenemen en anderzijds omdat het infectierisico afneemt.

Op basis van bovenstaande resultaten kan geconcludeerd worden dat de beste beslissing is om in dit zwembad beheersstrategie 3 uit te voeren. Het gezondheidsrisico is dan minimaal dus deze beheersstrategie is het meest kosteneffectief. Door het doen van een grotere investering voor het treffen van beheersmaatregelen worden de kosten van infectie dusdanig gereduceerd dat het totale gezondheidsrisico lager is dan bij de overige twee beheersstrategieën.

Om het daadwerkelijke gezondheidsrisico van een zwembad te kunnen berekenen zijn gegevens benodigd over de investeringskosten van de getroffen beheersmaatregelen, de effectiviteit van de getroffen beheersmaatregelen en het infectierisico. Ofwel er is een functie nodig die aangeeft hoeveel investeringskosten gepaard gaan met het reduceren van de dosis en er is functie benodigd die de relatie aangeeft tussen de frictiekosten en de dosis. In figuur 5.2 worden deze functies en de totale kosten (gezondheidsrisico) weergegeven.



Figuur 5.2: Kosten als functie van de dosis

## 5.3 Gevoeligheidsanalyse

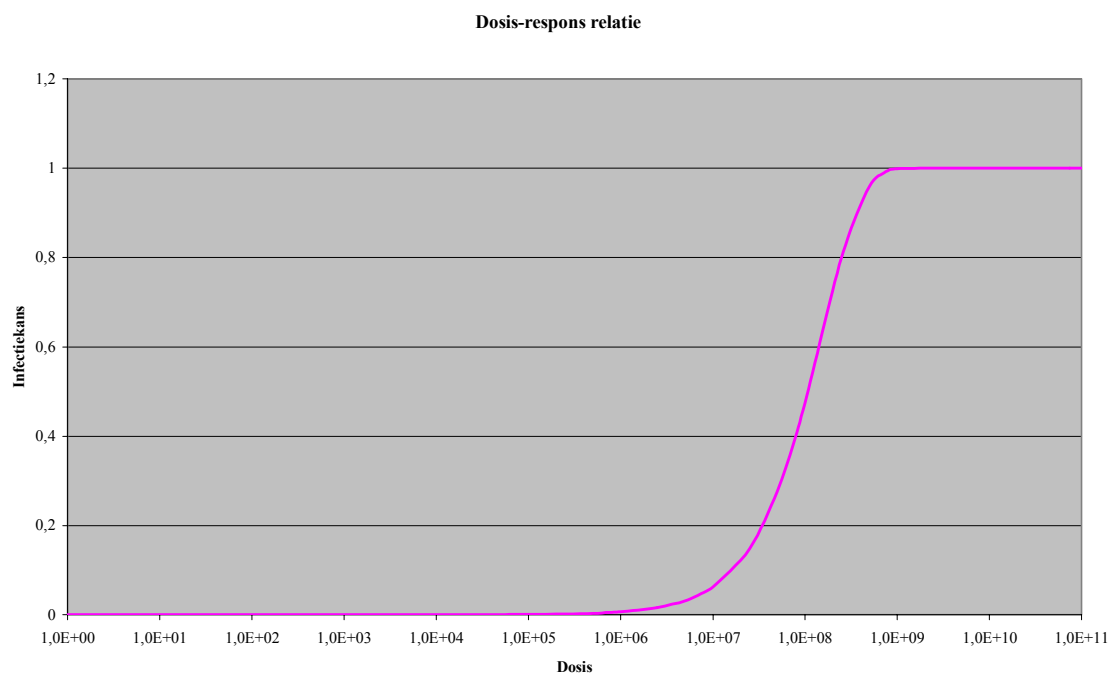
### 5.3.1 Aangepaste dosis-respons relatie

Bij dierproeven is niet zonder meer een één op één vertaling naar mensen mogelijk. De blootgestelde cavia's wogen tussen de 250 en 300 gram. Stel dat een mens gemiddeld 75 kg weegt, dan wordt de schalingsfactor 300. Wanneer vervolgens een factor 3 wordt ingevoerd om de leeftijd van de cavia's te verdisconteren, komt de totale schalingsfactor hiermee op 900, afgerond 1000. De 50% infectieuze dosis uit het experiment van Berendt [1980a] zou dan  $< 1,29 \cdot 10^5$  bedragen en de 50% letale dosis  $1,4 \cdot 10^8$ . De dosis-respons relatie voor infectie bij de mens wordt gevonden door een Beta-Poisson curve door deze waarden te fitten.

De dosis-respons relatie voor infectie bij gezonde mensen ziet er dan als volgt uit:

$$P_{\text{infectie,mens}} = 1 - \left( 1 + \frac{(\mu/1000)}{10^{10,5379}} \right)^{-10^{5,25035}} \quad \text{Vergelijking 5.6}$$

In figuur 5.3 wordt de dosis-respons relatie voor infectie bij de mens weergegeven.



Figuur 5.3: Dosis-respons relatie voor legionella-infecties bij de mens

De drie beheersstrategieën zijn met deze dosis-respons relatie opnieuw doorgerekend. In bijlage 4, 5 en 6 worden de resultaten van de aangepaste dosis-respons relatie weergegeven. De blootstelling per beheersstrategie verandert uiteraard niet.

De infectiekans per beheersstrategie bij de aangepaste dosis-respons relatie staat in tabel 5.15.

Tabel 5.15: Totale infectiekans per beheersstrategie bij aangepaste dosis-respons relatie

TOTALE INFECTIEKANS PER BEZOEK			
Beheersstrategie	1	2	3
gemiddelde (gem)	$7.2 \cdot 10^{-5}$	$7.8 \cdot 10^{-8}$	$7.8 \cdot 10^{-9}$
standaard deviatie (std)	$1.1 \cdot 10^{-4}$	$1.1 \cdot 10^{-7}$	$1.1 \cdot 10^{-8}$
gem + 3·std	$4.0 \cdot 10^{-4}$	$4.1 \cdot 10^{-7}$	$4.1 \cdot 10^{-8}$

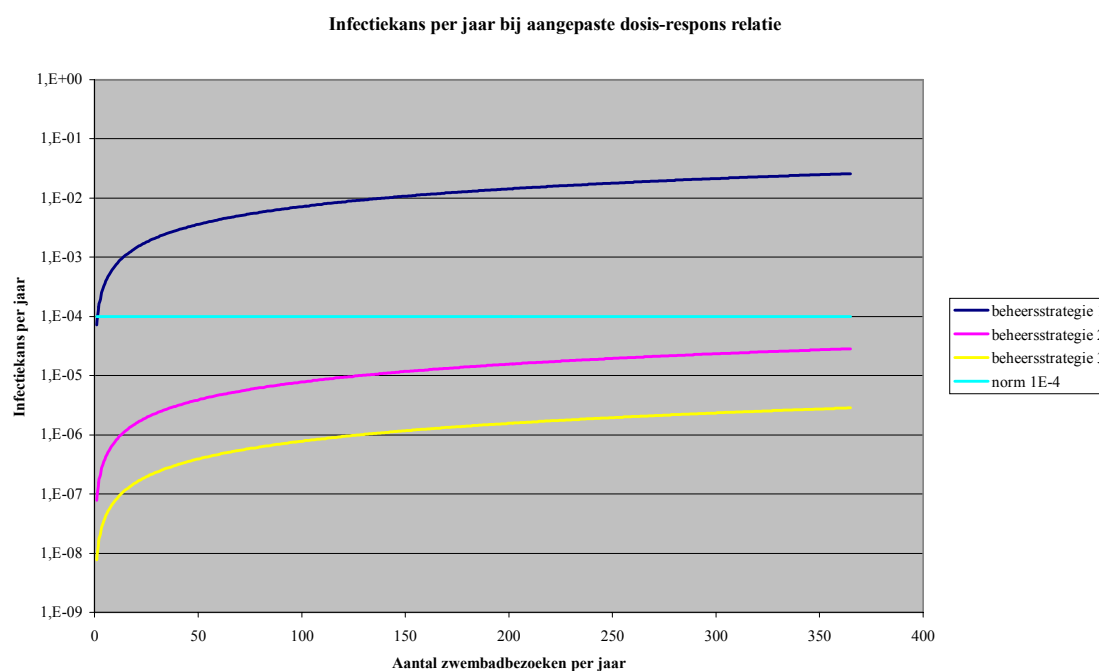
De infectiekans wordt bij beheersstrategie 2 en 3 1000 keer kleiner dan de infectiekans bij de dosis-respons relatie voor het overlijden van cavia's, zie tabel 5.11. Voor het Beta-Poisson model geldt immers dat wanneer de dosis  $\mu$  voldoende klein wordt, het model geschreven kan worden als:

$$P_{\text{inf}} = \left( \frac{\alpha}{\beta} \right) \cdot \mu \quad \text{Vergelijking 5.2}$$

Doordat in dit geval de dosis door 1000 gedeeld wordt, wordt aan het criterium van een voldoende kleine dosis voldaan. De dosis-respons relatie voor infectie bij de mens bij een kleine dosis wordt dan:

$$P_{\text{infectie,mens}} = \left( \frac{10^{5.25035}}{10^{10.5379}} \right) \cdot \left( \frac{\mu}{1000} \right) \quad \text{Vergelijking 5.7}$$

De jaarlijkse infectiekans kan berekend worden uit de infectiekans per bezoek. In figuur 5.4 wordt per beheersstrategie de gemiddelde jaarlijkse infectiekans bij de aangepaste dosis-respons relatie uitgezet als functie van het aantal zwembadbezoeken per jaar.



Figuur 5.4: Gemiddelde jaarlijkse infectiekans per persoon als functie van het aantal zwembadbezoeken per jaar

Uit bovenstaande grafiek blijkt dat beheersstrategie 2 en beheersstrategie 3 bij de aangepaste dosis-respons relatie aan de norm voldoen. Beheersstrategie 1 voldoet alleen aan de norm zolang het zwembad ten hoogste éénmaal per jaar bezocht wordt.

In figuur 5.4 komt het belang van de dosis-respons relatie eenduidig naar voren. Door de dosis-respons relatie voor het overlijden van cavia's te vertalen naar infectie bij de mens, door de dosis te vermenigvuldigen met een factor 1000, wordt voor beheersstrategie 2 en 3 wel aan de norm voldaan.

Doordat de dosis-respons relatie van grote invloed is op de infectiekans, dient deze relatie vastgesteld te worden voor infectie bij de mens. Dit zal middels nieuwe dierproeven moeten gebeuren vanwege de aanzienlijke pathogeniciteit van de legionella-bacterie.

In tabel 5.16 wordt het infectierisico per beheersstrategie bij de aangepaste dosis-respons relatie weergegeven

Tabel 5.16: *Totale infectierisico per beheersstrategie bij aangepaste dosis-respons relatie*

TOTALE INFECTIERISICO [€/JAAR]				
Beheersstrategie		Risicokosten ziekenhuis [€/jaar]	Risicokosten overlijden [€/jaar]	Infectierisico [€/jaar]
1	gemiddelde (gem)	$1.0 \cdot 10^5$	$1.2 \cdot 10^6$	$1.3 \cdot 10^6$
	standaard deviatie (std)	$1.6 \cdot 10^5$	$1.8 \cdot 10^6$	$2.0 \cdot 10^6$
	gem + 3·std	$5.7 \cdot 10^5$	$6.8 \cdot 10^6$	$7.3 \cdot 10^6$
2	gemiddelde (gem)	$1.1 \cdot 10^2$	$1.3 \cdot 10^3$	$1.4 \cdot 10^3$
	standaard deviatie (std)	$1.6 \cdot 10^2$	$1.9 \cdot 10^3$	$2.1 \cdot 10^3$
	gem + 3·std	$6.0 \cdot 10^2$	$7.0 \cdot 10^3$	$7.6 \cdot 10^3$
3	gemiddelde (gem)	$1.1 \cdot 10^1$	$1.3 \cdot 10^2$	$1.4 \cdot 10^2$
	standaard deviatie (std)	$1.6 \cdot 10^1$	$1.9 \cdot 10^2$	$2.1 \cdot 10^2$
	gem + 3·std	$6.0 \cdot 10^1$	$7.0 \cdot 10^2$	$7.6 \cdot 10^2$

Het infectierisico van beheersstrategie 2 en 3 bij de aangepaste dosis-respons relatie is net als de infectiekans 1000 maal kleiner dan het infectierisico bij de dosis-respons relatie voor het overlijden van cavia's in tabel 5.13.

Tevens blijkt uit bovenstaande tabel dat er niets is veranderd aan de opbouw van het infectierisico. Het infectierisico wordt nog steeds voor circa 92% bepaald door de risicokosten van overlijden en voor circa 8% door de risicokosten van ziekenhuisopname. Er is immers niets veranderd aan de kosten van ziekenhuisopname en de kosten van een mensenleven.

In tabel 5.17 staat de opbouw van het gezondheidsrisico per beheersstrategie bij de aangepaste dosis-respons relatie.

Tabel 5.17: *Gezondheidsrisico per beheersstrategie bij aangepaste dosis-respons relatie*

GEZONDHEIDSRISICO [€/JAAR]				
	Beheersstrategie	1	2	3
Infectierisico [€/jaar]	gemiddelde (gem)	$1.3 \cdot 10^6$	$1.4 \cdot 10^3$	$1.4 \cdot 10^2$
	standaard deviatie (std)	$2.0 \cdot 10^6$	$2.1 \cdot 10^3$	$2.1 \cdot 10^2$
	gem + 3·std	$7.3 \cdot 10^6$	$7.6 \cdot 10^3$	$7.6 \cdot 10^2$
Kosten beheersmaatregelen [€/jaar]		0	$1.0 \cdot 10^4$	$1.0 \cdot 10^5$
Gezondheidsrisico [€/jaar]	gemiddelde (gem)	$1.3 \cdot 10^6$	$1.1 \cdot 10^4$	$1.1 \cdot 10^5$
	standaard deviatie (std)	$2.0 \cdot 10^6$	$2.1 \cdot 10^3$	$2.1 \cdot 10^2$
	gem + 3·std	$5.9 \cdot 10^9$	$1.8 \cdot 10^4$	$1.0 \cdot 10^5$

Ook hier geldt weer dat het gezondheidsrisico van beheersstrategie 2 en 3 bij de aangepaste dosis-respons relatie net als de infectiekans 1000 maal kleiner is dan het gezondheidsrisico bij de dosis-respons relatie voor het overlijden van cavia's in tabel 5.14.

Veder blijkt uit tabel 5.17 dat er een verschuiving is opgetreden in de opbouw van het gezondheidsrisico van beheersstrategie 2 en 3. Bij beheersstrategie 2 wordt het

gezondheidsrisico voor circa 91% bepaald door de investeringskosten van de beheersmaatregelen. Dit was 7%, zie tabel 5.14. Bij beheersstrategie 3 wordt het gezondheidsrisico voor 100% bepaald door de investeringskosten van de beheersmaatregelen. Dit was 42%, zie tabel 5.14. Als gevolg van de aangepaste dosis-respons relatie is de infectiekans afgenomen, waardoor het infectierisico ook is afgenomen. Doordat de investeringskosten van de beheersmaatregelen gelijk blijven bij een afgenomen infectierisico, neemt het belang van de investeringskosten dus toe.

Op basis van de resultaten in tabel 5.17 kan geconcludeerd worden dat de beste beslissing is om in dit zwembad beheersstrategie 2 uit te voeren. Het gezondheidsrisico is dan minimaal waardoor deze beheersstrategie het meest kosteneffectief is.

Wederom komt hier het belang van de dosis-respons relatie eenduidig naar voren. Door de dosis-respons relatie voor het overlijden van cavia's te vertalen naar infectie bij de mens, door de dosis te vermenigvuldigen met een factor 1000, wordt beheersstrategie 2 de meest kosteneffectieve strategie. Doordat de dosis-respons relatie van grote invloed is op de infectiekans is de dosis-respons relatie dus ook indirect van invloed op het infectierisico en het gezondheidsrisico.

### 5.3.2 Aangepaste kosten mensenleven

Het effect van de kosten van een mensenleven ( $\text{€ } 3.4 \cdot 10^3$  in plaats van  $\text{€ } 3.4 \cdot 10^6$ ) op het gezondheidsrisico wordt geïllustreerd aan de hand van beheersstrategie 1. De resultaten van de berekening met de aangepaste kosten van een mensenleven staan in bijlage 7. De blootstelling, de infectiekans en de risicokosten van ziekenhuisopname zijn uiteraard niet veranderd.

In tabel 5.18 wordt het totale infectierisico van beheersstrategie 1 bij de aangepaste kosten van een mensenleven weergegeven.

Tabel 5.18: *Totale infectierisico beheersstrategie 1 bij aangepaste kosten mensenleven*

TOTALE INFECTIERISICO BEHEERSSTRATEGIE 1 [€/JAAR]			
	Risicokosten ziekenhuis [€/jaar]	Risicokosten overlijden [€/jaar]	Infectierisico [€/jaar]
gemiddelde (gem)	$9.3 \cdot 10^7$	$1.1 \cdot 10^6$	$9.4 \cdot 10^7$
standaard deviatie (std)	$1.2 \cdot 10^8$	$1.5 \cdot 10^6$	$1.3 \cdot 10^8$
gem + 3·std	$4.6 \cdot 10^8$	$5.5 \cdot 10^6$	$4.7 \cdot 10^8$

De risicokosten van overlijden zijn 1000 keer kleiner bij de aangepaste kosten van een mensenleven dan de risicokosten van overlijden van de referentie, zie tabel 5.13. Dit komt omdat de blootstelling gelijk is gebleven terwijl de kosten van een mensenleven 1000 keer lager zijn geworden. Hierdoor is ook de opbouw van het infectierisico gewijzigd. Het infectierisico wordt nu voor circa 1% bepaald door de risicokosten van overlijden en voor circa 99% door de risicokosten van ziekenhuisopname. Dit was respectievelijk 92% versus 8. Doordat de risicokosten van ziekenhuisopname nu het zwaartepunt vormen is het totale infectierisico afgenomen.

Bovenstaande veranderingen gaan ook voor beheersstrategie 2 en 3 op.

In tabel 5.19 staat de opbouw van het gezondheidsrisico voor beheersstrategie 1 bij de aangepaste kosten van een mensenleven.

Tabel 5.19: Gezondheidsrisico beheersstrategie 1 bij aangepaste kosten mensenleven

GEZONDHEIDSRISICO [€/JAAR]		
Infectierisico [€/jaar]	gemiddelde (gem)	$9.4 \cdot 10^7$
	standaard deviatie (std)	$1.3 \cdot 10^8$
	gem + 3·std	$4.7 \cdot 10^8$
Kosten beheersmaatregelen [€/jaar]		0
Gezondheidsrisico [€/jaar]	gemiddelde (gem)	$9.4 \cdot 10^7$
	standaard deviatie (std)	$1.3 \cdot 10^8$
	gem + 3·std	$4.7 \cdot 10^8$

Doordat het infectierisico afneemt, neemt ook het gezondheidsrisico af ten opzichte van de referentie, zie tabel 5.14. Het infectierisico zal ook bij beheersstrategie 2 en 3 afnemen waardoor er een verschuiving zal optreden in de opbouw van het gezondheidsrisico. Doordat de investeringskosten van de beheersmaatregelen gelijk blijven bij een afgenomen infectierisico, neemt het belang van de investeringskosten dus toe. De verschuiving zal echter minder groot zijn dan bij de aangepaste dosis-respons relatie doordat het infectierisico minder afneemt, zie tabel 5.17. Op basis van een handberekening, zie tabel 5.20, wordt verwacht dat het verschil in het gezondheidsrisico tussen beheersstrategie 2 en 3 minimaal zal zijn. Uiteindelijk zal voor beheersstrategie 3 gekozen worden omdat die het laagste gezondheidsrisico oplevert.

Tabel 5.20: Handberekening van het gezondheidsrisico per beheersstrategie

GEZONDHEIDSRISICO [€/JAAR]					
Beheersstrategie	Risicokosten ziekenhuis	Risicokosten overlijden	Infectierisico	Kosten beheersmaatregelen	Gezondheidsrisico
1	$9.3 \cdot 10^7$	$1.1 \cdot 10^6$	$9.4 \cdot 10^7$	0	$9.4 \cdot 10^7$
2	$1.1 \cdot 10^5$	$1.3 \cdot 10^3$	$1.1 \cdot 10^5$	$1.0 \cdot 10^4$	$1.2 \cdot 10^5$
3	$1.1 \cdot 10^4$	$1.3 \cdot 10^2$	$1.1 \cdot 10^4$	$1.0 \cdot 10^5$	$1.1 \cdot 10^5$

In tabel 5.20 komt het belang van de frictiekosten (infectierisico) naar voren. Om een goede inschatting te kunnen maken van het gezondheidsrisico van blootstelling aan de legionella-bacterie moeten eerst de frictiekosten bepaald worden.

## 5.4 Conclusies voorbeeld risico-analyse

Om de blootstelling in een zwembad per bezoek nauwkeuriger te kunnen bepalen is onderzoek nodig naar de vernevelde waterfractie per toepassing, uitgesplitst in een inadembaar en een niet-inadembaar deel.

De infectiekans, het infectierisico en het gezondheidsrisico zijn afhankelijk van de gebruikte dosis-respons relatie.

De frictiekosten en de investeringskosten van de beheersmaatregelen zijn van invloed op het gezondheidsrisico.

Om het gezondheidsrisico van een beheersstrategie te kunnen bepalen is dan ook onderzoek nodig naar:

- Dosis-respons relatie voor infectie bij de mens;

- De relatie tussen de investeringskosten van de beheersmaatregelen en de dosis (kosten van de beheersmaatregelen versus de effectiviteit van de beheersmaatregelen);
- De relatie tussen de dosis en de frictiekosten.





## 6 Epidemiologische aspecten van legionella-pneumonie

Dit hoofdstuk staat los van de voorgaande hoofdstukken. In dit hoofdstuk worden enkele epidemiologische aspecten behandeld omdat zij veel inzicht kunnen verschaffen in hoe legionella-pneumonie zich onder de bevolking verspreid en welke risicofactoren de kans op het krijgen van legionella-pneumonie vergroten. Bovendien kunnen aan de hand van epidemiologische aspecten scenario's worden opgesteld en kunnen er uitspraken worden gedaan over de meest effectieve preventiemaatregelen.

In de eerste paragraaf worden een aantal definities van epidemiologische begrippen gegeven welke vervolgens in de tweede paragraaf gebruikt worden voor de berekening van de epidemiologische aspecten van legionella-pneumonie. In de derde paragraaf volgt een voorbeeldberekening van een scenario en in de laatste paragraaf staan de conclusies.

### 6.1 Begrippen in de epidemiologie

Voordat naar de epidemiologische aspecten van legionella-pneumonie gekeken wordt, zullen eerst een aantal definities volgen van veel gebruikte begrippen in de epidemiologie, waarna deze kort worden uitgelegd.

<i>Epidemiologie:</i>	<i>de leer van de verspreiding van ziekten</i>
-----------------------	--

Epidemiologie is de studie naar ziekten en hun patronen. Epidemiologische aspecten (patronen) kunnen per geslacht, per leeftijdscategorie maar ook naar tijd (per maand, per jaar) en ruimte (per land, per provincie) beschreven worden. Andere gebruikelijke categorieën zijn: beroepsgroep, sociale klasse, godsdienst, genetische achtergrond, stedelijk (urbaan) versus platteland (ruraal) [Bol, 1997].

<i>Epidemie:</i>	<i>een opmerkelijke toename in de mate van vóórkomen van bepaalde ziekten of ziekteverschijnselen in een bepaald tijdvak (weken, maanden,jaren, decennia) [Bouter, 1995]</i>
------------------	--

De nieuwe frequentie van de ziekteverschijnselen wordt dus vergeleken met het tot dan toe gebruikelijke achtergrondniveau. Hoeveel hoger de frequentie moet zijn om een epidemie genoemd te worden, hangt af van de ziekte die beschreven wordt. Bij sommigen ziekten zoals bijvoorbeeld rabiës (hondsdolheid) wordt een toename van enkele tientallen procenten in korte tijd al een epidemie genoemd. Bij de griep is daarentegen nog geen sprake van een epidemie bij een verdubbeling van het aantal ziektegevallen.

<i>Morbiditeit:</i>	<i>het aantal gevallen van een bepaalde ziekte onder een bepaalde groep</i>
---------------------	---

In de epidemiologie is het gebruikelijk om de morbiditeit aan te geven per 100.000 personen van een bepaalde populatie. De populatie kan bijvoorbeeld de inwoners van een land zijn.

*Mortaliteit: het aantal gestorvenen aan een bepaalde ziekte onder een bepaalde groep*

Net als de morbiditeit wordt de mortaliteit aangegeven per 100.000 personen van een bepaalde groep. Uit bovenstaande definitie volgt dat de mortaliteit van een bepaalde ziekte nooit hoger kan zijn dan de morbiditeit van die ziekte.

*Letaliteit: het aantal gestorvenen onder de patiënten met een bepaalde ziekte*

De letaliteit kan uitgedrukt worden als percentage van de patiënten of per 1000 patiënten. Uit bovenstaande definitie volgt dat letaliteit de verhouding tussen de mortaliteit en de morbiditeit is, in formulevorm:

$$\text{letaliteit [\%]} = \frac{\text{mortaliteit}}{\text{morbiditeit}} \cdot 100\% \quad \text{Vergelijking 6.1}$$

Wanneer de letaliteit en de mortaliteit bekend zijn, kan met vergelijking 6.1 de morbiditeit van een bepaalde ziekte berekend worden. Sterfte door een bepaalde ziekte wordt namelijk meestal beter geregistreerd dan het aantal gevallen van de ziekte zelf.

*Incidentie: het aantal nieuwe gevallen van een bepaalde ziekte in een gegeven periode onder een bepaalde groep*

De incidentie wordt meestal per jaar bepaald (de jaarincidentie) per 100.000 personen van een bepaalde groep.

*Leeftijdsklasse: groep bestaande uit een aantal opeenvolgende leeftijden*

Een leeftijdscategorie is hetzelfde als een leeftijdsklasse. Veel gebruikt zijn de vijf- en de tienjaars-klassen. Let op de notatie: 0-9 (van 0 tot en met 9 jaar), 10-19 (van 10 tot en met 19 jaar) enzovoort.

*Determinanten van ziekten: alle kenmerken die samengaan met een verhoogde kans op het optreden van ziekte en die voorafgaand aan het optreden van de ziekte te identificeren zijn [Van der Maas, 1999]*

In plaats van determinanten wordt ook vaak over risicofactoren en/of risico-indicatoren gesproken. Risicofactoren verwijzen meestal naar determinanten waarvan een zekere causaliteit ten opzichte van de ziekte is aangetoond. Risico-indicatoren verwijzen daarentegen naar kenmerken die samengaan met een hogere kans op de desbetreffende ziekte, zonder daar zelf de directe oorzaak van te zijn, zoals leeftijd en etniciteit [Van der Maas, 1999].

*Risico: de kans om een bepaalde ziekte te krijgen binnen een bepaalde populatie*

Uit deze definitie volgt dat de incidentie gelijk is aan het risico.

*Relatief risico: verhouding van de ziekte-incidentie bij personen met en zonder blootstelling aan een specifieke risicofactor [Van der Maas, 1999]*

Het relatief risico zegt iets over de mate waarin de kans om een bepaalde ziekte te krijgen verhoogd is bij personen die aan een bepaalde factor zijn blootgesteld. Hoe hoger het relatief risico, hoe schadelijker blootstelling aan die risicofactor is [Van der Maas, 1999].

In formulevorm:

$$RR = \frac{I_1}{I_0} \qquad \text{Vergelijking 6.2}$$

Waarin:      RR:    relatief risico  
                  I<sub>1</sub>:    incidentie onder blootgestelden  
                  I<sub>0</sub>:    incidentie onder niet-blootgestelden

Hoewel het relatief risico een goede maat is voor de ernst van een risicofactor, zegt het weinig over het belang van een risicofactor voor de volksgezondheid of de potentiële gezondheidswinst die te behalen zou zijn bij primaire preventie op die risicofactor. Hiervoor zijn nog twee factoren van belang: de prevalentie van de risicofactor bij de bevolking en de incidentie van of de sterfte aan de desbetreffende ziekte [Van der Maas, 1999].

*Populatie attributief risico: de proportie van de totale incidentie (of sterfte) van een bepaalde ziekte binnen de bevolking die toe te schrijven is aan blootstelling aan een specifieke risicofactor [Van der Maas, 1999]*

In formulevorm:

$$PAR = \frac{I_T - I_0}{I_T} \qquad \text{Vergelijking 6.3}$$

Waarin:      PAR:    populatie attributief risico  
                  I<sub>T</sub>:    totale incidentie  
                  I<sub>0</sub>:    incidentie onder niet-blootgestelden

Het populatie attributieve risico laat zien dat het belang van een risicofactor binnen de bevolking afhangt van zowel het relatieve risico als de mate van blootstelling aan de onderzochte risicofactor.

## 6.2 Epidemiologische aspecten van legionella-pneumonie

Sinds 15 juni 1987 is legionella-pneumonie in Nederland een aangifteplichtige ziekte. De in dit hoofdstuk gebruikte gemelde gevallen van legionella-pneumonie in Nederland zijn afkomstig uit het Infectieziekten Surveillance Informatie Systeem (ISIS systeem) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Alle meldingen van aangifteplichtige infectieziekten worden in dit systeem opgeslagen. Alle 46 GGD's nemen deel aan dit meldingssysteem.

De gegevens over de bevolking zijn afkomstig uit de database statline van het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS).

Legionella-pneumonie is een moderne ziekte. De meeste uitbraken van legionella-pneumonie zijn gerelateerd aan “luxe” man-made systemen uit de twintigste eeuw zoals airconditioningsystemen, luchtbevochtigers en whirlpools. Omdat deze systemen al meer in zwang raken zal het absolute aantal gevallen van legionella-pneumonie ook toenemen.

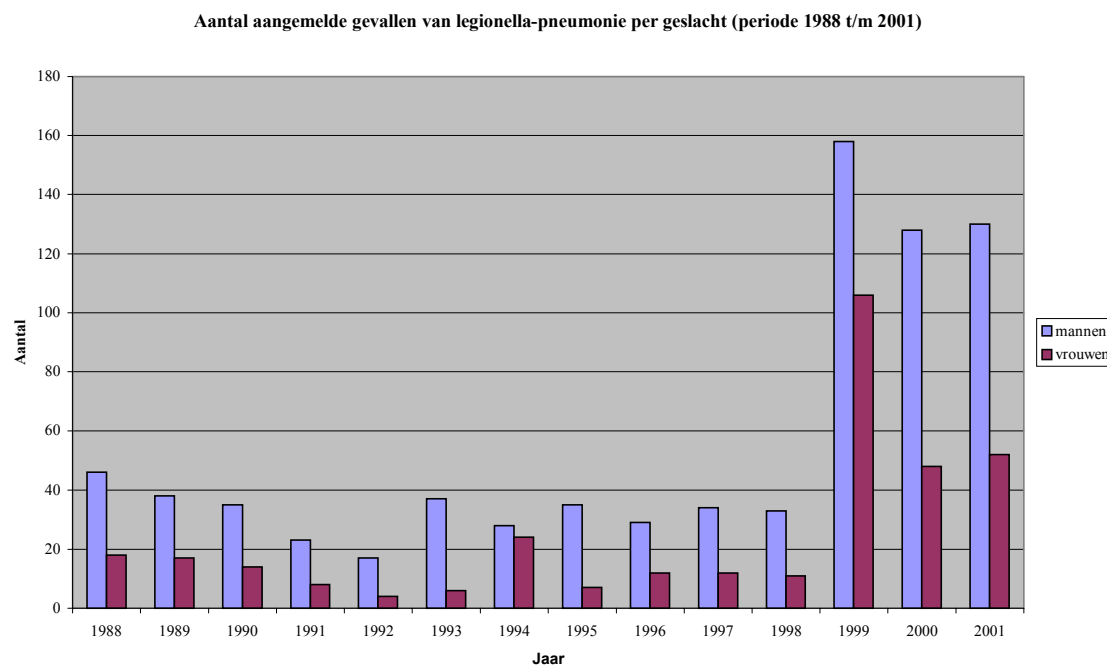
### 6.2.1 Aangemelde gevallen van legionella-pneumonie

In tabel 6.1 staan de absolute aantallen aangemelde gevallen van legionella-pneumonie in Nederland per jaar. Het aantal gevallen in 1999 is exclusief de gevallen als gevolg van de uitbraak in februari 1999 in Bovenkarspel.

Tabel 6.1: *Aantal aangemelde gevallen van legionella-pneumonie aan het ISIS-systeem in de periode januari 1988 tot en met december 2001*

AANTAL AANGEMELDE GEVALLEN VAN LEGIONELLA-PNEUMONIE			
Jaar	Mannen	Vrouwen	Totaal
1988	46	18	64
1989	38	17	55
1990	35	14	49
1991	23	8	31
1992	17	4	21
1993	37	6	43
1994	28	24	52
1995	35	7	42
1996	29	12	41
1997	34	12	46
1998	33	11	44
1999 (exclusief de uitbraak in Bovenkarspel)	158	106	264
2000	128	48	176
2001	130	52	182

In figuur 6.1 wordt het aantal aangemelde gevallen per geslacht uit tabel 6.1 weergegeven.



Figuur 6.1: Aantal aangemelde gevallen van legionella-pneumonie per geslacht (periode 1988 t/m 2001)

Sinds de uitbraak in 1999 in Bovenkarspel is het aantal meldingen toegenomen van gemiddeld 45 per jaar naar gemiddeld 180 per jaar. Waarschijnlijk komt dit doordat er in de jaren voor Bovenkarspel sprake was van onderschatting. Onderschatting kan worden veroorzaakt door onderrapportage en/of door onderdiagnose [Den Boer, 2002]. Onderrapportage houdt in dat een geval van legionella-pneumonie niet wordt gemeld. Er is sprake van onderdiagnose wanneer een test een fout-negatieve uitslag geeft of er wordt niet op legionella getest terwijl de patiënt wel degelijk legionella-pneumonie heeft.

Het effect van de uitbraak in Bovenkarspel is tweeledig:

- Men is eraan herinnerd dat legionella-pneumonie een aangifteplichtige ziekte is;
- Men denkt eerder aan legionella-pneumonie.

Bovendien is de sensitievere urine-antigeentest nu ook in Nederland wijdverbreid ingevoerd, waardoor waarschijnlijk het aantal fout-negatieve uitslagen is afgenomen.

## 6.2.2 Incidentie

De (jaars)incidentie van de gemelde gevallen van legionella-pneumonie aan het ISIS-systeem wordt berekend door het aantal gevallen van legionella-pneumonie in een bepaald jaar te delen door de bevolkingsomvang in dat jaar. In 1988 zijn er 64 gevallen gemeld op een bevolking van 14.714.948 mensen. De incidentie per 100.000 wordt dan  $(64 / ((14.714.948 / 100.000))) = 0.43$ .

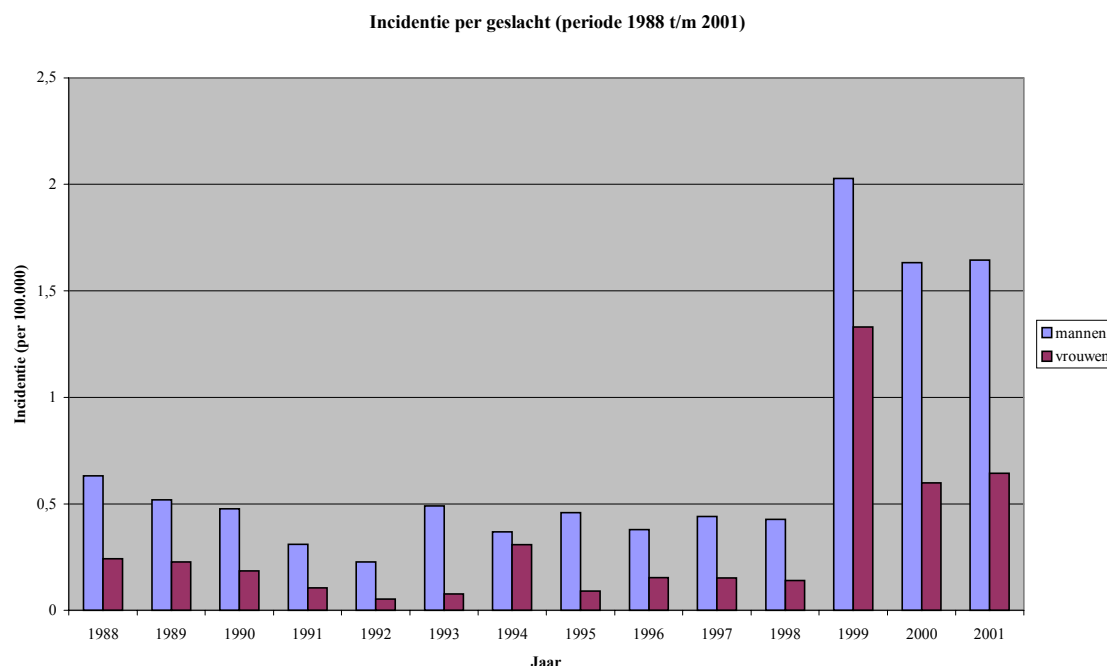
De (jaars)incidentie per geslacht wordt berekend door het aantal gevallen van legionella-pneumonie per geslacht in een bepaald jaar te delen door het aantal mannen of vrouwen in dat jaar. In 1988 zijn er 46 mannen gemeld. Het aantal mannen in de jaar bedroeg 7.273.611. De incidentie in 1988 per 100.000 mannen was dus  $(46 / ((7.273.611 / 100.000))) = 0.63$ .

In tabel 6.2 staan de incidentiecijfers per jaar gebaseerd op het aantal aangemelde gevallen van legionella-pneumonie aan het ISIS-systeem. De incidentie in 1999 is de incidentie exclusief de uitbraak in Bovenkarspel.

Tabel 6.2: Incidentie van de bij het ISI-systeem gemelde gevallen van legionella-pneumonia in de periode januari 1988 tot en met december 2001

INCIDENTIE LEGIONELLA-PNEUMONIE	
Jaar	Incidentie per 100.000
1988	0.43
1989	0.37
1990	0.33
1991	0.21
1992	0.14
1993	0.28
1994	0.34
1995	0.27
1996	0.26
1997	0.30
1998	0.28
1999 (exclusief de uitbraak in Bovenkarspel)	1.68
2000	1.11
2001	1.14
Gemiddeld (periode 1988-1998)	0.29
Gemiddeld (periode 1999-2001)	1.31

In figuur 6.2 wordt de incidentie per geslacht per jaar weergegeven.



Figuur 6.2: Incidentie per geslacht per 100.000 per jaar

De gemiddelde incidentie steeg van 0.29 per 100.000 inwoners in de periode 1988-1998 naar 1.31 in de periode 1999-2001. Deze cijfers wijken iets af van de door Den Boer [2002] berekende incidenties van 0.27 per 100.000 in de periode 1988-1998 en 0.91 per 100.000 in de periode 1999-2000.

Het verschil wordt onder andere veroorzaakt doordat Den Boer [2002] uitgaat van de eerste ziektedag, terwijl hier wordt uitgaan van de meldingsdatum. Het tijdsverschil tussen de eerste ziektedag en de meldingsdatum varieerde van enkele maanden tot enkele dagen [Den Boer,

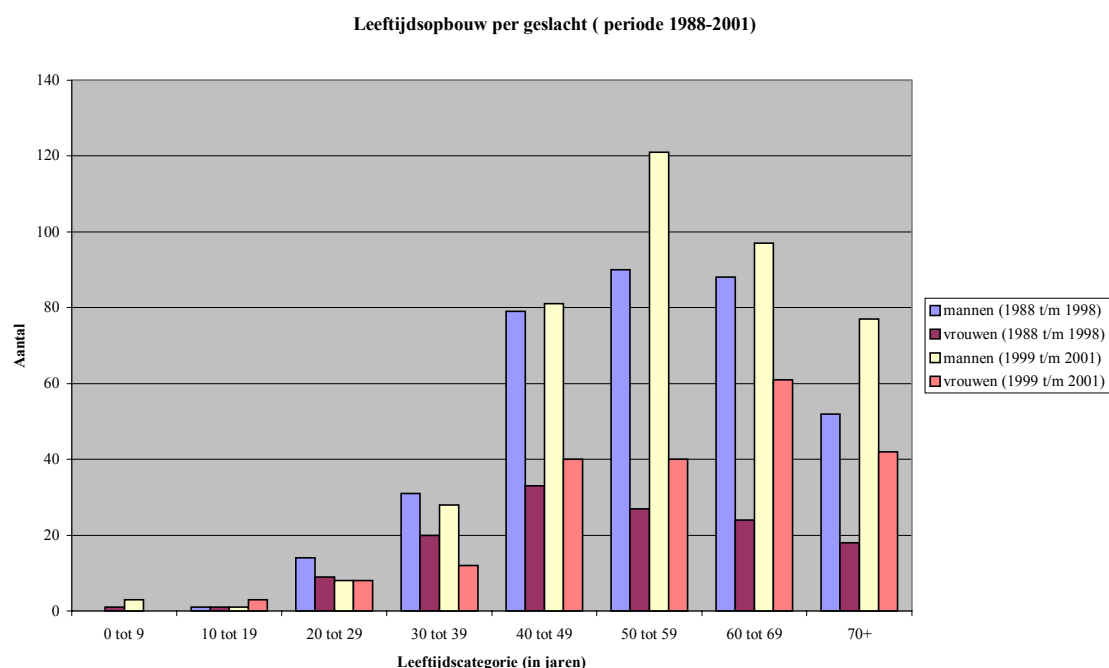
2002]. In 17% van de gevallen leidde latere melding ertoe dat patiënten niet werden meegeteld in het jaar waarin hun eerste ziektedag viel, maar in het jaar dat erop volgde [Den Boer, 2002].

Verder wordt het verschil veroorzaakt doordat Den Boer patiënten uitsluit op basis van de gebruikte methodiek om de diagnose legionella-pneumonie vast te stellen. Terwijl in dit onderzoek alle patiënten zijn meegenomen.

Als laatste beslaan de gegevens van Den Boer de periode juli 1987 tot en met december 2000 terwijl in dit onderzoek de gegevens afkomstig zijn uit de periode januari 1988 tot en met december 2001.

De man-vrouwratio is 2,7:1. Ook dit wijkt enigszins af van de door Den Boer gevonden man-vrouwratio van 2,6:1. Bovenstaande drie verklaringen gaan ook hier op.

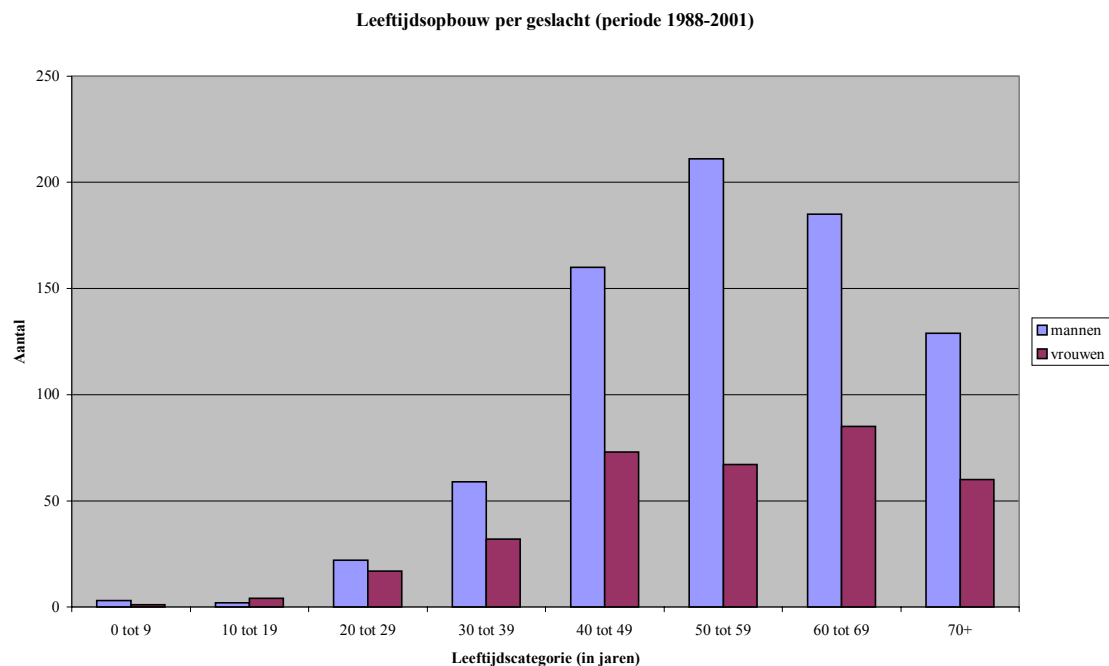
In figuur 6.3 staat de leeftijdsopbouw voor mannen en vrouwen per periode (periode 1988-1998, periode 1999-2001).



*Figuur 6.3: Leeftijdsopbouw per geslacht per periode van aangemelde gevallen van legionella-pneumonie*

In de periode 1988-1998 lag de piek voor vrouwen in de categorie 40 t/m 49 jaar en lag de piek voor mannen in de categorie 50-59 jaar. In de periode 1999-2001 heeft er een verschuiving in de piek van de vrouwen plaatsgevonden naar de categorie 60-69 jaar.

In figuur 6.4 staat de leeftijdsopbouw voor mannen en vrouwen voor de gehele periode (1988-2001).



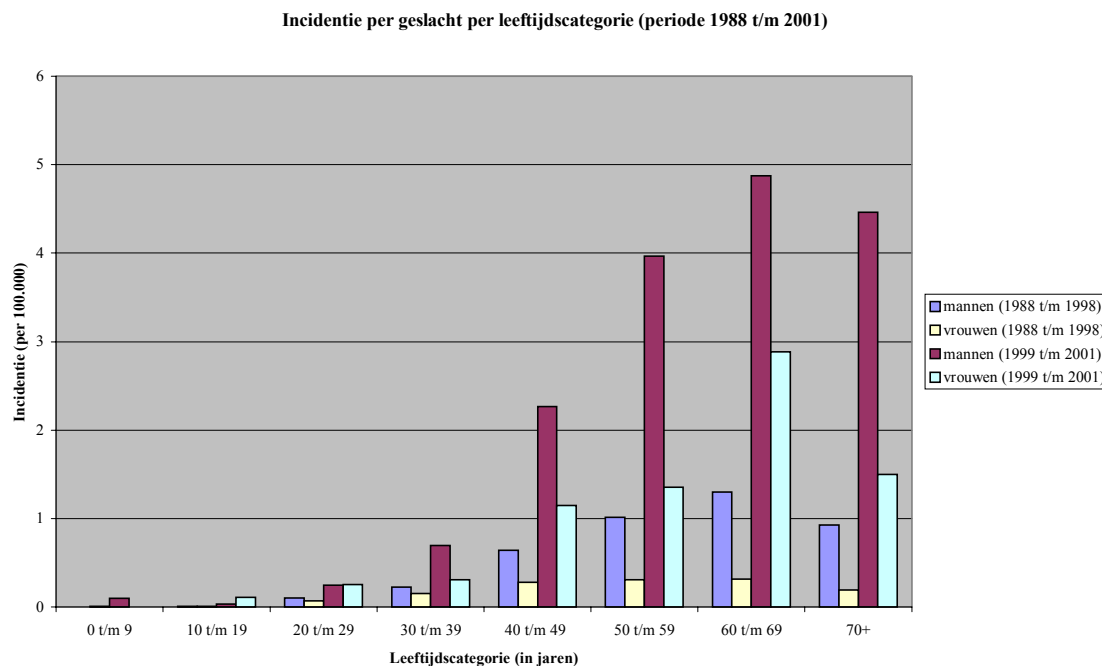
Figuur 6.4: Leeftijdsopbouw per geslacht van aangemelde gevallen van legionella-pneumonie

Gezien over de gehele periode (1988-2001) ligt de piek voor vrouwen in de categorie 60-69 jaar, voor mannen in de categorie 50-59 jaar.

Zowel in tabel 6.3 als tabel 6.4 valt op dat het aantal gevallen van legionella-pneumonie daalt na het zeventigste levensjaar. Dit stemt niet overeen met de theorie dat de kans op ziekte toeneemt met het stijgen der jaren. Een verklaring voor de afname van het aantal ziektegevallen kan zijn dat er na het zeventigste levensjaar sprake is van onderdiagnose doordat men oude mensen met longontsteking niet altijd test op legionella-pneumonie. Bovendien kan de daling veroorzaakt worden doordat oude mensen minder vaak op vakantie gaan naar het buitenland, waardoor het percentage in het buitenland opgedane longontstekingen onder 70<sup>+</sup>ers lager is. De helft van de ziektegevallen is immers uit het buitenland afkomstig. Overwinteraars hebben een kleinere kans dan mensen die in het voor- of het naseizoen op vakantie gaan, doordat er bij hun geen sprake is van langdurige stilstand van het water zoals dat wel het geval is in het voor- of het naseizoen. Het werkelijke aantal gevallen zal dus hoger zijn dan het aantal aangemelde gevallen.

In figuur 6.5 wordt de incidentie per geslacht per leeftijdscategorie per periode (periode 1988-1998, periode 1999-2001) weergegeven.



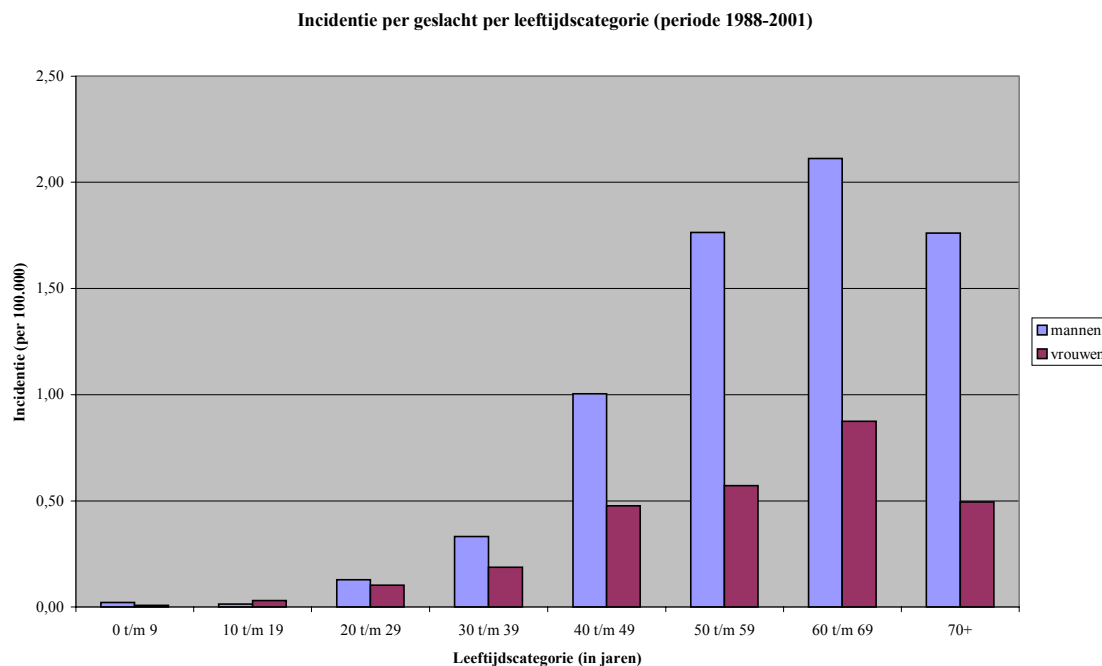


Figuur 6.5: Incidentie per geslacht per leeftijdscategorie per periode

In de periode 1988-1998 en in de periode 1999-2001 lag de incidentiepiek voor zowel de mannen als de vrouwen in de categorie 60 t/m 69 jaar.

In figuur 6.6 staat de incidentie per geslacht per leeftijdscategorie voor de gehele periode (1988-2001). Deze figuur toont aan dat mannen een grotere kans hebben op legionella-pneumonie dan vrouwen. Tevens neemt de kans op legionella-pneumonie toe met het stijgen der jaren. Naarmate de vergrijzing toeneemt (grotere populatie ouderen) en doordat de mensen steeds ouder worden zal in de toekomst het aantal gevallen van legionella-pneumonie toe gaan nemen. Het aantal mensen dat tot een risicogroep behoort neemt immers toe.

In figuur 6.5 en figuur 6.6 valt op dat de incidentie van legionella-pneumonie daalt na het zeventigste levensjaar. Dit is niet conform de verwachtingen. Immers bij een gelijk blijvend aantal gevallen van legionella-pneumonie in een kleinere populatie zal de incidentie toenemen. De omvang van de populatie wordt immers steeds kleiner doordat er mensen overlijden. Zoals reeds eerder genoemd kan een verklaring hiervoor zijn dat er na het zeventigste levensjaar sprake is van onderdiagnose doordat men bij oude mensen niet meer test op legionella-pneumonie. Wanneer een duidelijke leeftijdsgrens bekend zou zijn waarboven men niet meer test op legionella-pneumonie, zou de omvang van de populatie aangepast kunnen worden door alle mensen boven deze leeftijd uit te sluiten. Op deze manier wordt dan de werkelijke incidentie voor die specifieke leeftijdscategorie gevonden. Een andere verklaring voor de daling in de incidentie is dat oude mensen minder vaak op vakantie gaan naar het buitenland, waardoor het percentage in het buitenland opgedane longontstekingen onder 70<sup>+</sup>ers lager is.



Figuur 6.6: Incidentie per geslacht per leeftijdscategorie

### 6.2.3 Overige epidemiologische aspecten van legionella-pneumonie

Noch het relatief risico, noch het populatie attributief risico kunnen berekend worden op basis van de bij het ISIS-systeem aangemelde gevallen van legionella-pneumonie omdat niet bekend is hoeveel personen zijn blootgesteld die niet ziek zijn geworden.

De overige epidemiologische aspecten in deze paragraaf zijn afkomstig uit verschillende epidemiologische onderzoeken.

Legionella is één van de drie of vier meest frequente verwekkers van pneumonie in geïndustrialiseerde landen [Kool, 2000]. De legionella-bacterie is verantwoordelijk voor 0-14% van de in het ziekenhuis opgelopen (nosocomiale) pneumonieën. In het geval van buiten het ziekenhuis in de open bevolking opgelopen ("community acquired") pneumonie wordt 2-16% veroorzaakt door de legionella-bacterie [Kool, 2000].

In de periode 1987-1998 was de gemelde sterfte gemiddeld hoger dan in de periode 1999-2000 (15,1 versus 8,0%) [Den Boer, 2002]. De gemiddelde gemelde sterfte over de gehele periode was 12,5%. [Den Boer, 2002]. Er kan sprake zijn van onderschatting van de sterfte doordat de GGD's niet verplicht zijn eventueel overlijden te melden. Ook kan er sprake geweest zijn van overschatting van de sterfte doordat vooral de ernstig zieken worden getest en vervolgens gemeld [Den Boer, 2002].

De daling in sterfte kan verklaard worden door de verhoogde alertheid op het ziektebeeld als gevolg van de uitbraak in Bovenkarspel en/of als gevolg van een gewijzigd antibioticabeleid.

Over de periode (1987-2000) was bij 7,1% van de patiënten in Nederland de legionella-pneumonie nosocomiaal. Dit percentage was aan de lage kant in vergelijking met het Europees gemiddelde in 1999 (9,1%). De vergelijking van de percentages nosocomiale gevallen in Nederland en in Europa wordt vertekend door het verschil in geïmporteerde gevallen van legionella-pneumonie. In Nederland lag dit percentage in 1999 op 62% versus 13,5% voor Europa [Den Boer, 2002].

In 92,9% van de gevallen van legionella-pneumonie in Nederland in de periode 1987-2000 lag de besmettingsbron in de open bevolking (niet-nosocomiaal). Meer dan de helft (59%) van deze gemelde gevallen houdt verband met reizen naar het buitenland [Den Boer, 2002]. Het percentage in het buitenland opgelopen besmettingen kan echter overschat zijn doordat bij mensen die na verblijf in het buitenland longontsteking krijgen eerder aan legionella-pneumonie wordt gedacht dan bij mensen die niet in het buitenland zijn geweest. Bovendien bestaat de mogelijkheid dat de besmetting thuis is opgelopen na terugkomst [Den Boer, 2002].

Doordat meer dan de helft van de gevallen is opgedaan in het buitenland, zou het legionella-beleid in Nederland erop gericht moeten zijn op het tijdig herkennen en behandelen van de ziekte, ofwel secundaire preventie.

In de periode 1987-2000 was er sprake van een verhoging van het aantal ziektegevallen in de maanden mei tot en met oktober, met een piek in juni en september-oktober [Den Boer, 2002]. Deze verhoging werd voornamelijk veroorzaakt door in het buitenland opgedane legionella-pneumonie [Den Boer, 2002]. Een verklaring voor de pieken in het voor- en naseizoen is de leegstand van hotels en appartementen waardoor langdurige stilstand van het water optreedt en de legionella-bacterie tot hoge aantallen kan uitgroeien.

Wanneer microbiologische bronopsporing werd verricht, werd over de gehele periode in 39,6% van de gevallen een omgevingsisolaat gevonden. Dit relatief hoge percentage biedt perspectief voor bronopsporing als preventieve maatregel [Den Boer, 2002]. Eliminatie van een aangetoonde bron voorkomt immers nieuwe gevallen van legionella-pneumonie. Er zijn uit de literatuur diverse onopgemerkte bronnen bekend die jarenlang nieuwe slachtoffers hebben kunnen [Kool, 2000].

Ter afsluiting van deze paragraaf wordt in tabel 6.3 een overzicht gegeven van het aantal ziekte- en sterfgevallen in Nederland als gevolg van legionella-pneumonie.

Tabel 6.3: *Overzicht van het aantal ziekte- en sterfgevallen aan legionella-pneumonie in Nederland*

	AANTAL PER JAAR
Gemiddeld aantal per jaar (periode 1999-2001)	207 (264-176-182)
7,1% nosocomiaal (ziekenhuis)	15
92,9% niet-nosocomiaal (open-bevolking)	193
59% in het buitenland	114
38,4% in Nederland	74
2,6% in het buitenland of in Nederland	5
12,5% gemiddelde sterfte (periode 1987-2000)	26
15,1% gemiddelde sterfte (periode 1987-1998)	31
8,0% gemiddelde sterfte (periode 1998-2000)	17
Sterfte open bevolking in Nederland (12,5%)	9
Sterfte open bevolking in buitenland (12,5%)	14
Sterfte open bevolking in buitenland of in Nederland (12,5%)	1

In bovenstaande tabel komt duidelijk het belang naar voren van de geïmporteerde gevallen van legionella-pneumonie in de open bevolking voor Nederland (114 geïmporteerde gevallen versus 74 "inheems" gevallen). Hieruit kan geconcludeerd worden dat het legionella-beleid in Nederland gericht zou moeten zijn op secundaire preventie en niet op primaire preventie (broneeliminatie) zoals dat nu het geval is. Primaire preventie heeft tot doel het ontstaan van een aandoening te voorkomen [Bouter, 1995]. Secundaire preventie is daarentegen gericht op het vroegtijdig ontdekken van een aandoening, nadat deze is ontstaan. De bedoeling van vroegtijdige ontdekking is om de kans op genezing te vergroten [Bouter, 1995].

### 6.3 Scenario 1: 10% toename van het aantal 60<sup>+</sup>ers

De berekeningen worden gebaseerd op de bevolkingsomvang in 2001 en de epidemiologische aspecten over de periode 1999-2001.

In tabel 6.4 staat de bevolkingopbouw in 2001.

Tabel 6.4: *Bevolkingopbouw in 2001*

LEEFTIJDSCATEGORIE [IN JAREN]	AANTAL MANNEN	AANTAL VROUWEN	TOTAAL
0-9	1.021.641	975.272	1.996.913
10-19	977.888	933.252	1.911.140
20-29	1.051.043	1.030.469	2.081.512
30-39	1.348.842	1.296.750	2.645.592
40-49	1.204.040	1.173.955	2.377.995
50-59	1.044.404	1.012.467	2.056.871
60-69	675.011	711.375	1.386.386
70+	586.986	943.680	1.530.666
Totaal	7.909.855	8.077.220	15.987.075

In 2001 waren er in totaal 2.917.052 mensen ouder dan 60 jaar. 10% toename van het aantal 60<sup>+</sup>ers komt overeen met 291.705 mensen. Wanneer wordt aangenomen dat de ene helft in de leeftijdscategorie 60-69 jaar valt en de andere helft in de leeftijdscategorie 70+, komt het totaal aantal mensen in de leeftijdscategorie 60-69 jaar op 1.532.239 (10,5% toename) en het aantal mensen in de leeftijdscategorie 70+ komt hiermee op 1.676.519 (9,5% toename).

In tabel 6.5 staat de incidentie per leeftijdscategorie over de periode 1999-2001.

Tabel 6.5: *Incidentie per leeftijdscategorie*

LEEFTIJDSCATEGORIE [IN JAREN]	INCIDENTIE PER 100.000
0-9	0,05
10-19	0,07
20-29	0,25
30-39	0,51
40-49	1,72
50-59	2,68
60-69	3,85
70+	2,63

Het aantal gevallen van legionella-pneumonie per leeftijdscategorie volgt uit vermenigvuldiging van het aantal mensen per leeftijdscategorie met de incidentie per leeftijdscategorie. Het aantal gevallen van legionella-pneumonie voor en na de 10% toename van het aantal 60<sup>+</sup>ers is weergegeven in tabel 6.6.

Tabel 6.6: Aantal gevallen van legionella-pneumonie voor en na 10% toename van het aantal 60<sup>+</sup>ers

AANTAL GEVALLEN VAN LEGIONELLA-PNEUMONIE IN 2001		
Leeftijdscategorie [in jaren]	Voor toename	Na toename
0-9	1	1
10-19	1	1
20-29	5	5
30-39	13	13
40-49	41	41
50-59	55	55
60-69	53	59
70+	40	44
Totaal	209	219

Uiteraard verandert het aantal ziektegevallen alleen bij de leeftijdscategorieën 60-69 jaar en 70+, omdat in die categorieën het aantal mensen toeneemt.

Het aantal ziektegevallen in de leeftijdscategorie 60-69 jaar neemt met 11,3% iets sterker toe dan het aantal ziektegevallen in de leeftijdscategorie 70+ (10% toename). Dit komt doordat de incidentie in de leeftijdscategorie 60-69 jaar hoger is dan in de leeftijdscategorie 70+ (3,85 versus 2,63).

Uit bovenstaande berekening kan geconcludeerd worden dat wanneer het aantal ouderen toeneemt als gevolg van de vergrijzing, het aantal gevallen van legionella-pneumonie ook zal gaan toenemen. Bovendien zal het aantal gevallen van legionella-pneumonie toenemen doordat mensen al ouder worden en dus gevoeliger worden voor legionella.

## 6.4 Conclusies

Legionella is een bacterie die wijdverbreid in water voorkomt. Broneliminatie is daardoor, net als bij rabiës en tetanus, zeer onwaarschijnlijk.

Door de uitbraak in 1999 in Bovenkarspel denkt men eerder aan legionella en test men eerder waardoor het aantal gemelde gevallen van legionella-pneumonie is gestegen en de sterfte aan legionella-pneumonie is gedaald. Door de snellere opsporing kan eerder met de juiste therapie gestart worden, waardoor de sterfte is afgenomen.

Microbiologische bronopsporing kan als preventieve maatregel gebruikt worden gezien het relatief hoge percentage (39,6%) gevonden omgevingsisolaten. Eliminatie van een aangetoonde bron voorkomt nieuwe gevallen van legionella-pneumonie

Door de invoering van de snellere en sensitievere urine-antigeentest worden sneller en meer gevallen van legionella-pneumonie opgespoord. Door de snellere opsporing kan eerder met de juiste therapie gestart worden, waardoor de sterfte is afgenomen.

Meer dan de helft van de gevallen van legionella-pneumonie in de open-bevolking is gerelateerd aan verblijf in het buitenland. Het legionella-beleid zou daarom gericht moeten zijn op secundaire preventie

Door de vergrijzing (grotere populatie ouderen) en doordat mensen steeds ouder worden zal in de toekomst het absolute aantal gevallen van legionella-pneumonie ook gaan toenemen.

Legionella-pneumonie is een moderne ziekte. De meeste uitbraken van legionella-pneumonie zijn gerelateerd aan "luxe" man-made systemen uit de twintigste eeuw zoals airconditioning,

luchtbevochtigers en whirlpools. Omdat deze systemen al meer in zwang raken zal het absolute aantal gevallen van legionella-pneumonie ook toenemen.

## 7 Discussie

Momenteel is het nog niet mogelijk om een risico-analyse voor de beoordeling van beheersmaatregelen op kosteneffectiviteit uit te voeren doordat een aantal cruciale gegevens ontbreken:

- Blootstelling is afhankelijk van de vernevelde waterfractie per toepassing, uitgesplitst in een inadembaar en een niet-inadembaar deel.
- De gebruikte dosis-respons relatie is van invloed op de infectiekans, het infectierisico en het gezondheidsrisico.
- De opbouw van het gezondheidsrisico is afhankelijk van de grootte van de frictiekosten en de grootte van de investeringskosten van de beheersmaatregelen.

Om een betrouwbare risico-analyse van blootstelling aan legionella in aërosolen uit te kunnen voeren is dan ook onderzoek nodig naar:

- De vernevelde waterfractie per toepassing, uitgesplitst in een inadembaar en niet-inadembaar deel.
- Dosis-respons relatie voor infectie bij de mens.
- De relatie tussen de investeringskosten van de beheersmaatregelen en de dosis (kosten van de beheersmaatregelen versus de effectiviteit van de beheersmaatregelen).
- De relatie tussen de dosis en de frictiekosten.





## Literatuur

Bakker, D.J.M., 'HACCP, een managementsysteem voor hygiëne'. *H<sub>2</sub>O*, 30 (1997), 13, p. 406-409.

Beerendonk, E.F. et al., *Alternatieve technieken voor Legionella preventie: kenmerken en beoordeling*. Nieuwegein: KIWA, 2000, KIWA rapport KOA 00.105.

Berbee, R.P.M., *Legionella in oppervlaktewater, in koelwater, in RWZI's, in...; waar eigenlijk niet?* Lelystad: RIZA, 1999, RIZA rapport 99.057.

Berendt, R.F. et al., 'Dose-response of guinea pigs experimentally infected with aerosols of *Legionella pneumophila*'. *The Journal of Infectious Diseases*, 141 (1980a), 2, p. 186-192.

Berendt, R.F., 'Survival of *Legionella pneumophila* in aerosols: effect of relative humidity'. *The Journal of Infectious Diseases*, 141 (1980b), 5, p. 689.

Boer, J.W. den, 'Westfriese Flora: een terugblik'. *Infectieziekten Bulletin*, 11 (2000), 3, p. 46-47.

Boer, J.W. den, 'Aangegeven Legionella-pneumonie in Nederland'. *Infectieziekten Bulletin*, 12 (2001), 12, p. 437-438.

Boer, J.W. den et al., 'Gemelde Legionella-pneumonie in Nederland, 1987-2000'. *Ned Tijdschr Geneesk*, 146 (2002), 7, p. 315-320.

Bol P., *Algemene hygiëne en epidemiologie*. Delft: TU Delft, 1997, dictaat gz 5420.

Bollin, G.E. et al., 'Aerosols containing *Legionella pneumophila* generated by shower heads and hot-water faucets'. *Appl. Environ. Microbiol.*, 50 (1985), 5, p. 1128-1131.

Bouter, L.M. en M.C.J.M. van Dongen, *Epidemiologisch onderzoek: opzet en interpretatie*. 3e herz. druk. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1995.

Breiman, R.F. et al., 'Association of shower use with Legionnaires' disease. Possible role of amoebae'. *JAMA*, 263 (1990a), 21, p. 2924-2926.

Breiman, R.F. et al., 'Role of air sampling in investigation of an outbreak of Legionnaires' disease associated with exposure to aerosols from an evaporative condenser'. *The Journal of Infectious Diseases*, 161 (1990b), p. 1257-1261.

Breiman, R.F. et al., 'Air sampling for *Legionella*'. *JAMA*, 264 (1990c), 20, p. 2625-2626.

Brief van de G4 inzake Legionella aan de minister van VROM en aan de minister van VWS, november 2001.

Dankert, J., 'Leidingwater'. In: J.J.E. van Everdingen en J. Goudsmit (ed), *Gevaar van water, water in gevaar*. Overveen/Alphen aan den Rijn: Belvédère/Medidact, 2001, p. 91-100.

Dennis, P.J.L. et al., '*Legionella pneumophila* in aerosols from shower baths'. *J. Hyg. Camb.*, 93 (1984), p. 349-353.

DHV, *Bedrijfseffecttoets Tijdelijke Regeling legionella-preventie*. Den Haag: Ministerie van VROM, 2000.

Gezondheidsraad, *Advies inzake preventie van legionellose*. 's-Gravenhage: Gezondheidsraad, 1986, publicatie nr 1986/6.

Gezondheidsraad: Commissie Risicomaten en risicobeoordeling. *Niet alle risico's zijn gelijk*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995, publicatie nr 1995/06.

Giesen, A., 'Legionella-bestrijding in industriële watersystemen'. In: *Legionella in de industrie: de wet en de praktijk*. Nieuwegein: 2001, NCC Syllabus 55, p. 1-4.

Hoepelman, I.M., 'Legionella-epidemie in Nederland'. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 143 (1999), 23, p. 1192-1195.

ISIS, RIVM 2002.

Kooij, D. van der en W.A.M. Hijnen, 'Aanwezigheid en bestrijding van Legionella pneumophila, de veroorzaker van de veteranenziekte, in warmtapwatersystemen'. *H<sub>2</sub>O*, 17 (1984), 18, p. 387-391.

Kooij, D. van der et al., 'Bepaling en betekenis van biofilmvormende eigenschappen van drinkwater'. *H<sub>2</sub>O*, 30 (1997), 25, p. 767-771.

Kooij, D. van der, 'Legionella-bacteriën in (drink)waterinstallaties: bedreiging en bestrijding'. *Infectieziekten Bulletin*, 11 (2000), 3, p. 47-49.

Kool, J.L., *Preventing Legionnaires' disease*. Amsterdam: 2000, proefschrift.

Maas, P.J. van der en J.P. Mackenbach, *Volksgezondheid en gezondheidszorg*. 2<sup>e</sup> geh. herz. druk. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999.

Medema, G.J. en A.H. Havelaar, *Micro-organismen in water: een gezondheidsrisico*. Bilthoven: RIVM, 1994, RIVM rapport 289202002.

Medema, G.J. et al., *Microbiologische veiligheid van huishoudwater. Voor toepassing van toilet, wassen kleding en buitenkraan*. Nieuwegein: KIWA, 1999, SWE 99.010.

Medema, G.J. et al., *Risico van blootstelling aan legionella op rwzi's... en aan andere biologische agentia*. Utrecht (in druk): STOWA, 2002, Rapport Stowa.

Meenhorst, P.L., *Legionnaires' disease. Some clinical, diagnostic, and epidemiological aspects*. Leiden: 1984, proefschrift.

NEN 6265      Bacteriologisch onderzoek van water. Onderzoek naar de aanwezigheid en het aantal kolonievormende eenheden (KVE) van *Legionella*-bacteriën volgens, 1e druk, juni 1991.

NPR 6266      Bacteriologisch onderzoek van water. Toelichting bij het onderzoek naar de aanwezigheid en het aantal kolonievormende eenheden (KVE) van *Legionella*-bacteriën volgens NEN 6265, 1e druk, mei 1991.

NEN 6559      Bacteriologisch onderzoek van water. Monsterneming en conservering, 2e druk, november 1991.

O'Brien, S.J. en R.S. Bhopal, 'Legionnaires' disease: the infective dose paradox'. *The Lancet*, 342 (1993), p. 5-6.

Research and Marketing, *Implementatie regeling legionellapreventie. Onderzoek naar de stand van zaken en verwachtingen rond de implementatie van de Tijdelijke Regeling legionellapreventie in leidingwater*. Maastricht: Research and Marketing, 2001.

States, S. et al., 'Controlling legionella using copper-silver ionization'. *Journal AWWA*, 90 (1998), 9, p. 122-129.

Stichting CUR, *Kansen in de Civiele Techniek, Deel 1: Probabilistisch ontwerpen in theorie*. Gouda: Stichting CUR, 1997, CUR-publicatie 190.

Stichting ISSO, *Handleiding Legionella-preventie in leidingwater*. Rotterdam: Stichting ISSO, 2000, ISSO publicatie 55.1.

TU Delft, *Civiele gezondheidstechniek*. Delft : TU Delft, 2000, dictaat gz3420.

Teunis, P.F.M. et al., *A literature survey on the assessment of microbiological risk for drinking water*. Bilthoven: RIVM, 1994, RIVM rapport 734301006.

Teunis, P.F.M. et al., *The dose-response relation in human volunteers for gastro-intestinal pathogens*. Bilthoven: RIVM, 1996, RIVM rapport 284550002.

Veenendaal, H.R. en D. van der Kooij , *Biofilmvormingspotentie van leidingmaterialen voor binneninstallaties. Meetresultaten en beoordeling*. Nieuwegein: KIWA, 1999, KIWA rapport KOA 99.079.

Versteegh, J.F.M. et al., *Gezondheidsrisico's en normstelling voor huishoudwater*. Bilthoven: RIVM, 1997, RIVM rapport 289202019.

Vreeburg, J.H.G., 'Legionella in industriële installaties'. Voordracht op NCC bijeenkomst: *Legionella in de industrie: de wet en de praktijk*. Nieuwegein: 8 mei 2001.

VROM. *Omgaan met risico's. De risicobenadering in het milieubeleid*. 's-Gravenhage: Ministerie van VROM, 1989, Bijlage bij het Nationaal Milieubeleidsplan. Tweede Kamer, vergaderjaar 1988-1989; 21137, nr. 5.

VROM, *Tijdelijke Regeling Legionella-preventie in leidingwater*. Den Haag: Ministerie van VROM, 2000a.

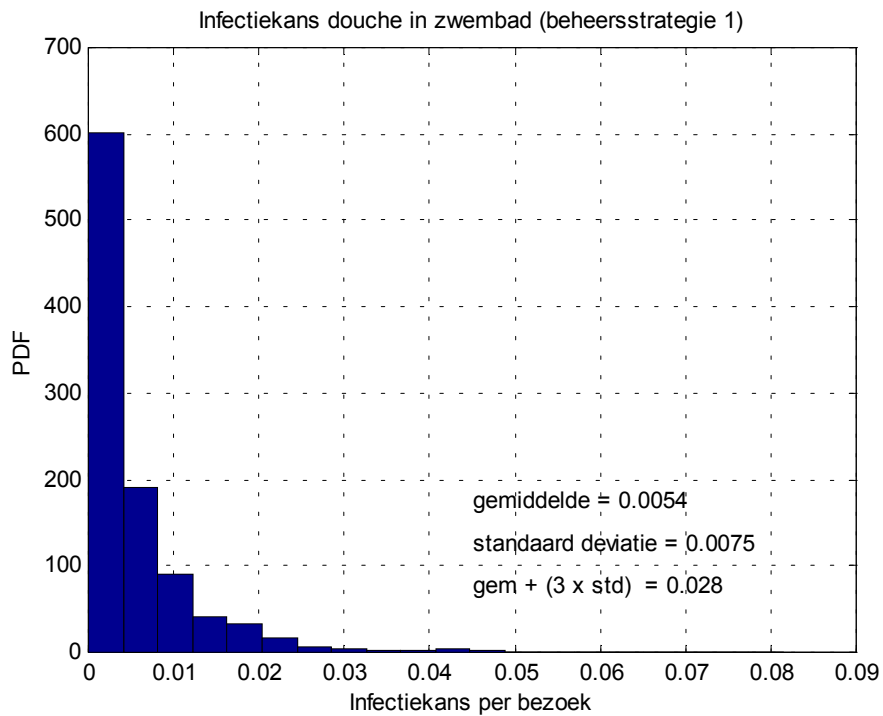
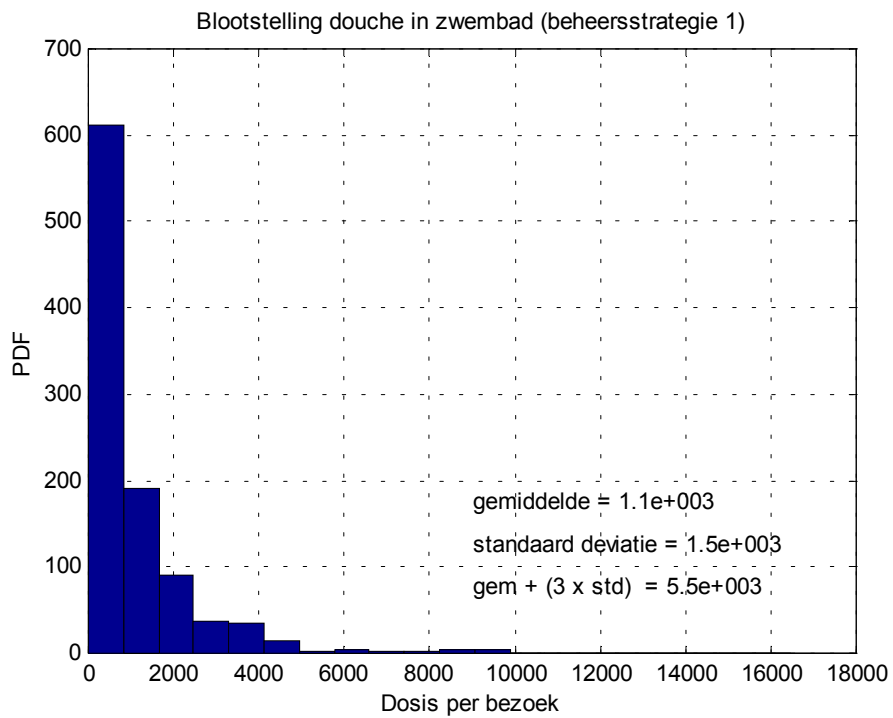
VROM, *Modelbeheersplan Legionella-preventie in leidingwater*. Den Haag: Ministerie van VROM, 2000b.

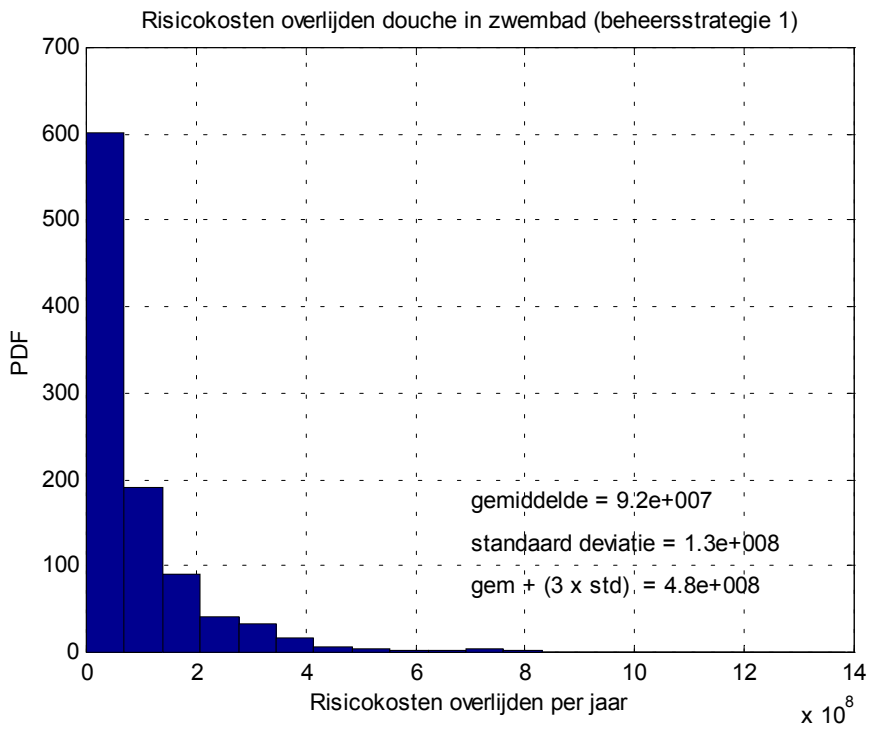
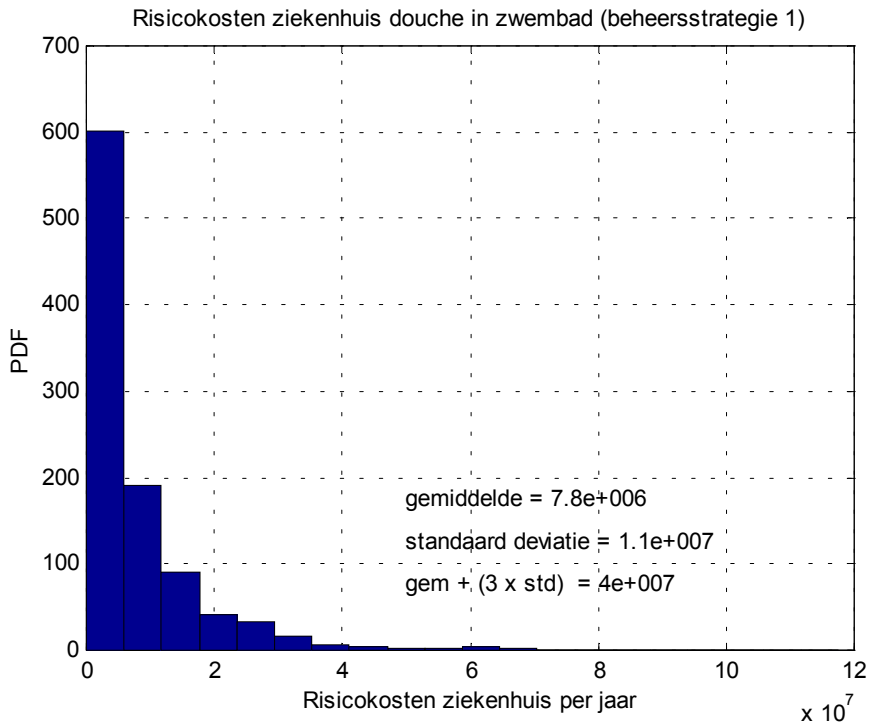
VROM. *Een wereld en een wil. Werken aan duurzaamheid*. Den Haag: Ministerie van VROM, 2001, Nationaal Milieubeleidsplan 4 – samenvatting.

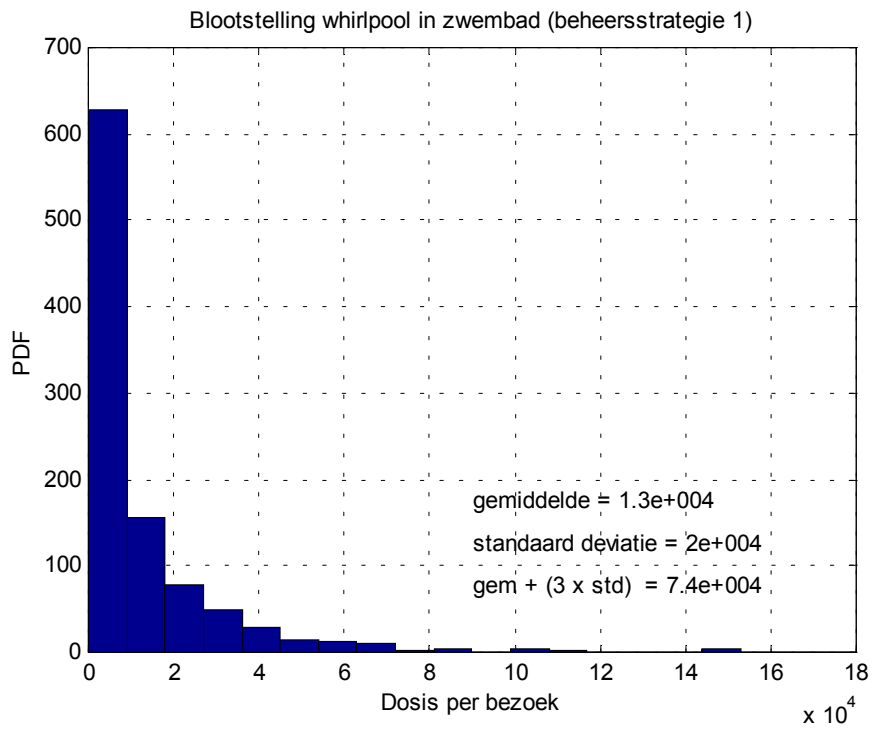
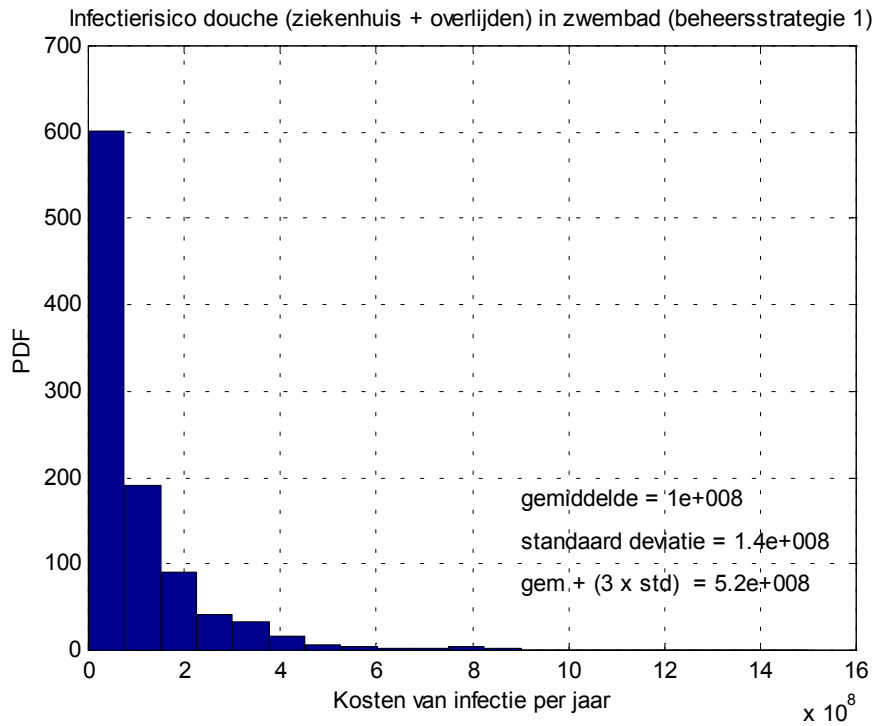
Zwart, O. de, 'Kosteneffectiviteit van legionella-preventie'. Voordracht op Eerste Nationale Legionella Symposium: *Legionella na Bovenkarspel*. Haarlem: 23 november 2001.

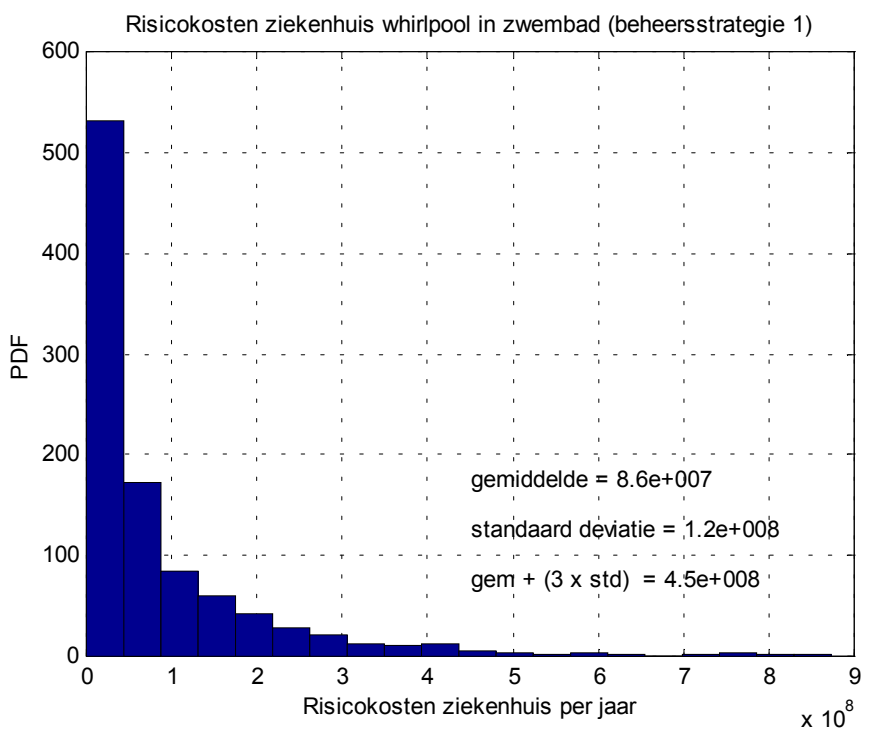
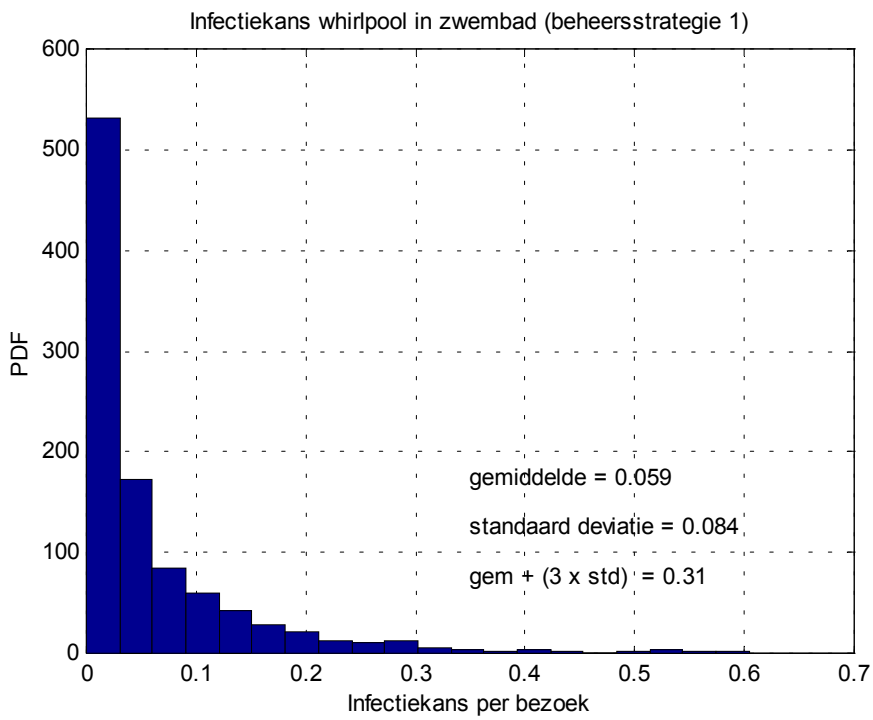


## Bijlage 1 Resultaten beheersstrategie 1

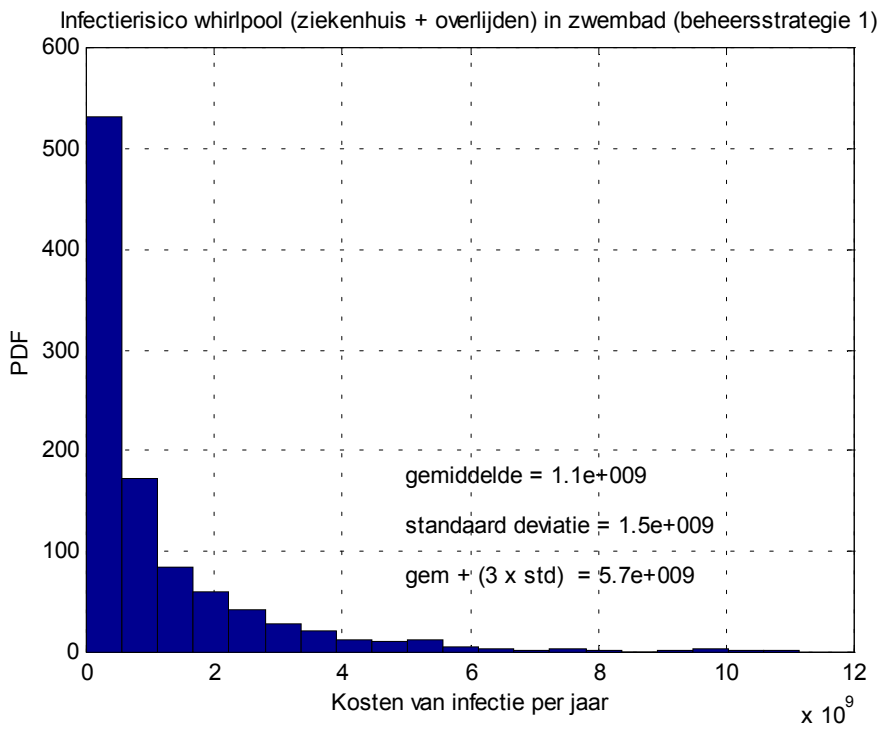
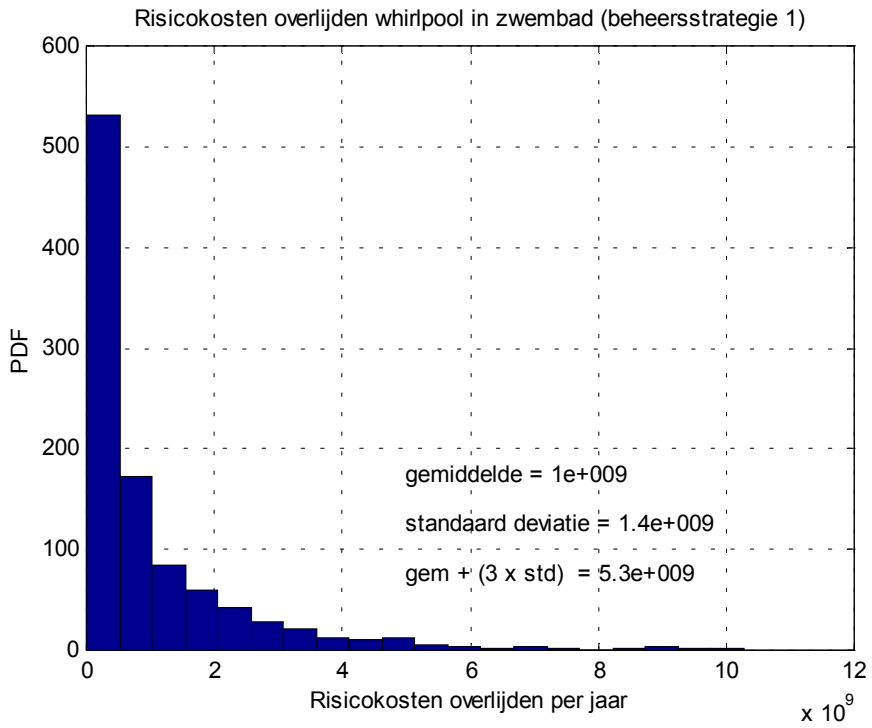


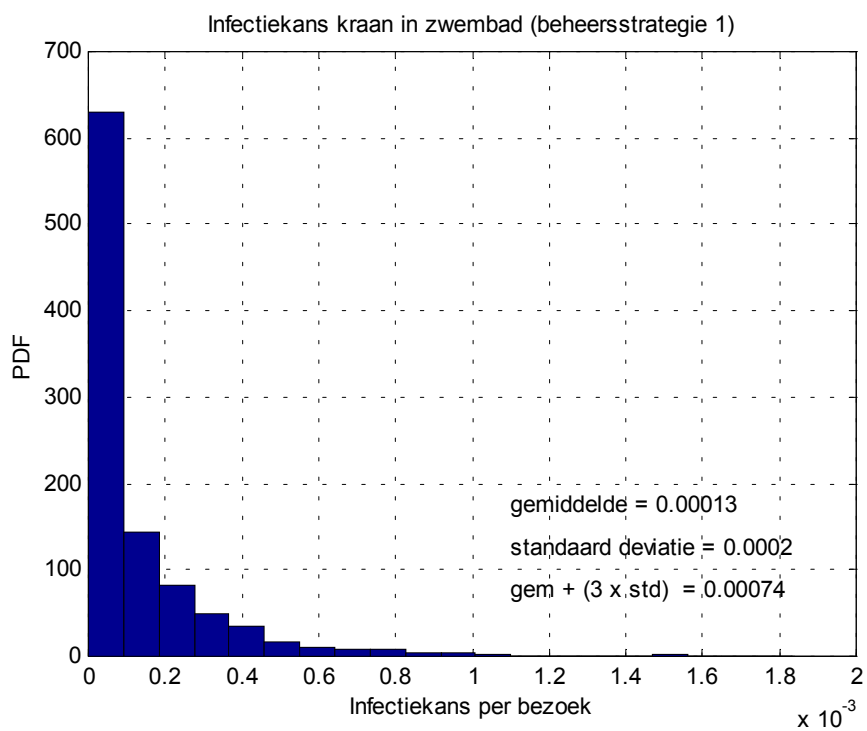
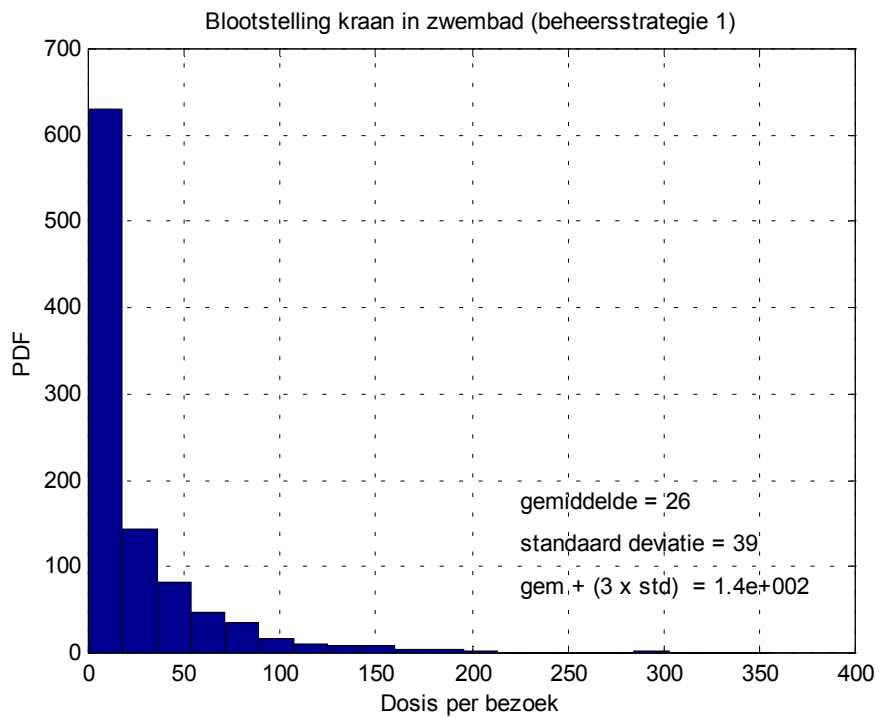


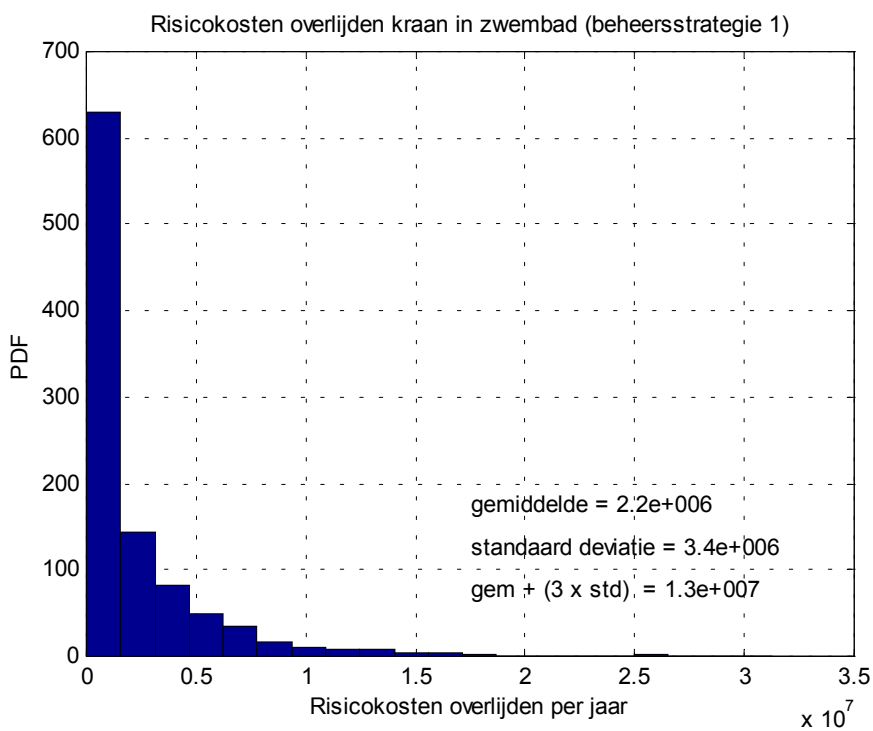
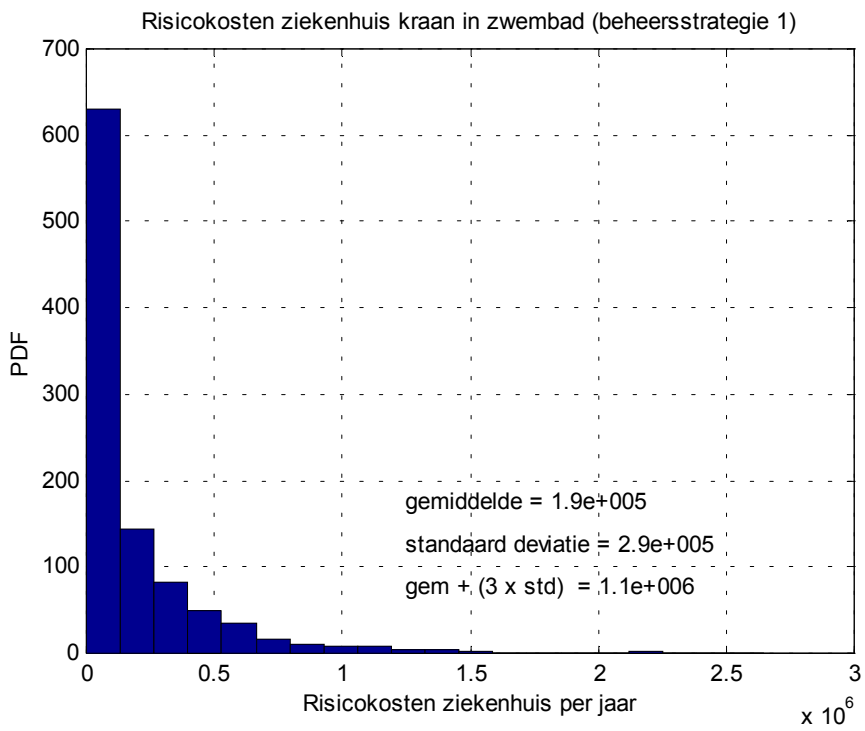


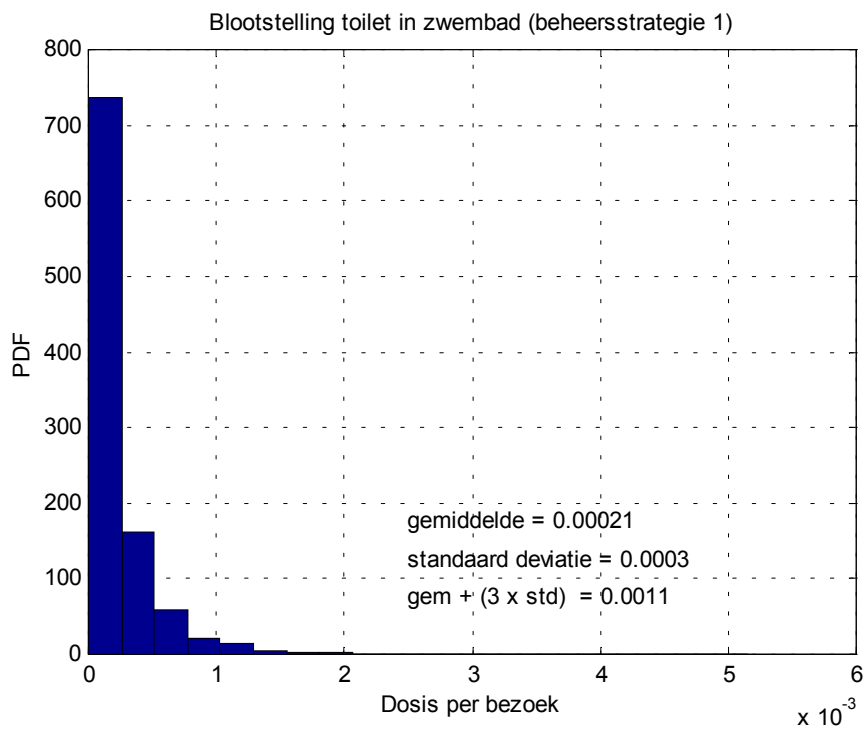
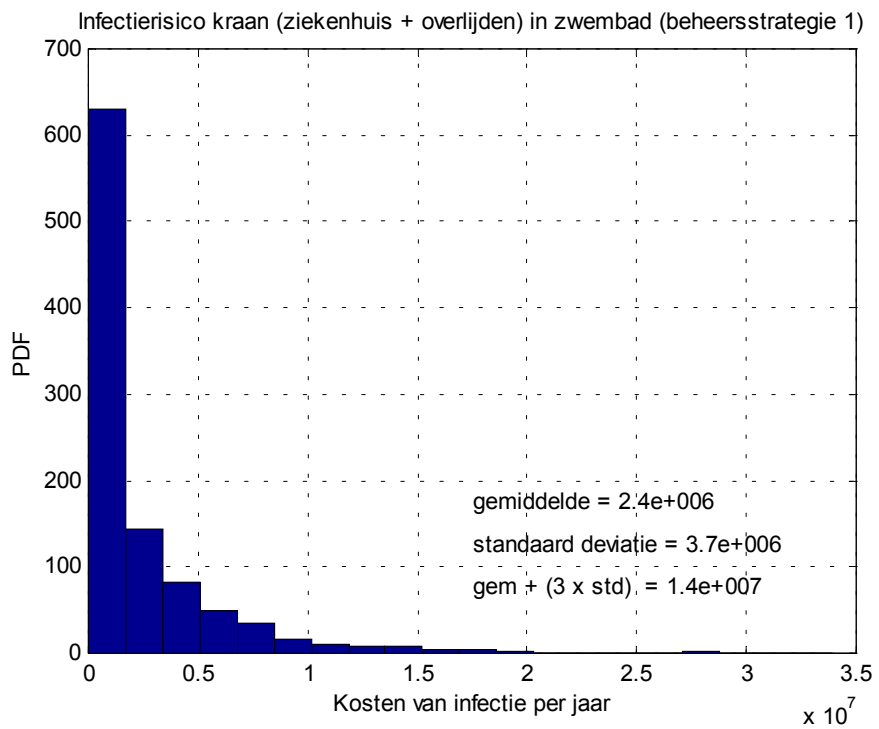


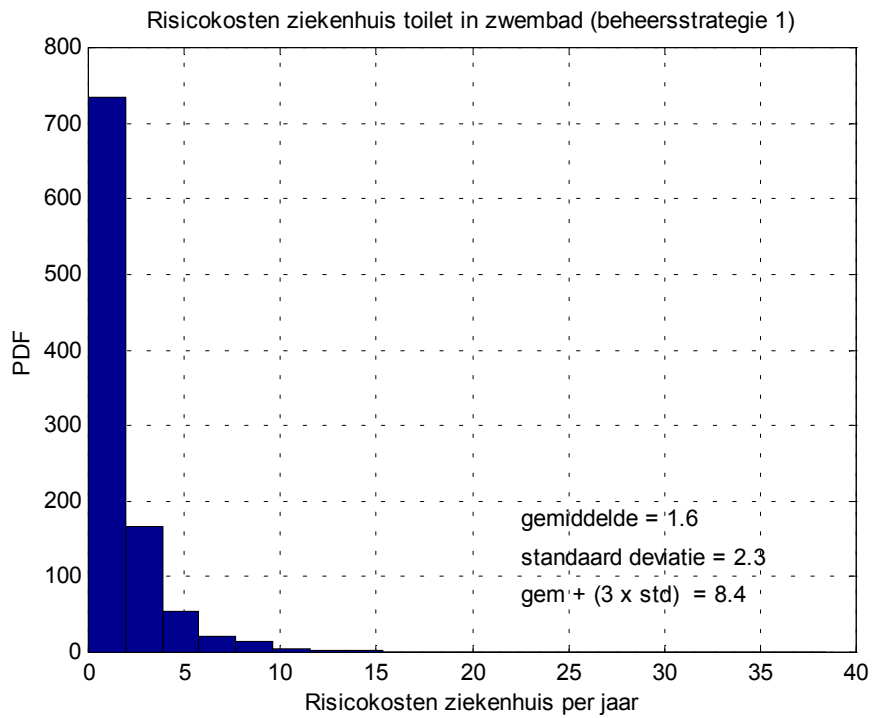
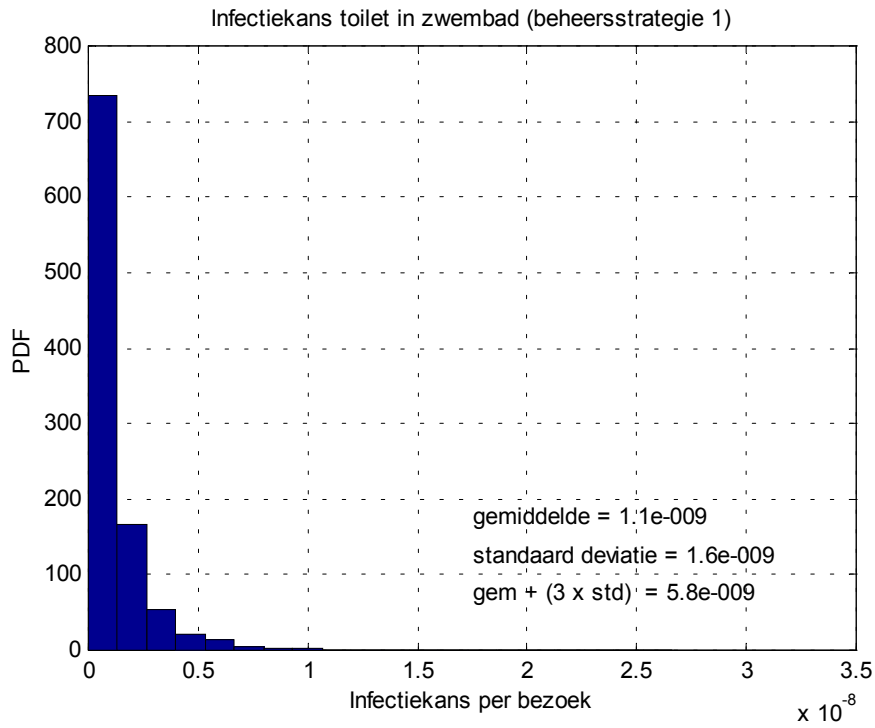


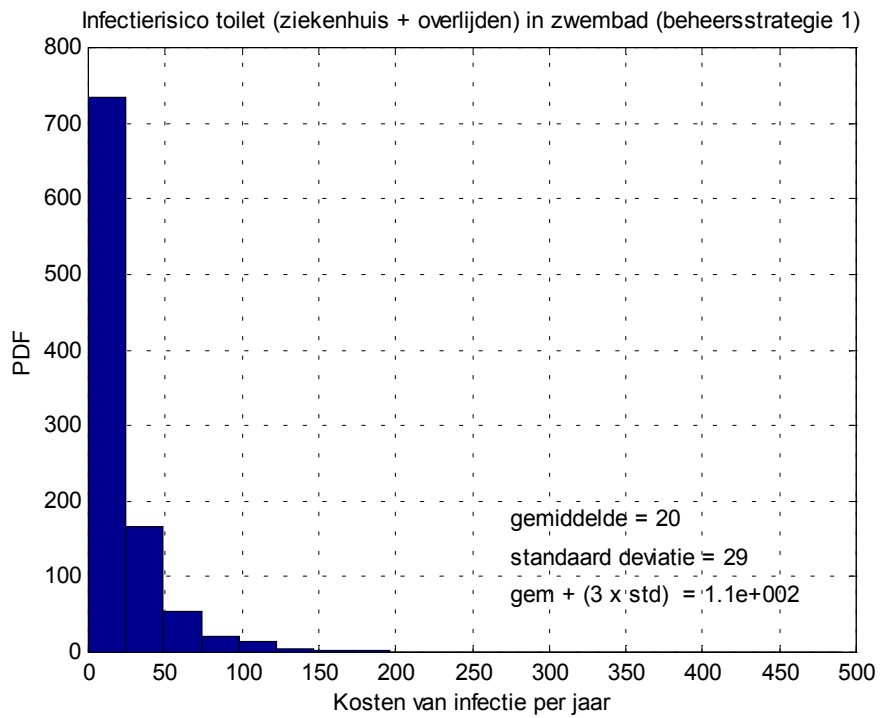
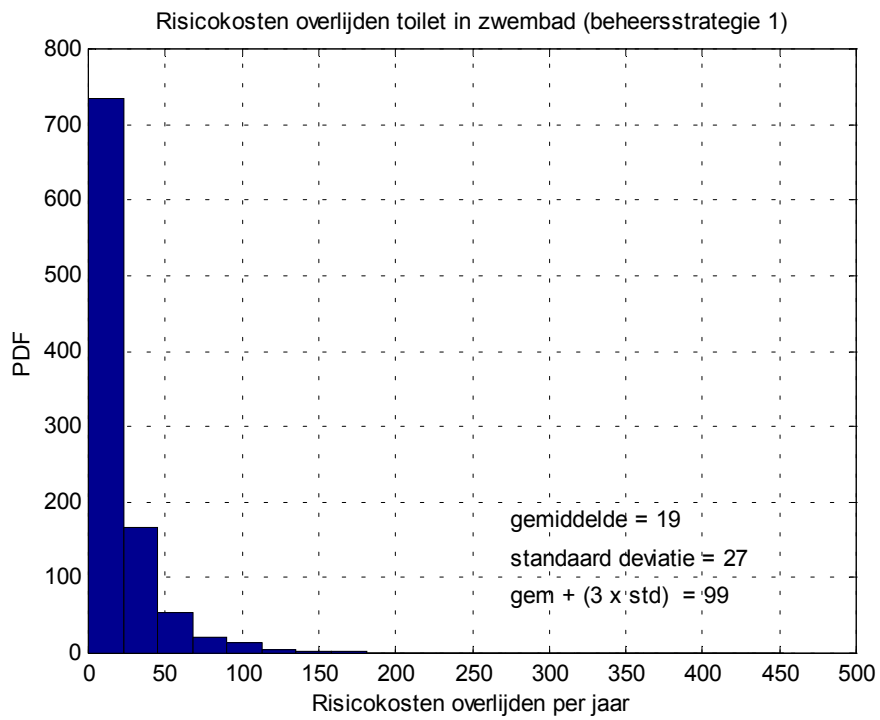


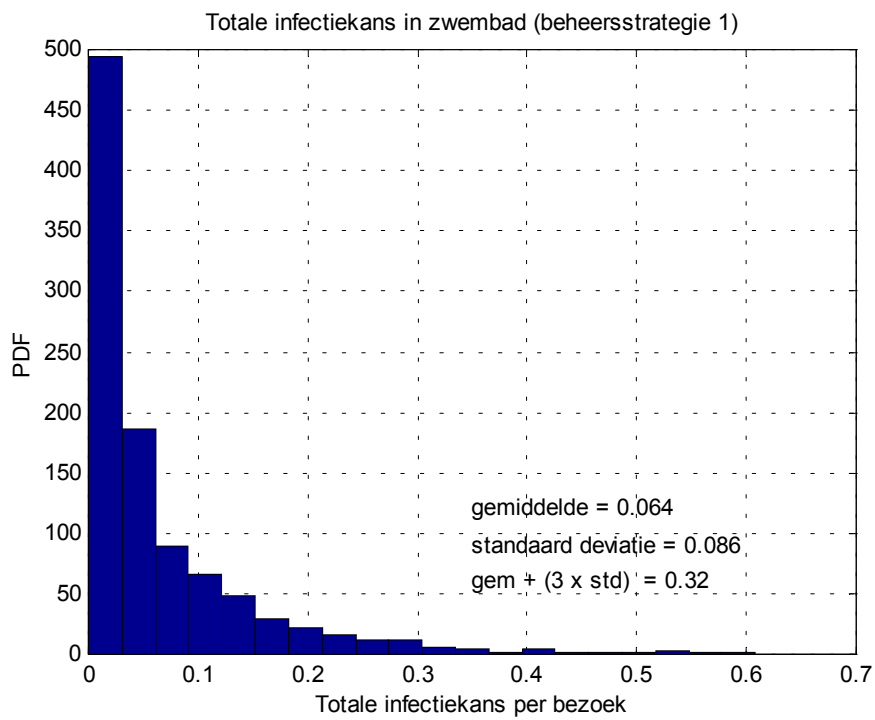
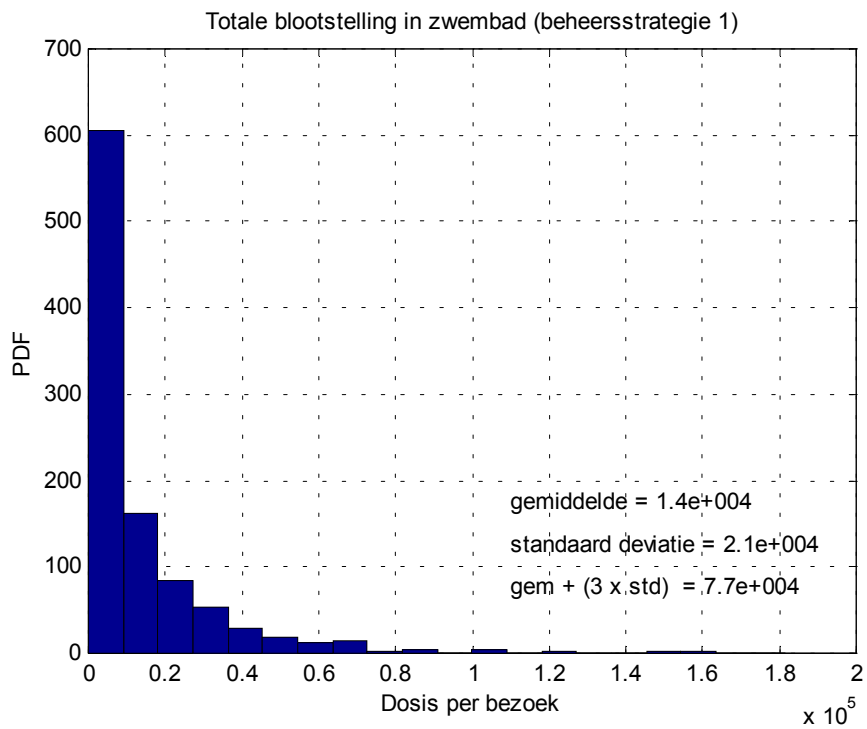


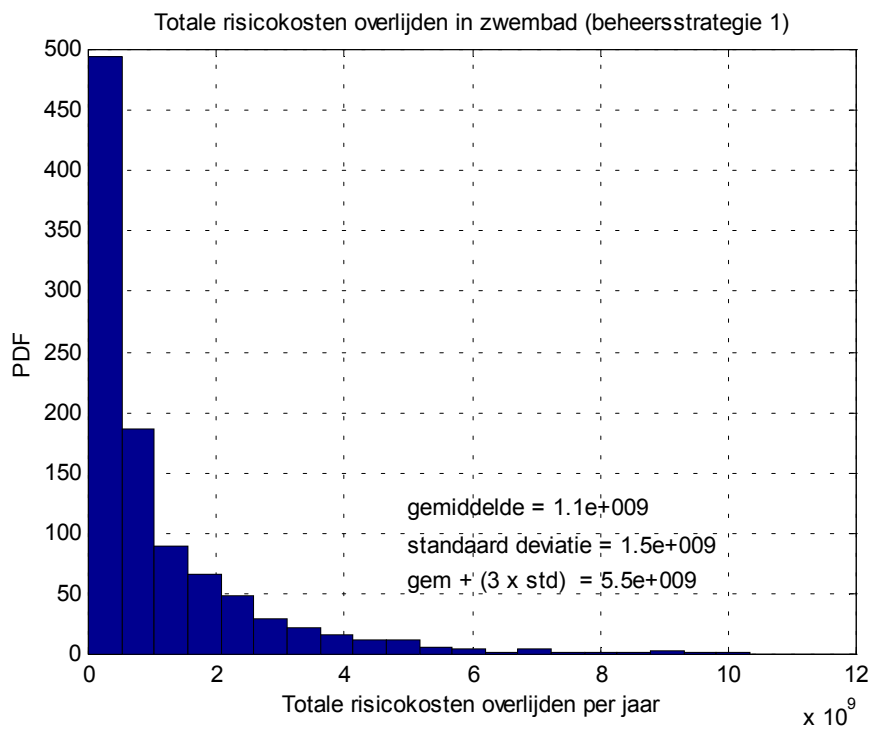
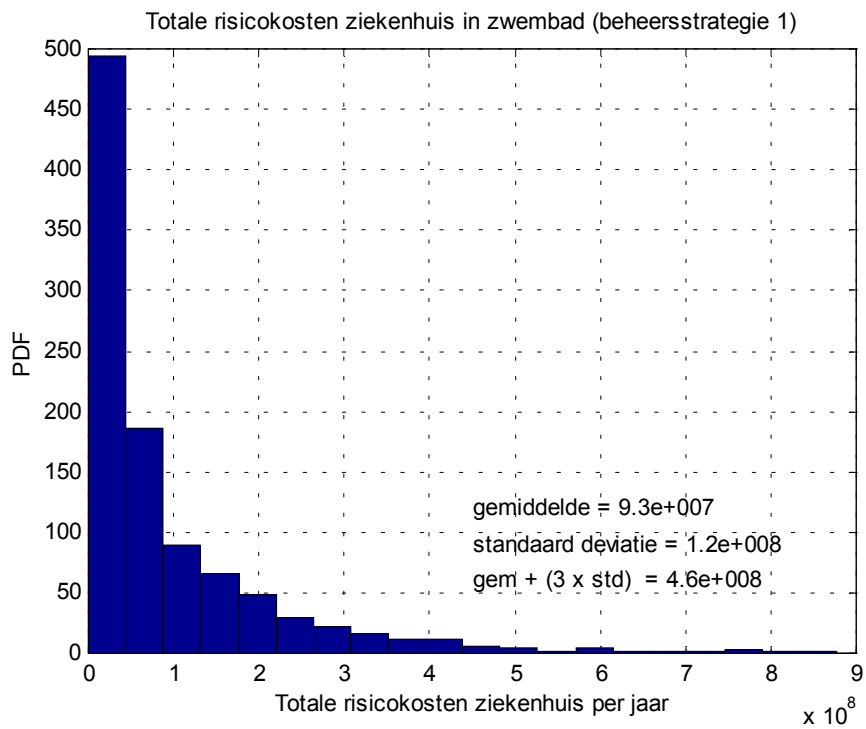




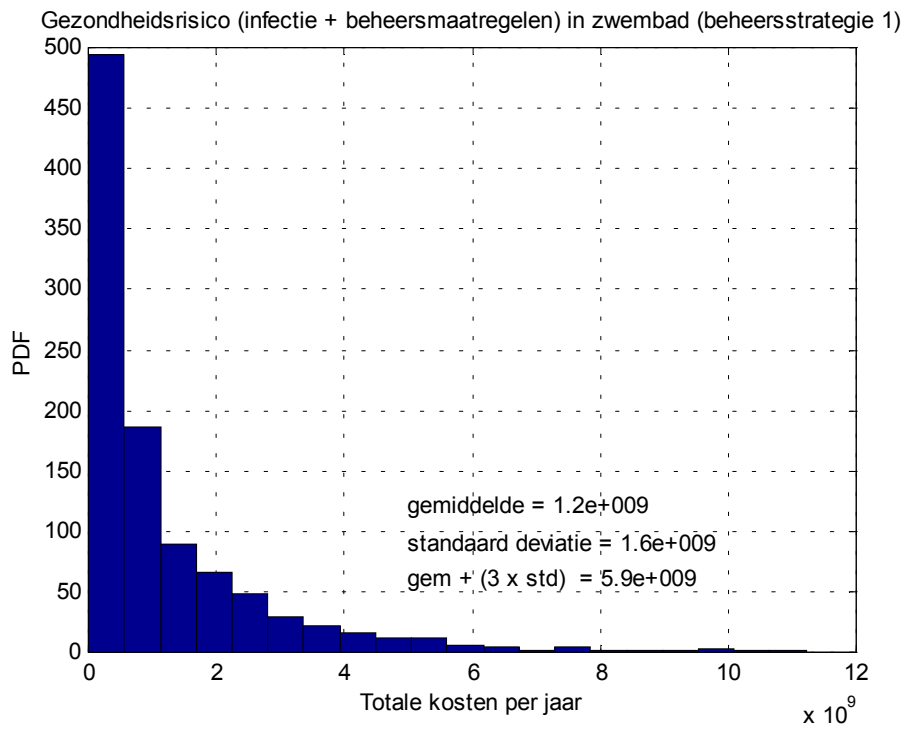
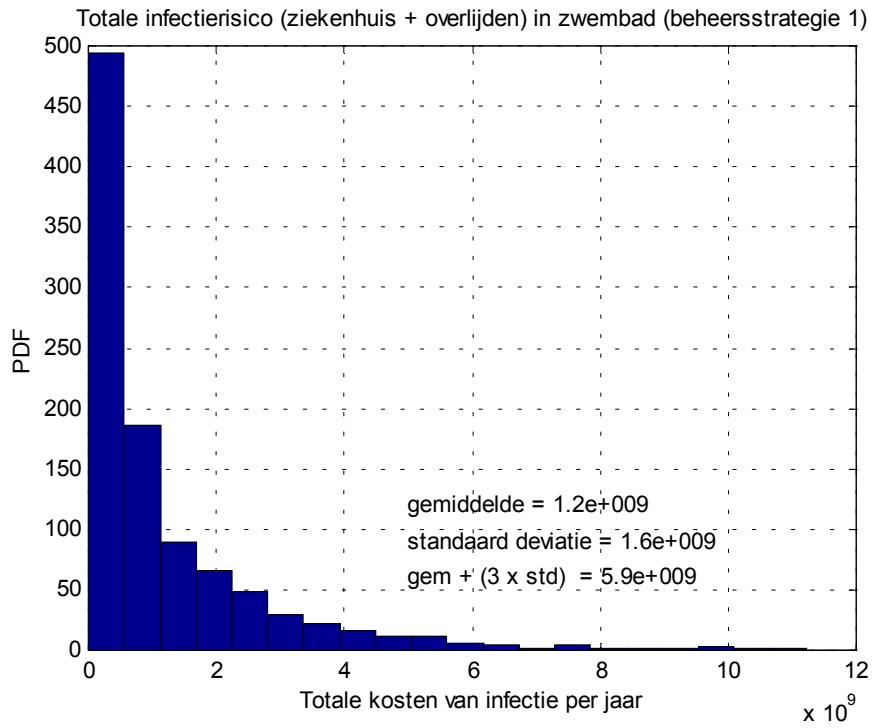






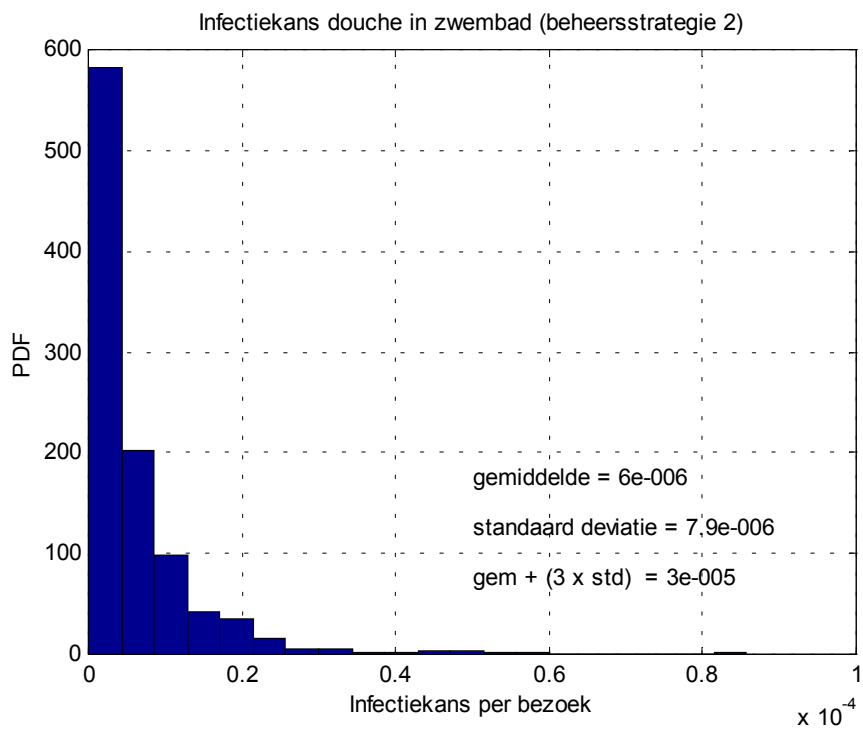
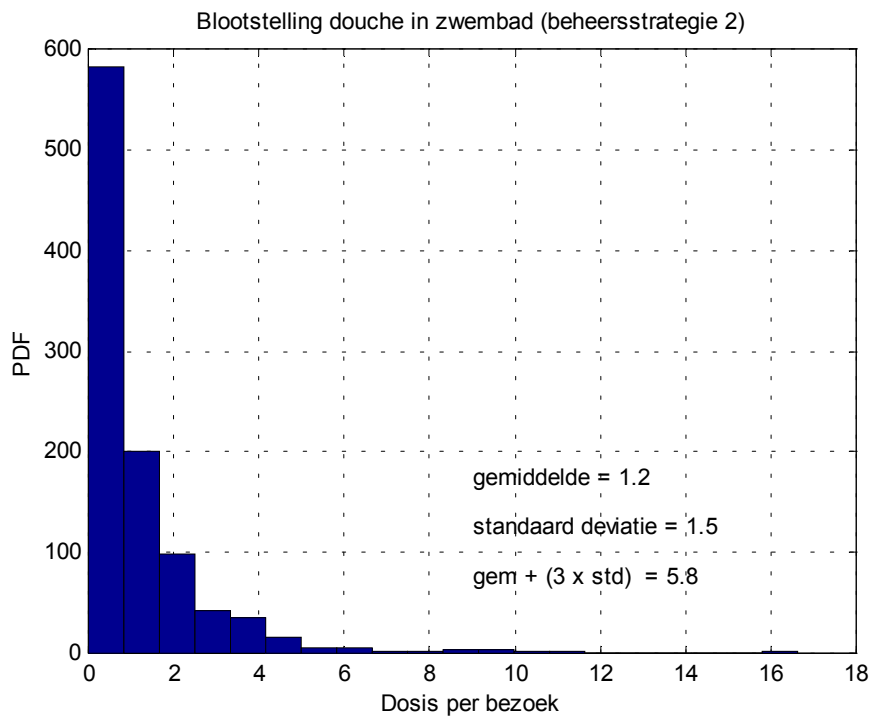


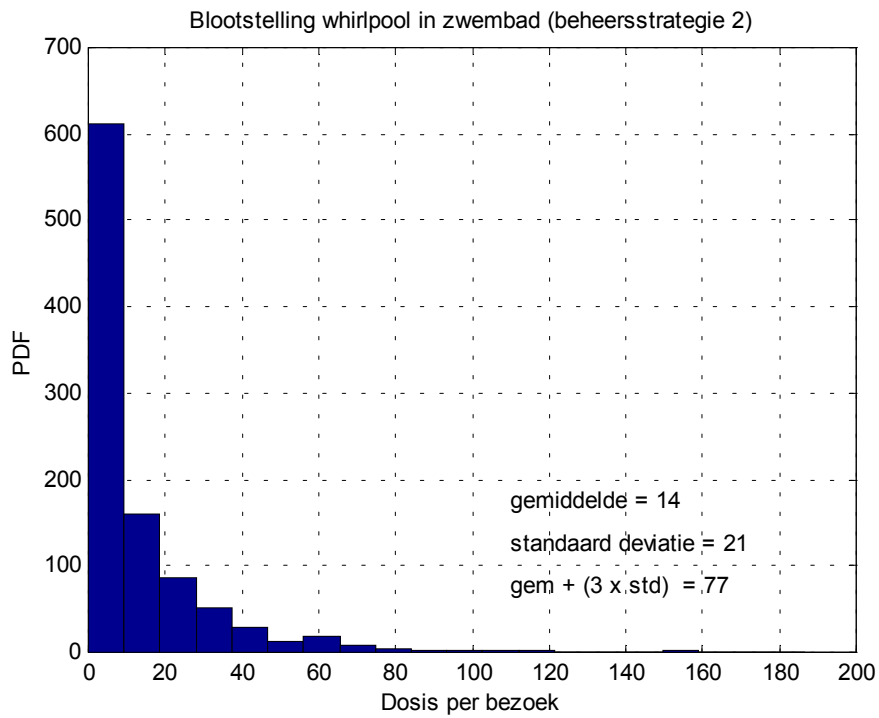
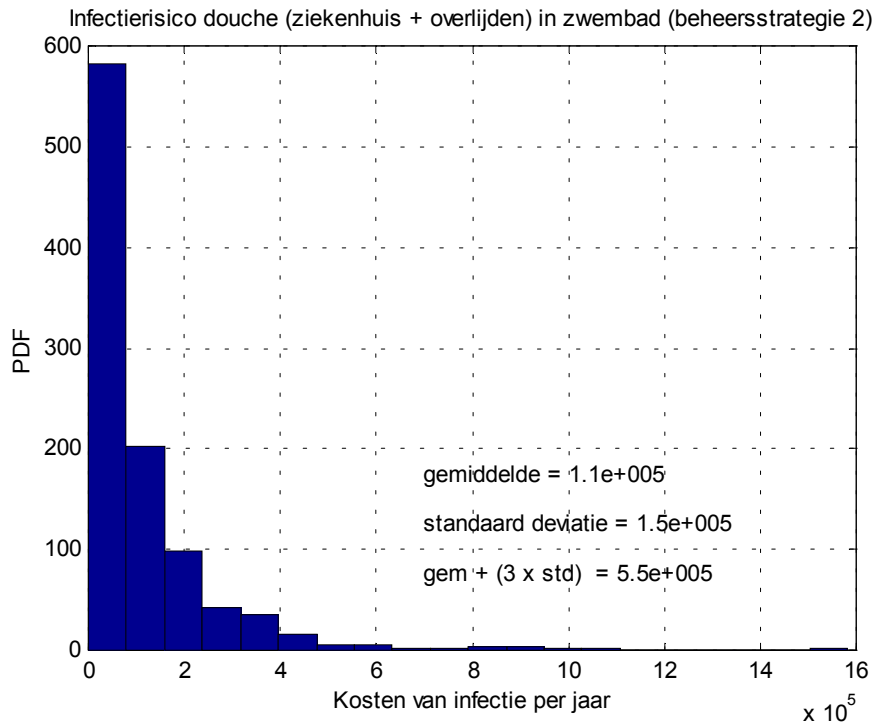


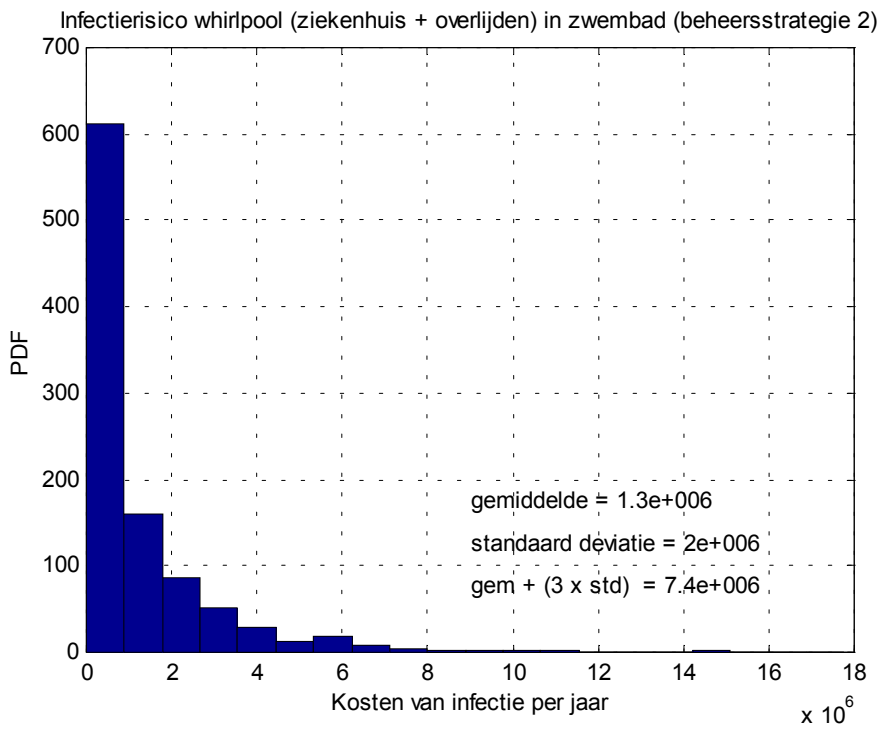
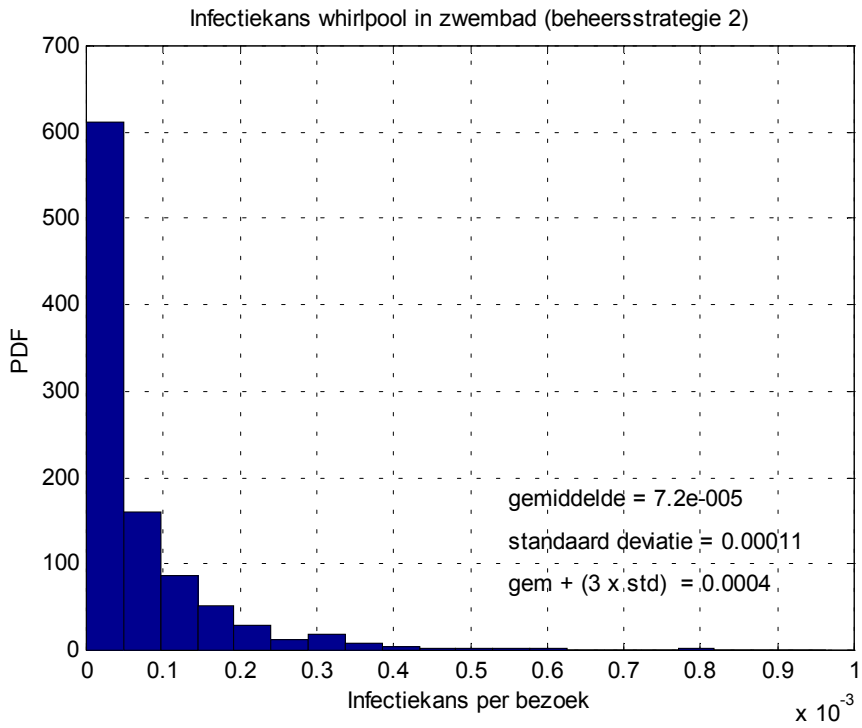


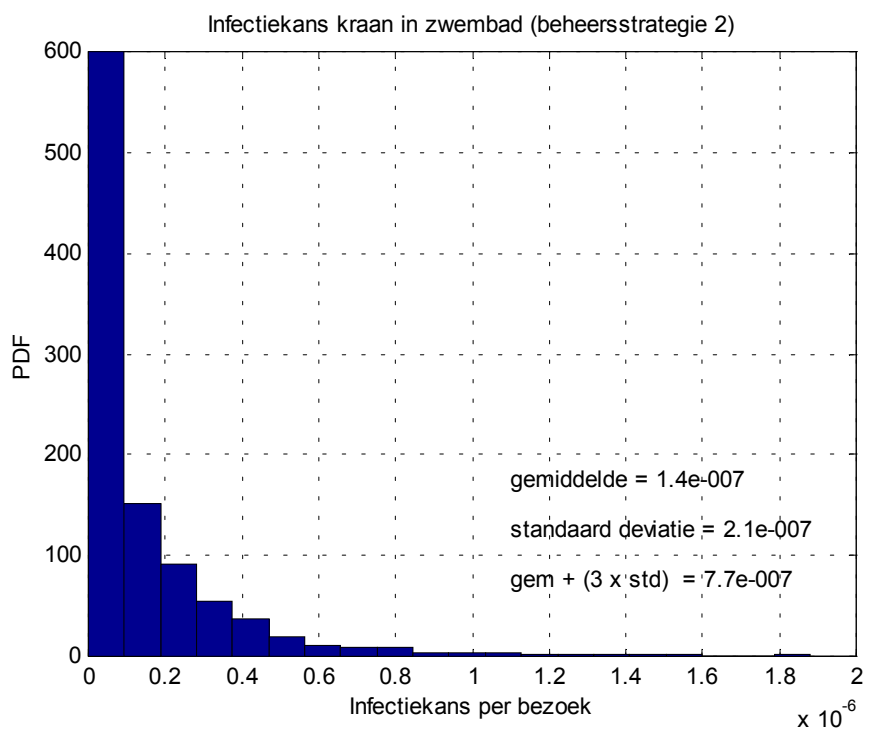
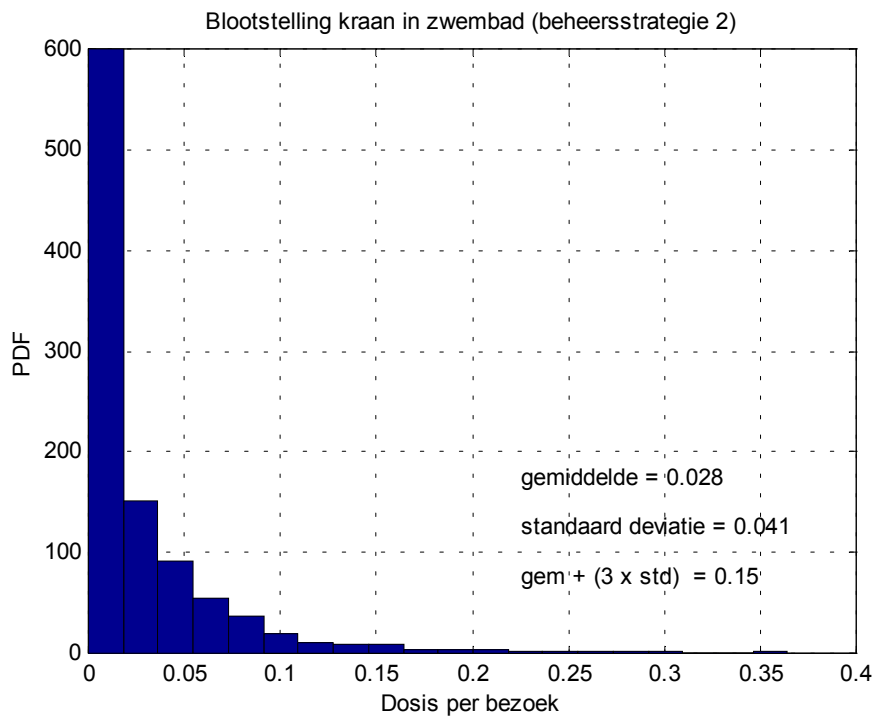


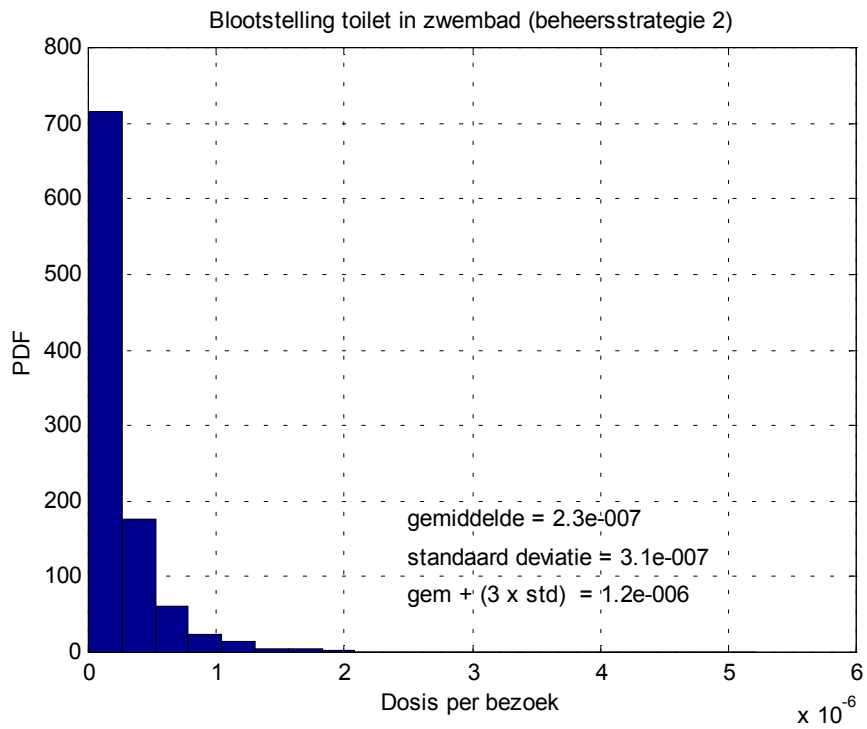
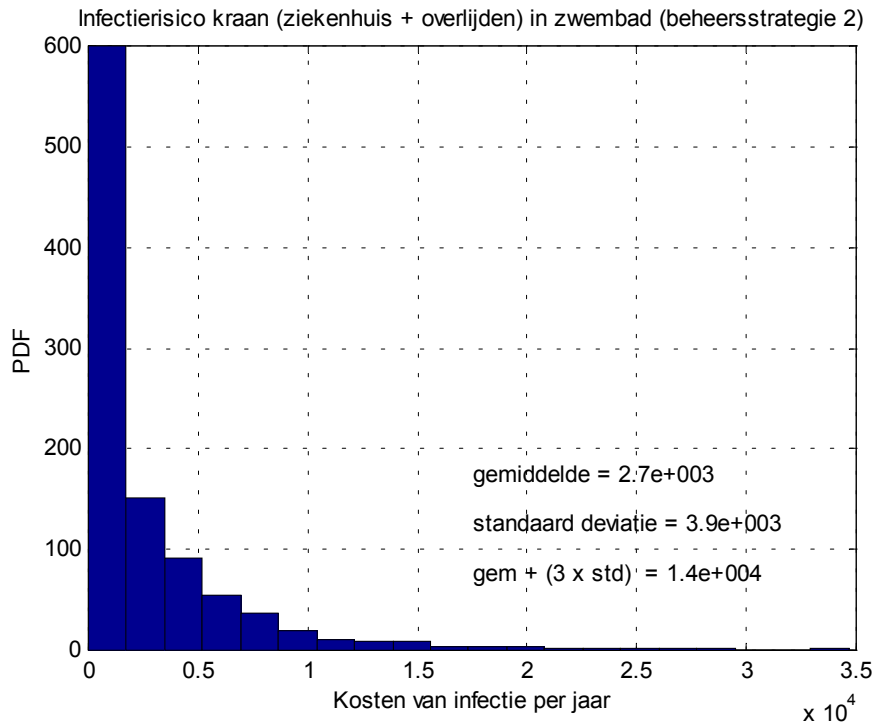
## Bijlage 2 Resultaten beheersstrategie 2

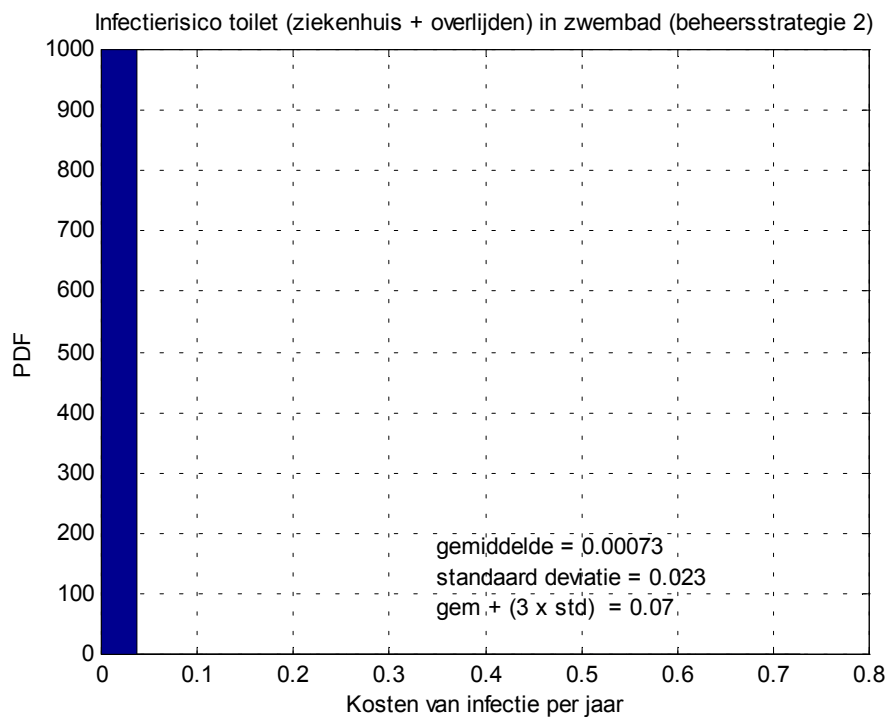
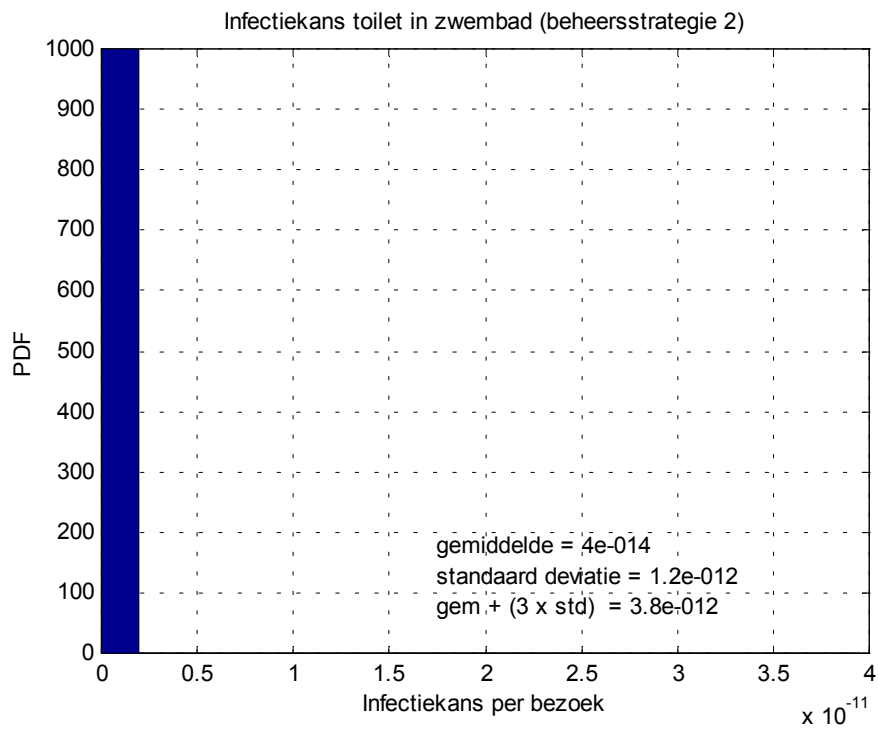




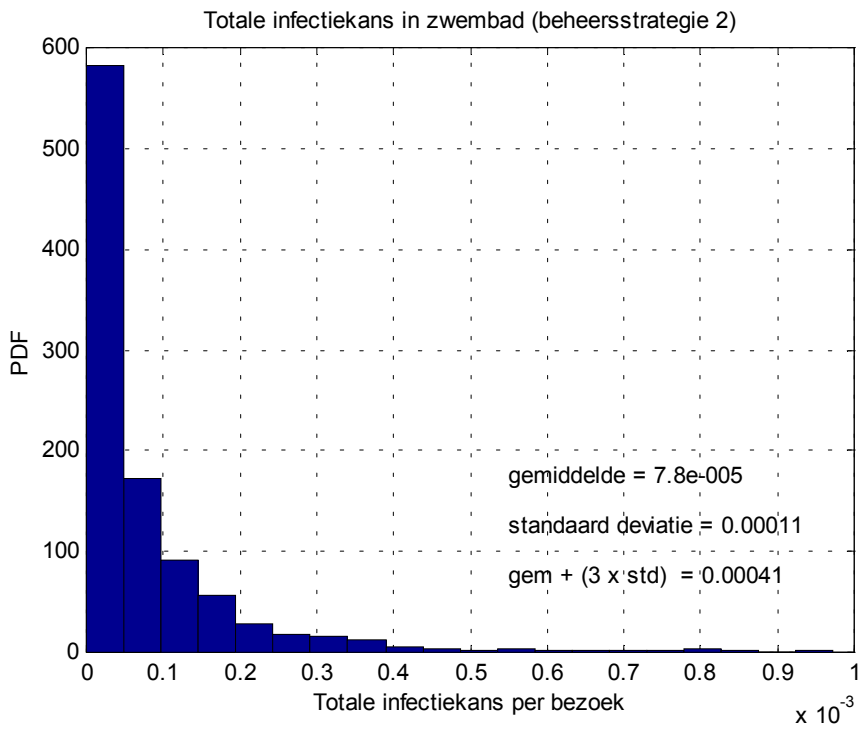
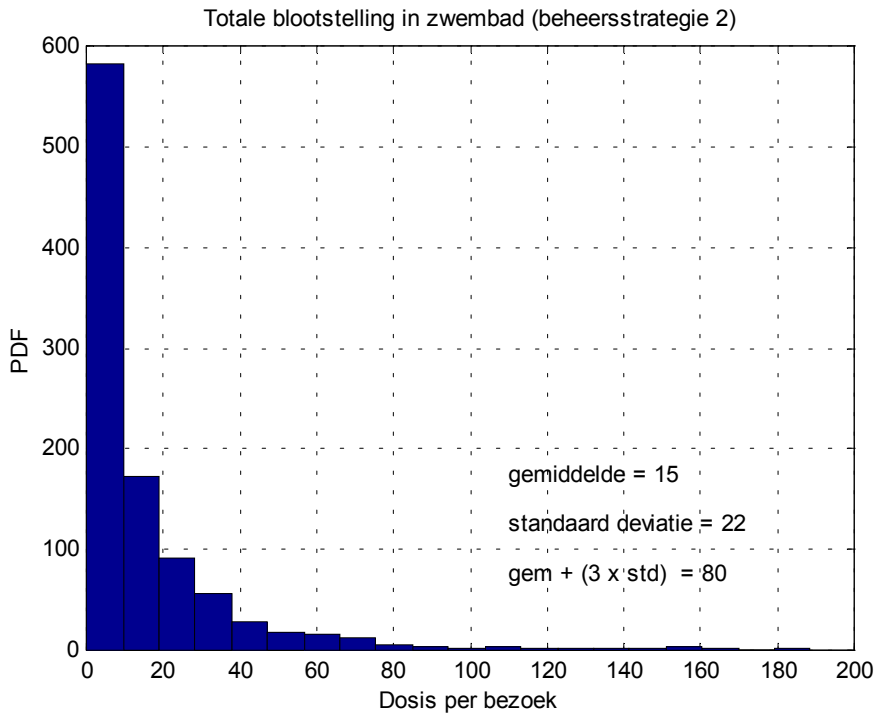


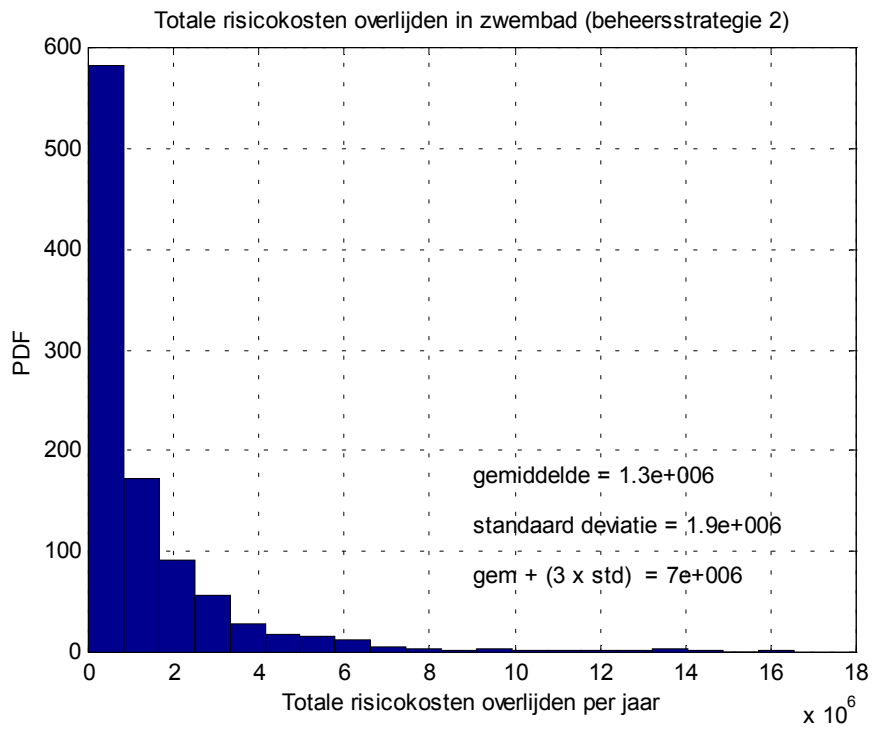
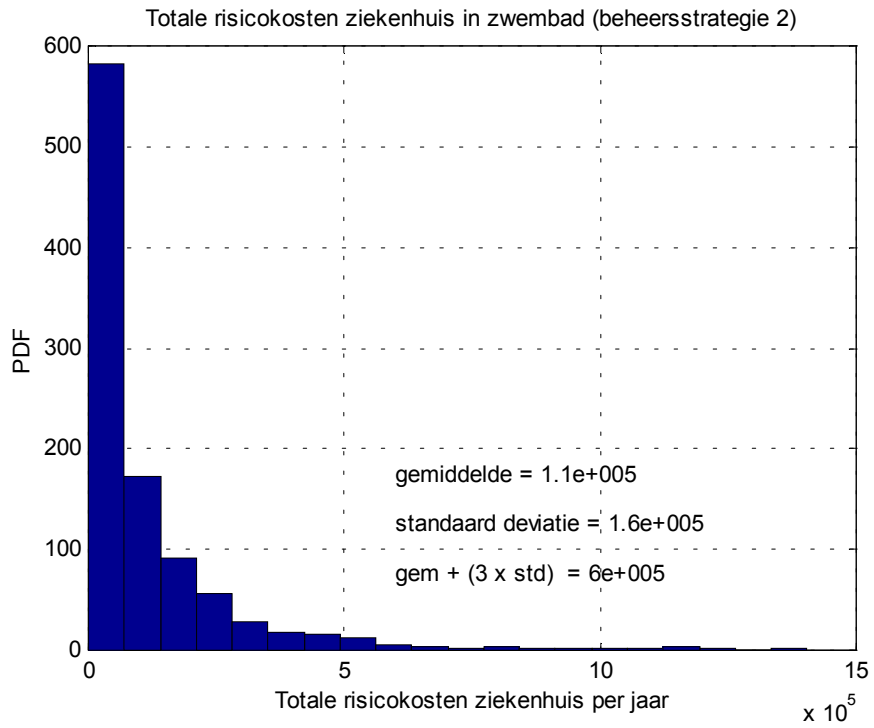


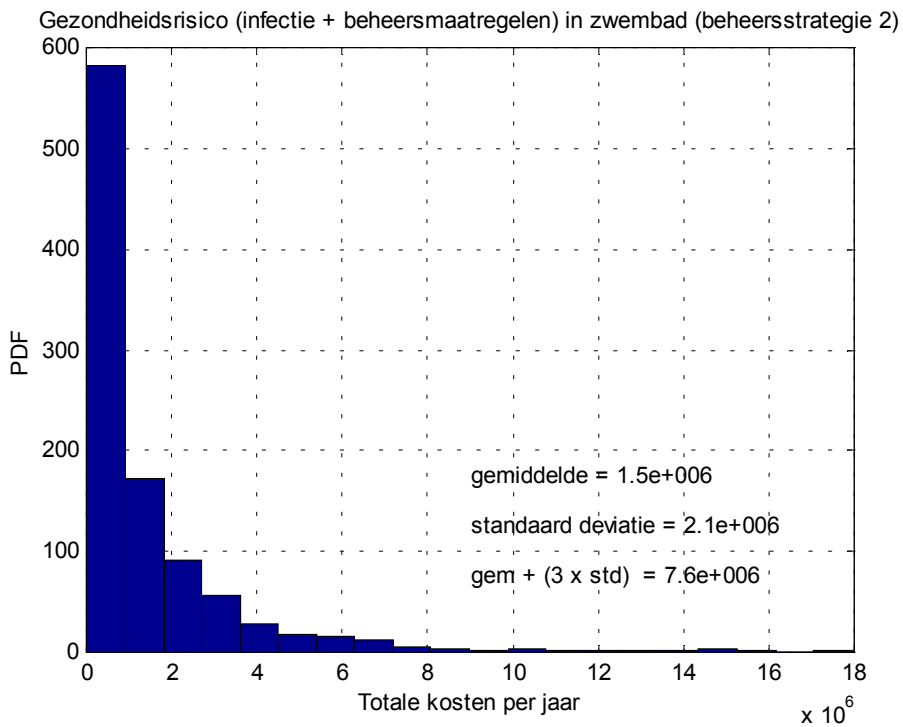
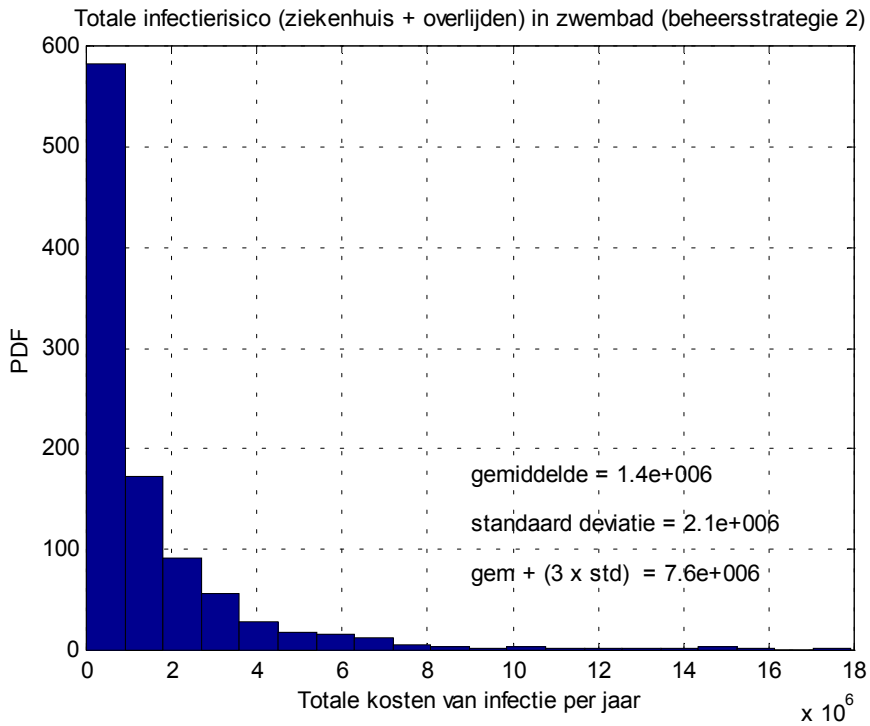






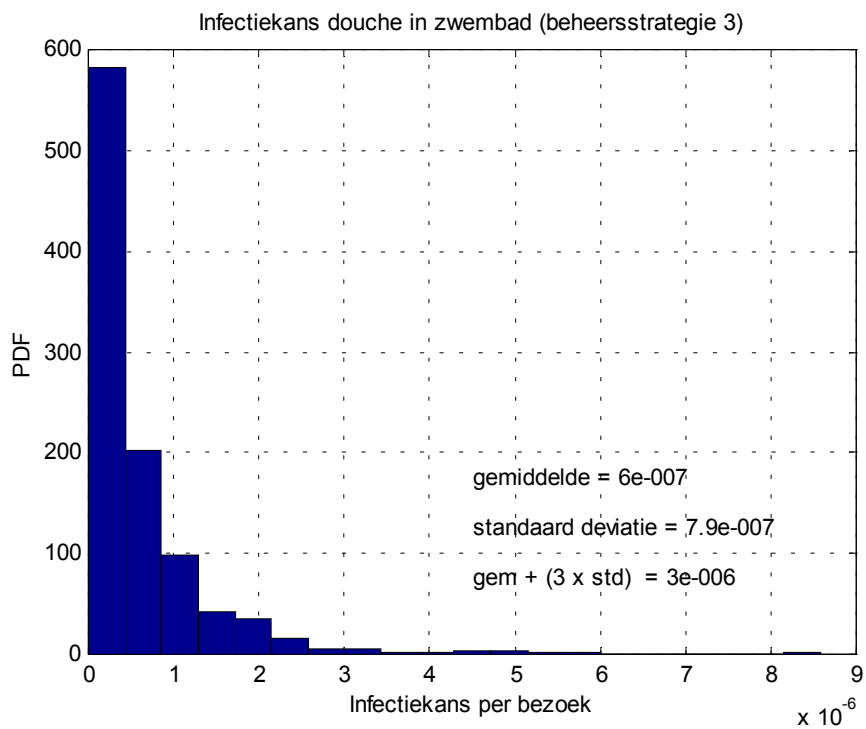
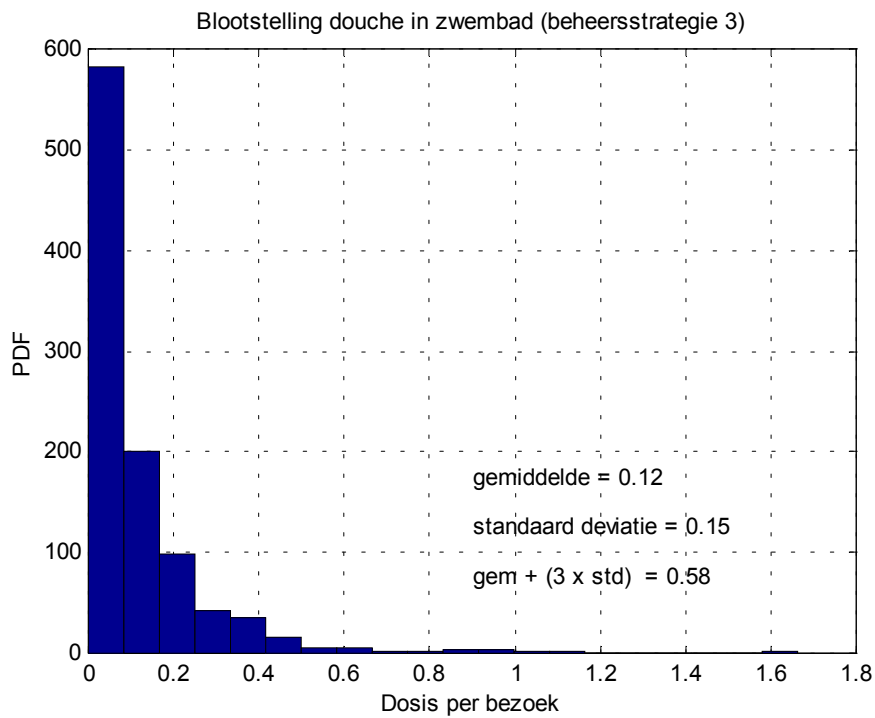


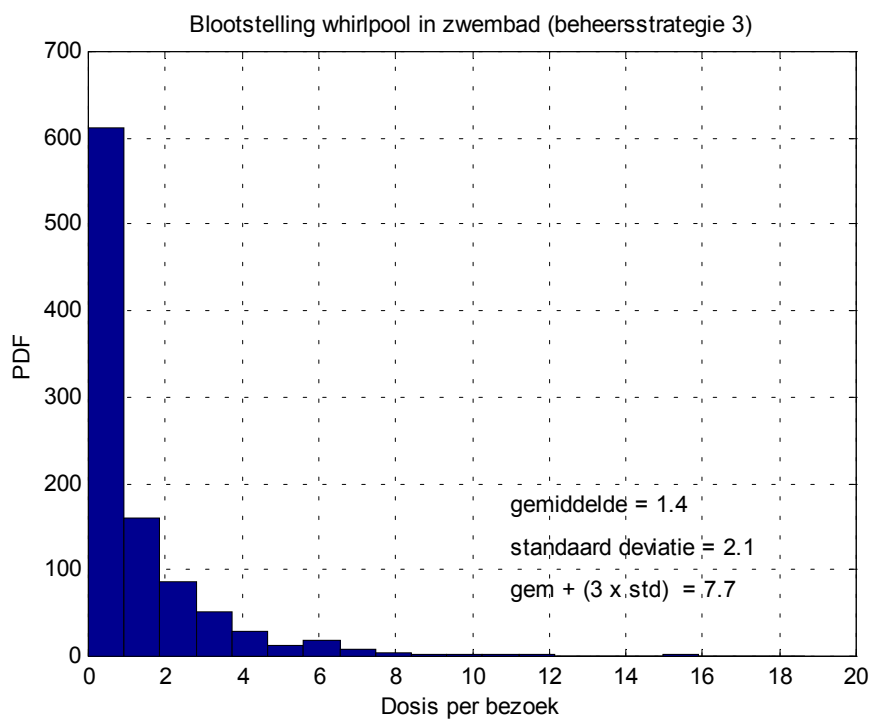
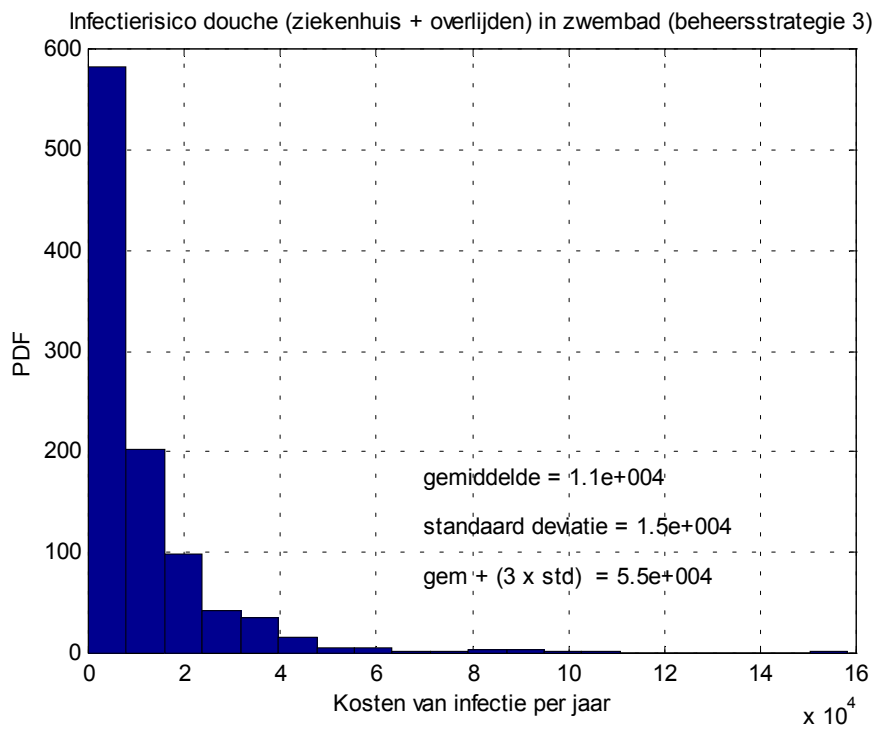


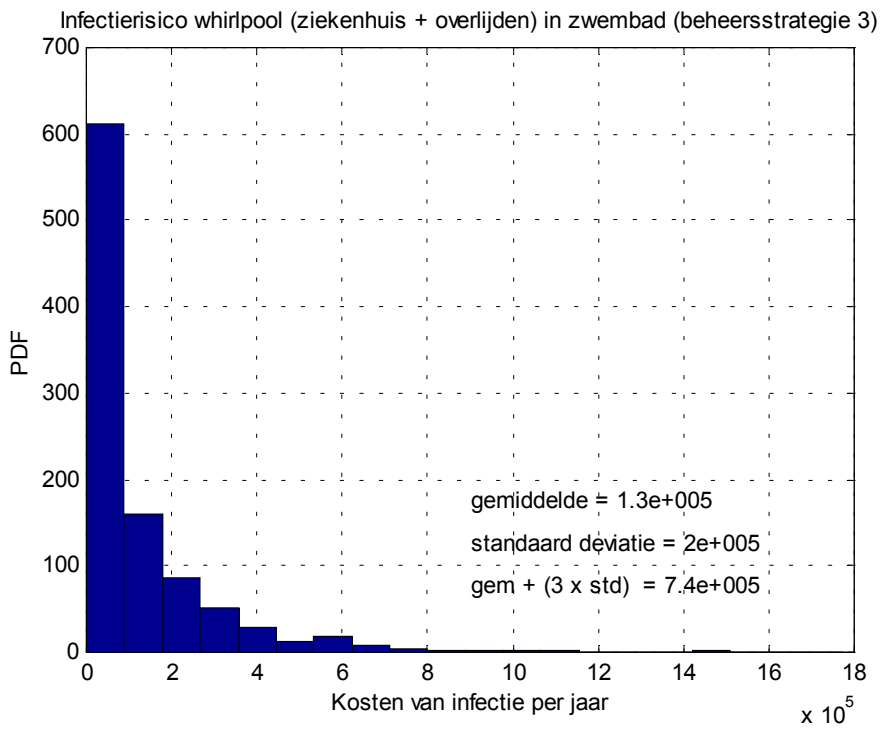
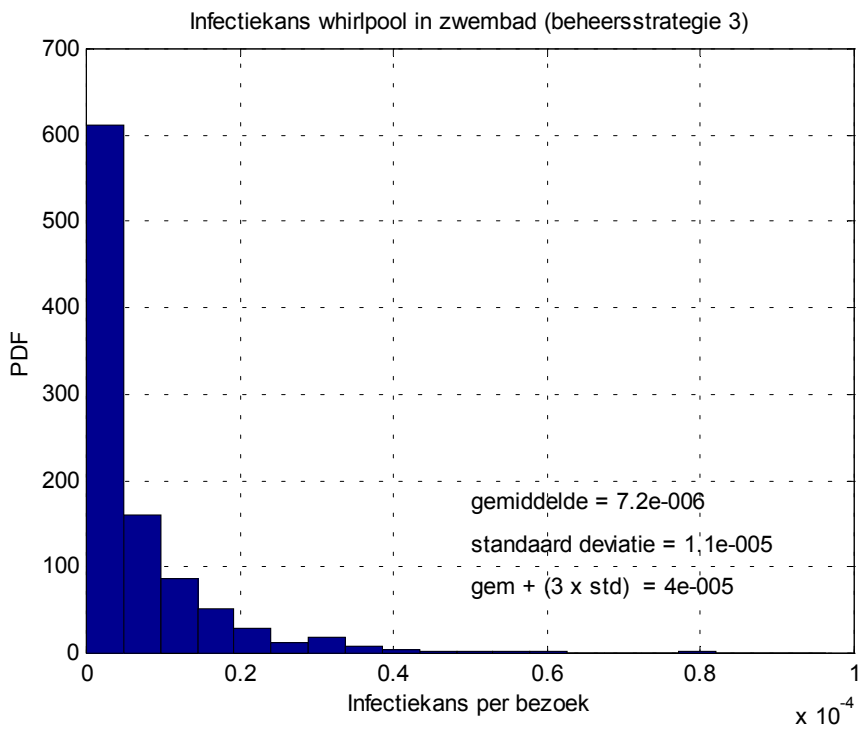


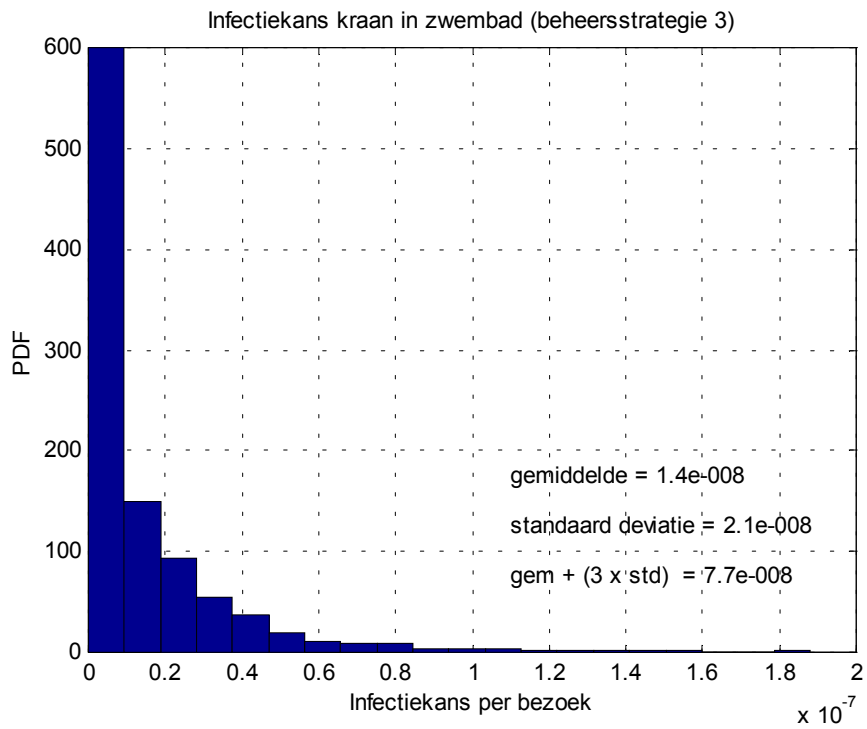
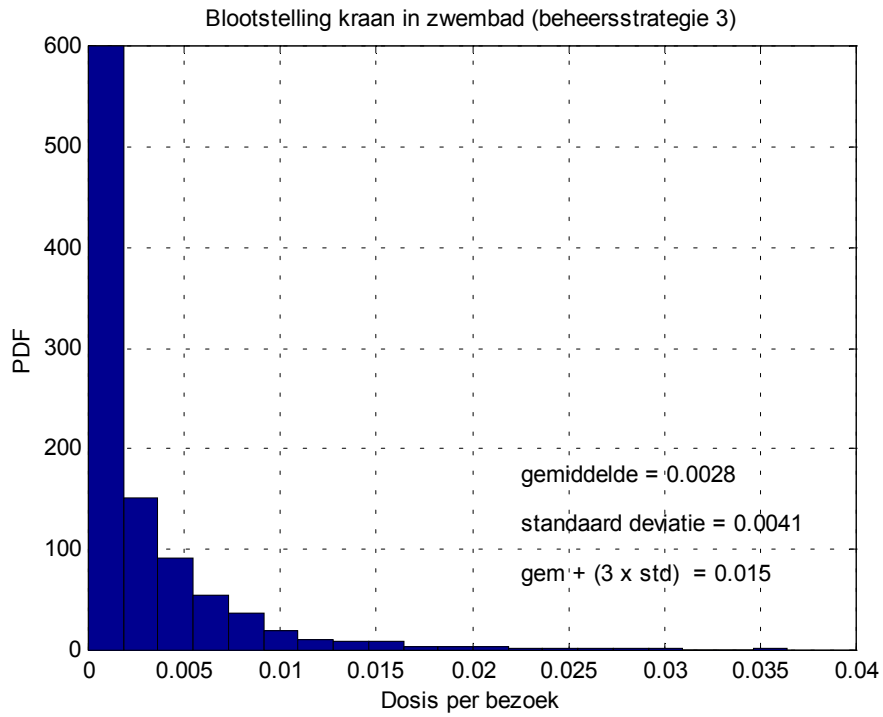


### Bijlage 3 Resultaten beheersstrategie 3

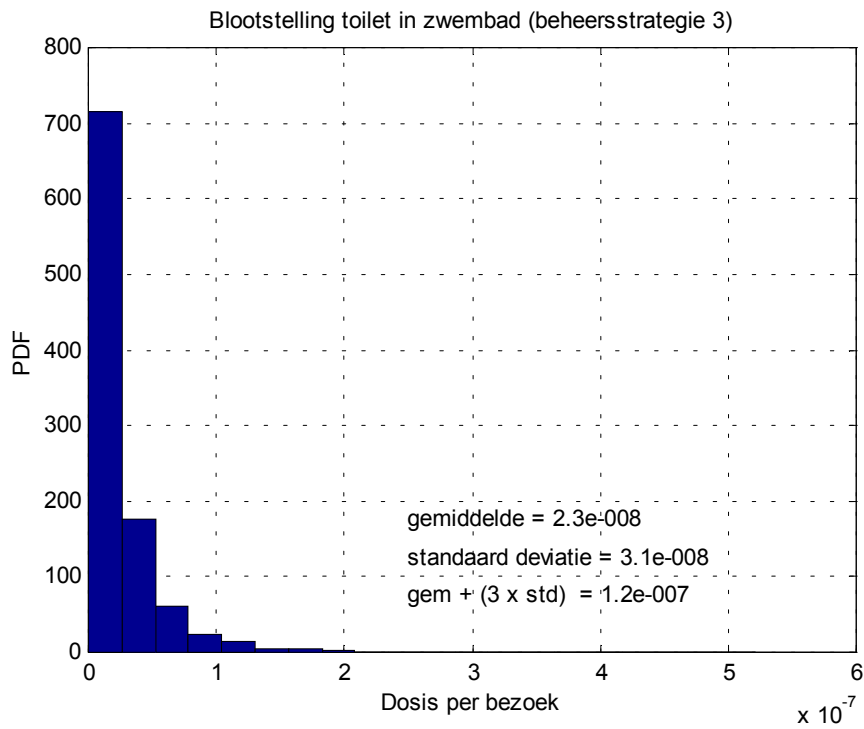
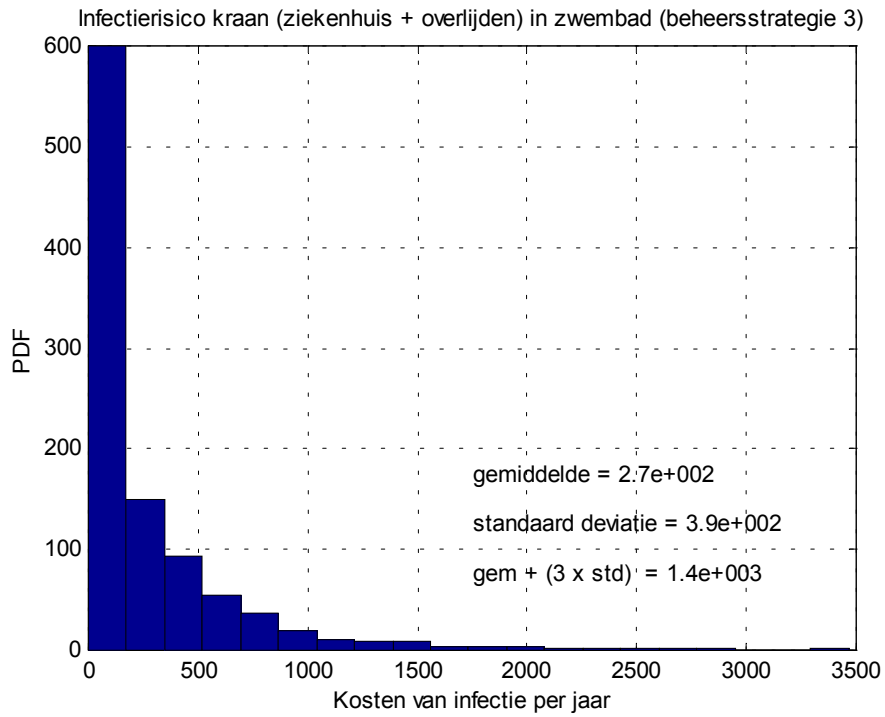


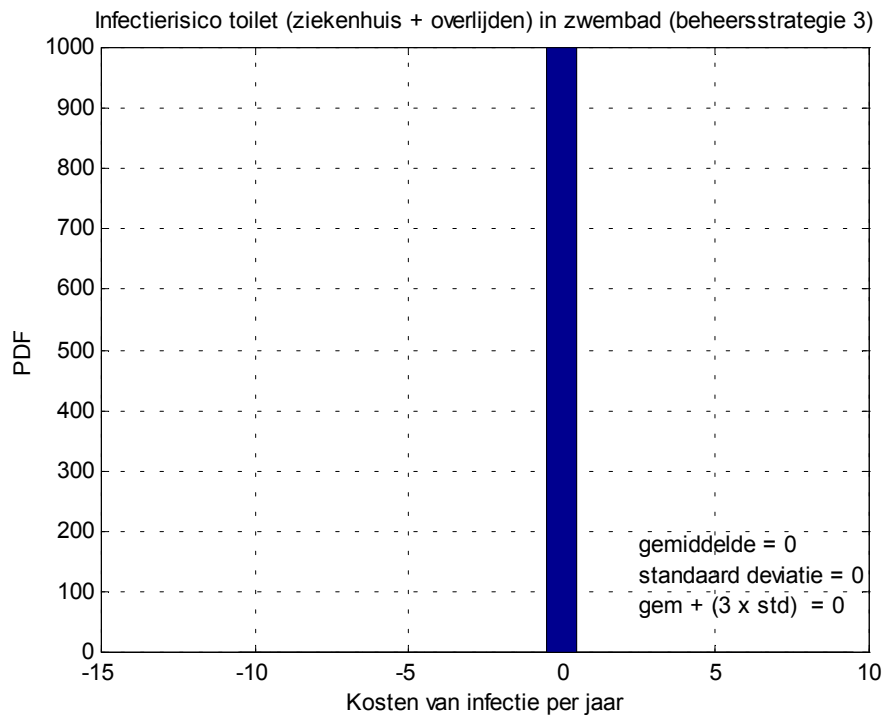
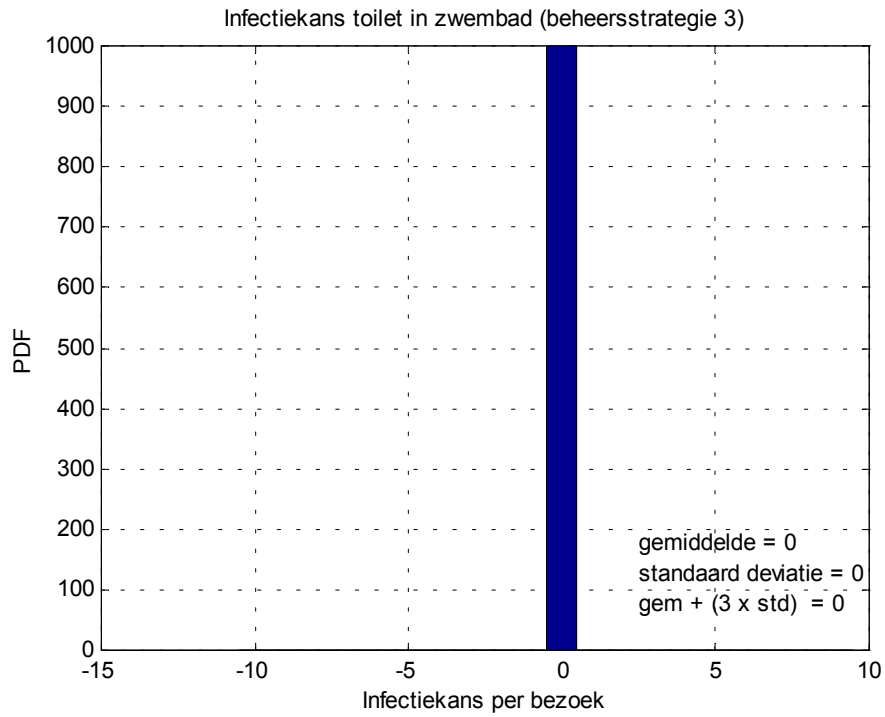


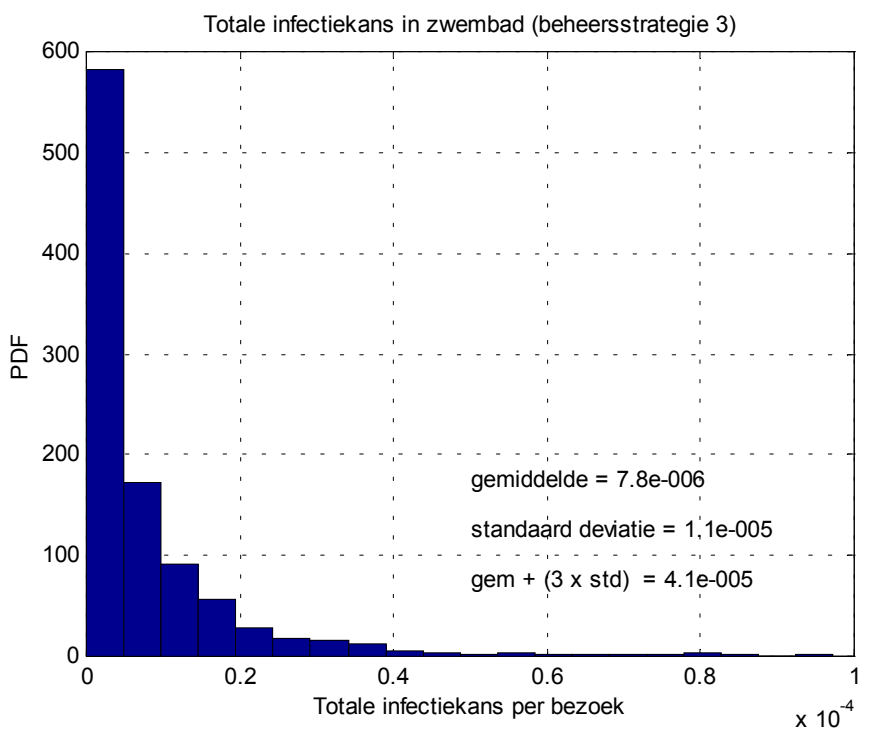
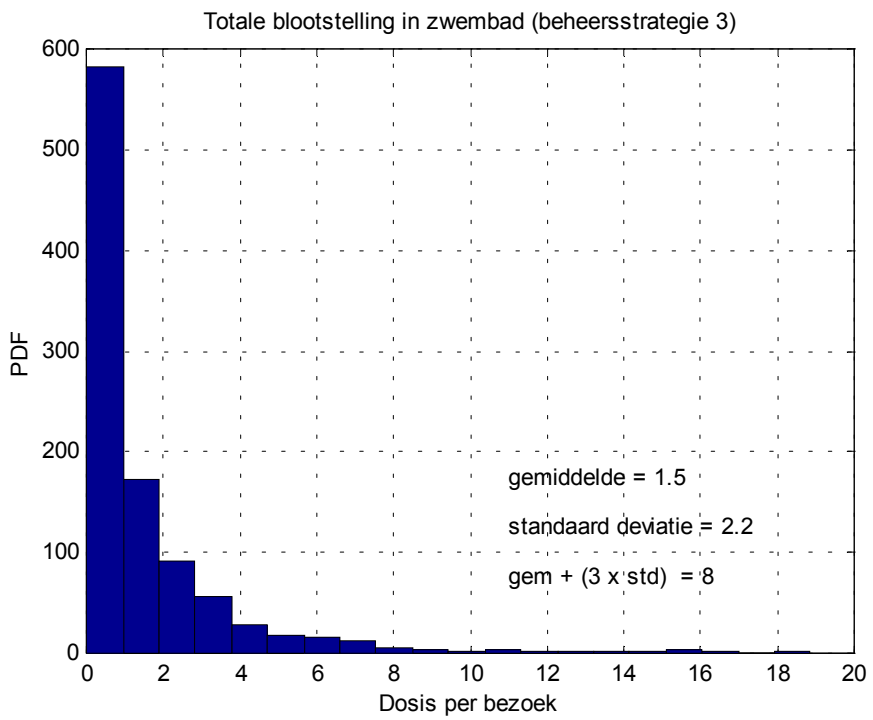


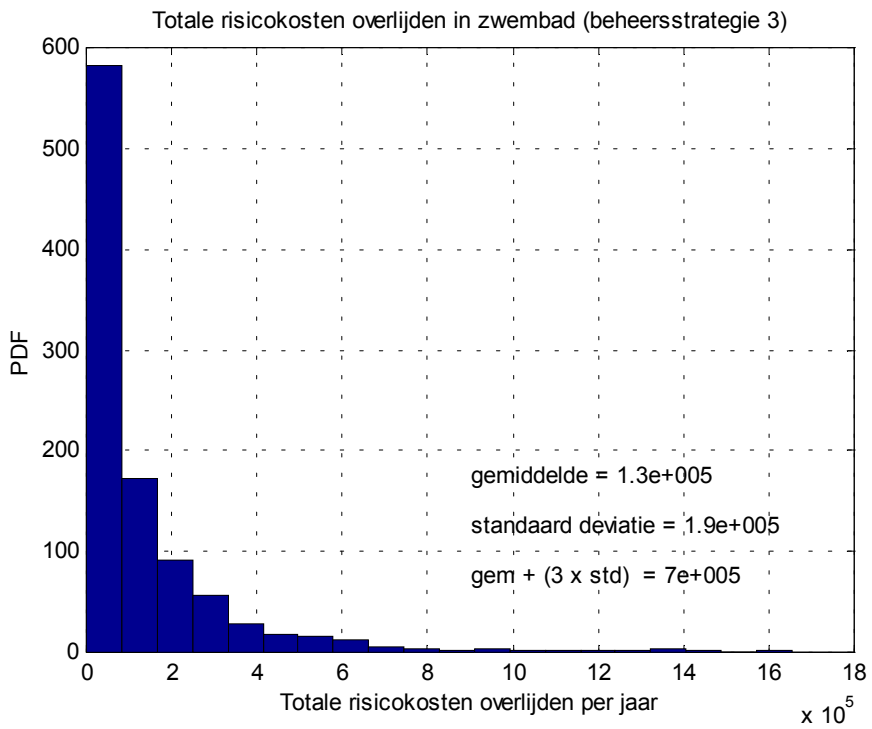
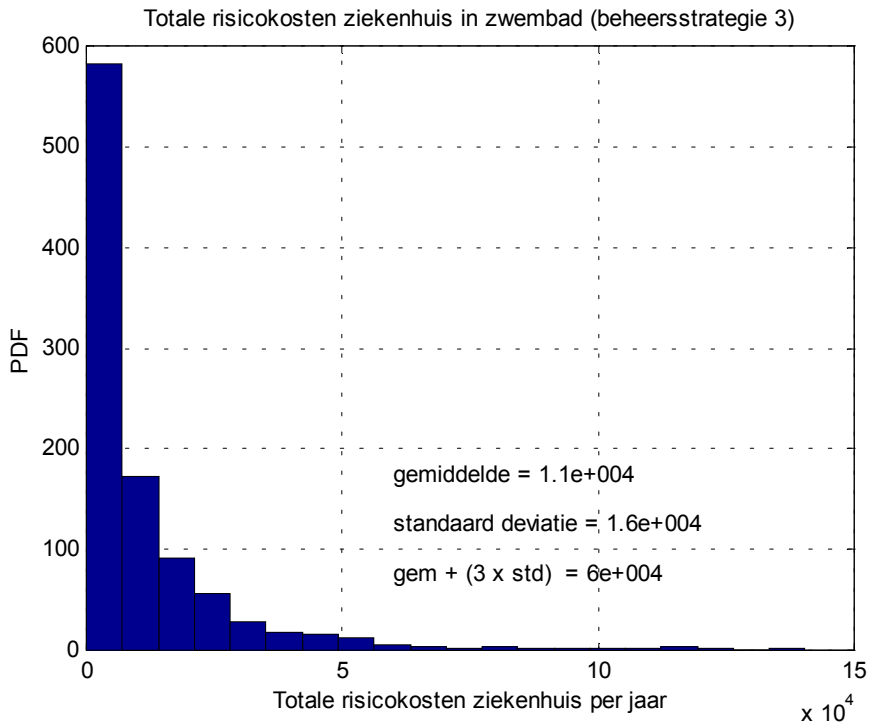


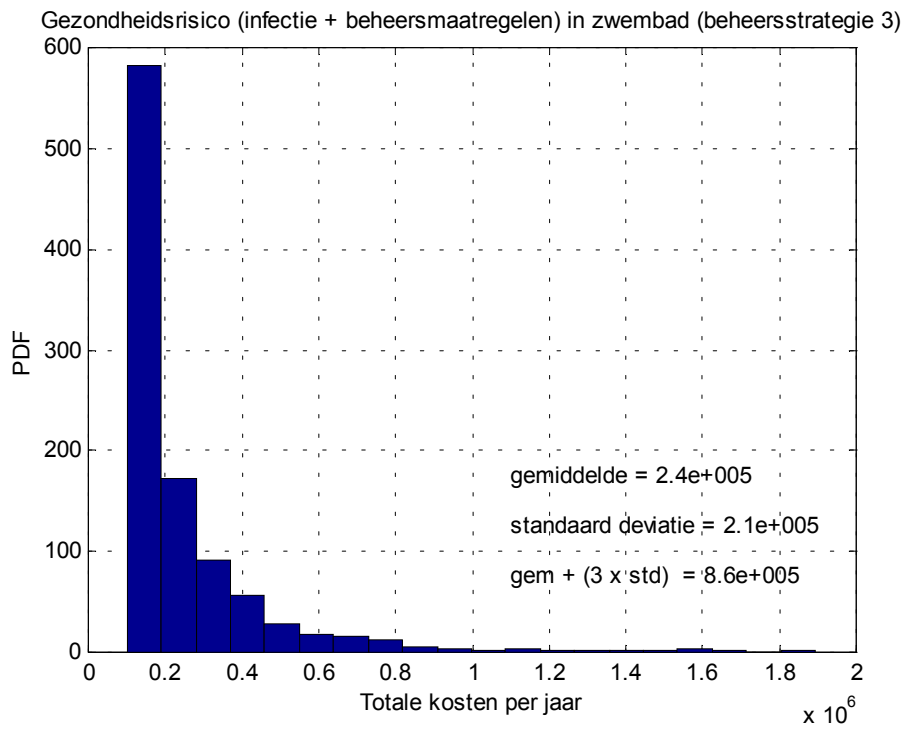
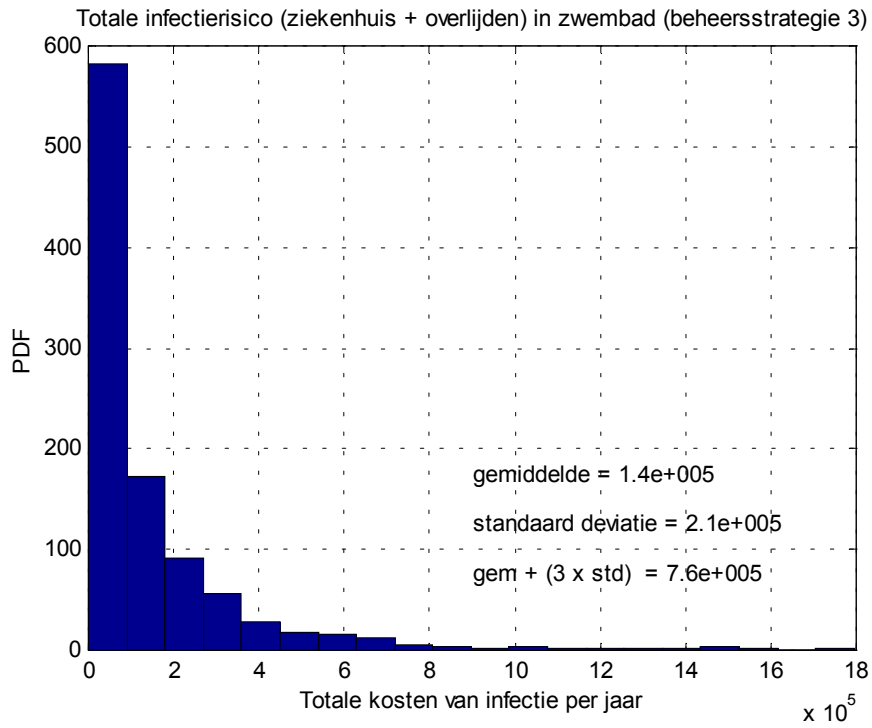






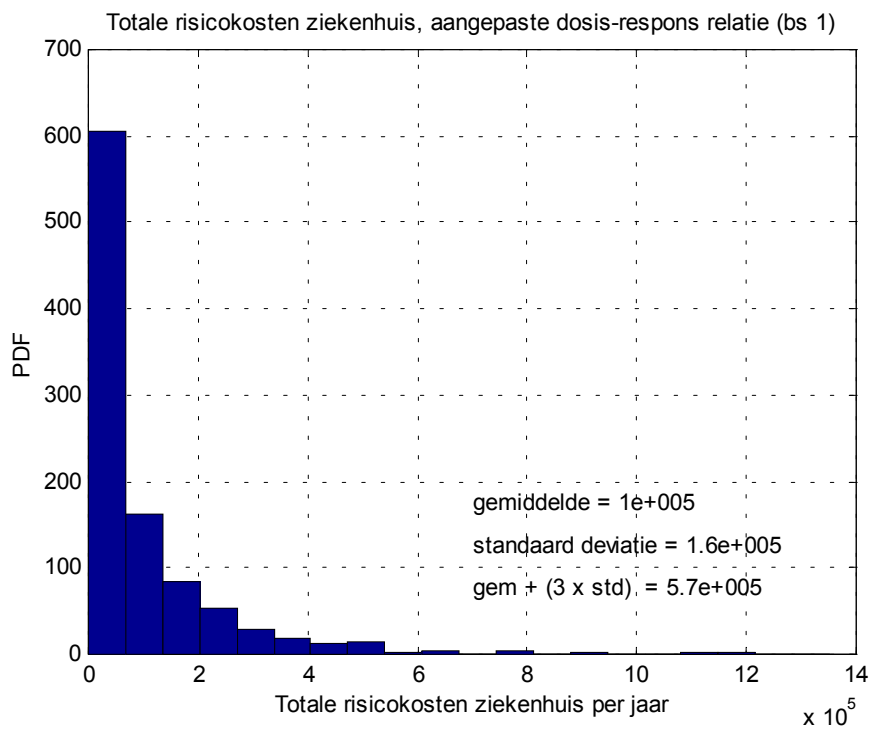
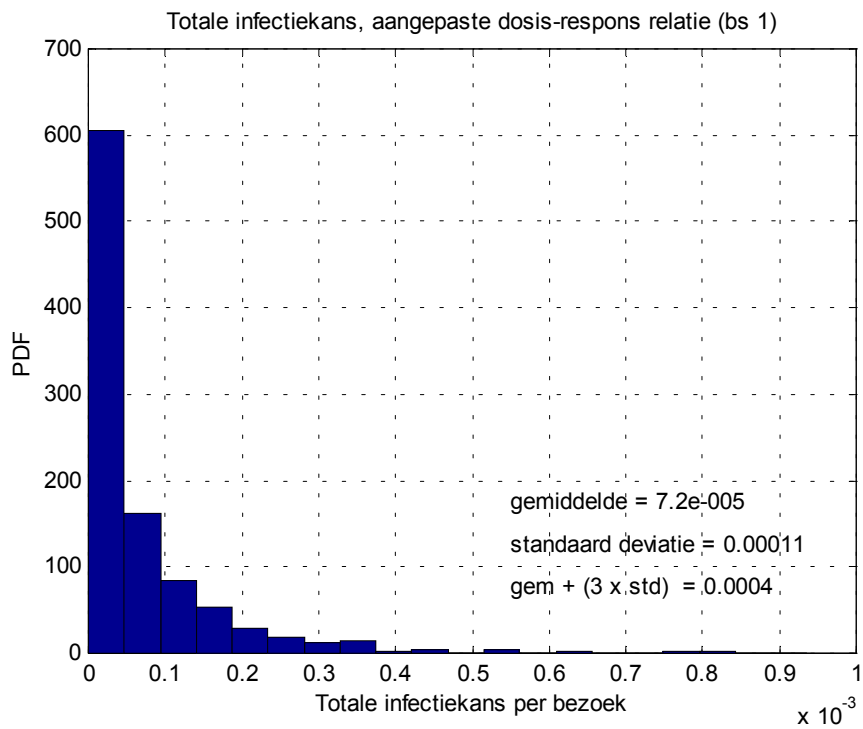


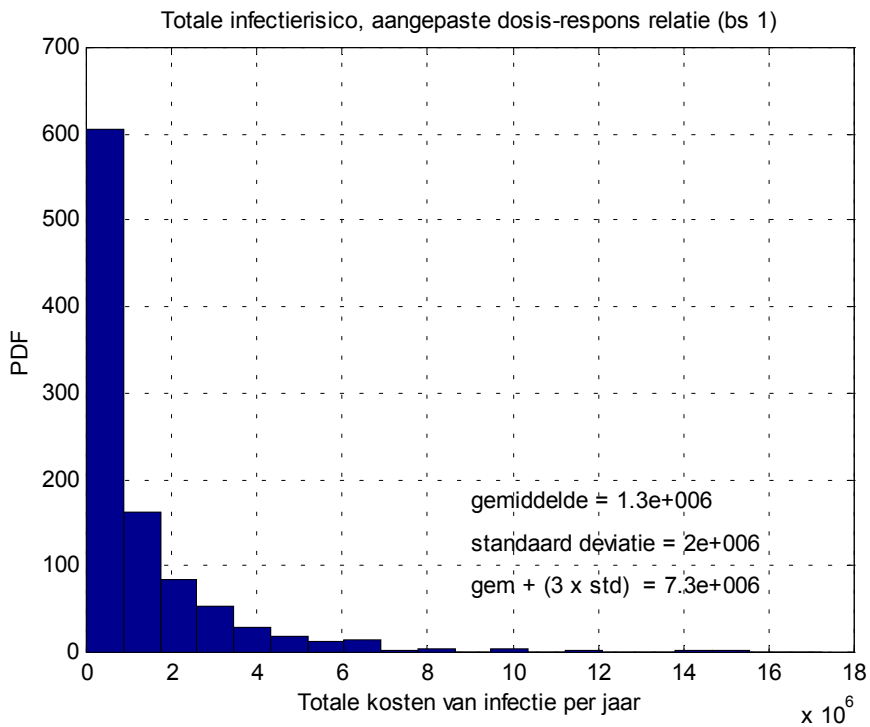
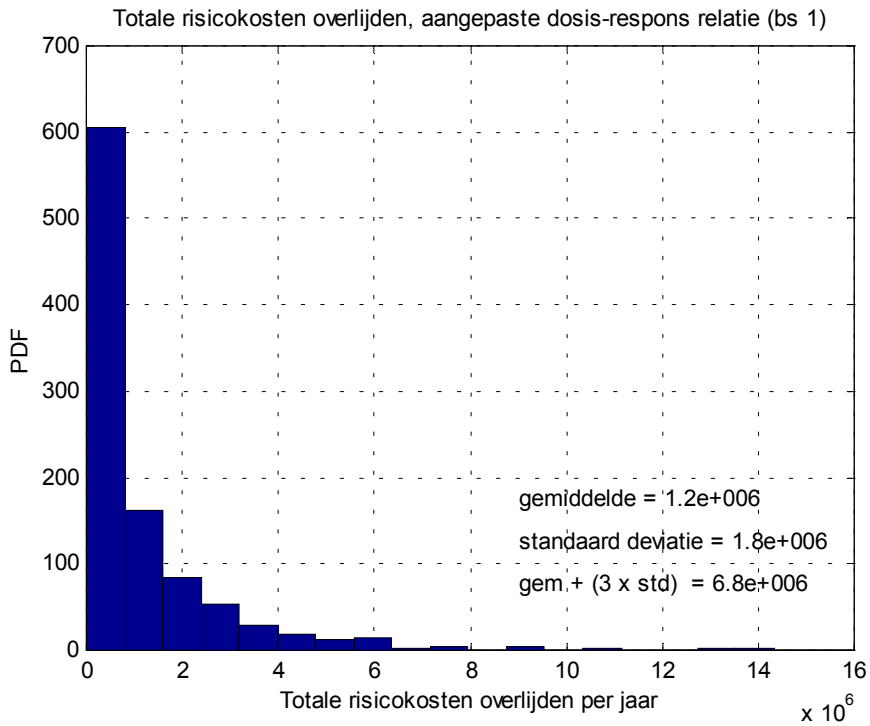




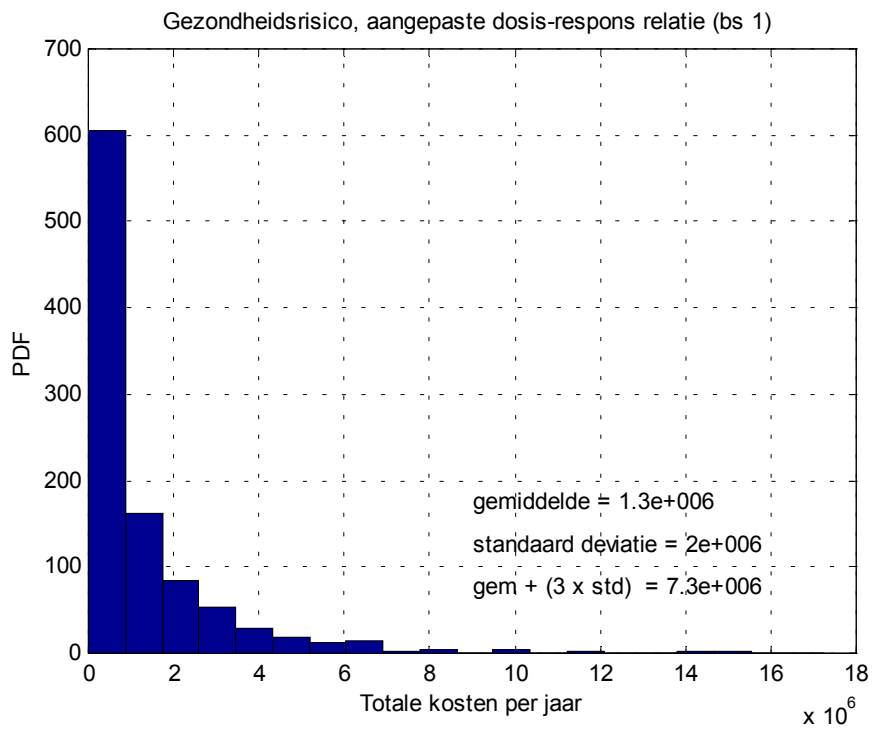


## Bijlage 4 Resultaten beheersstrategie 1: aangepaste dosis-respons relatie



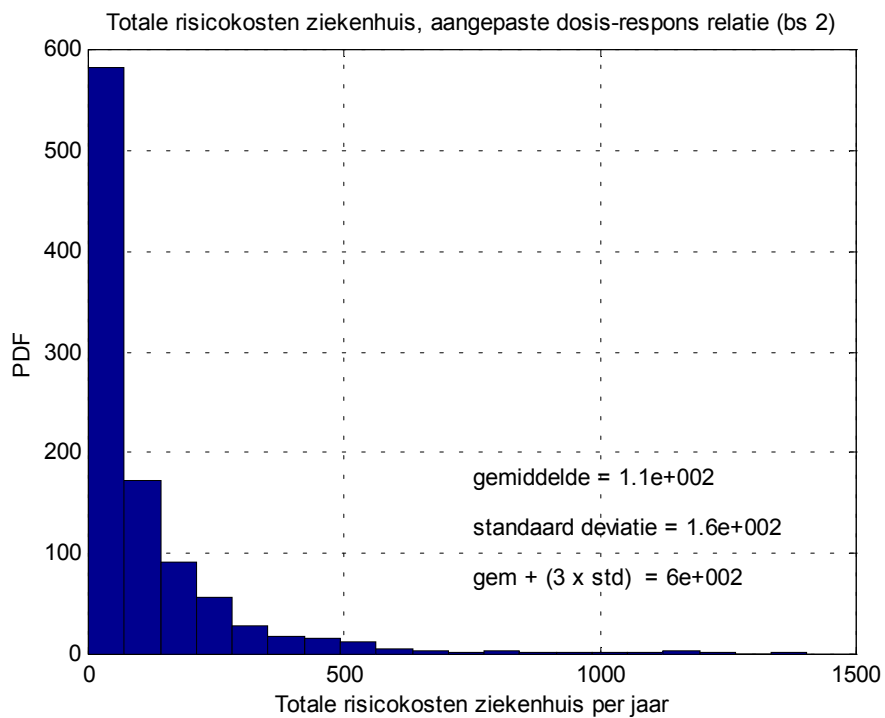
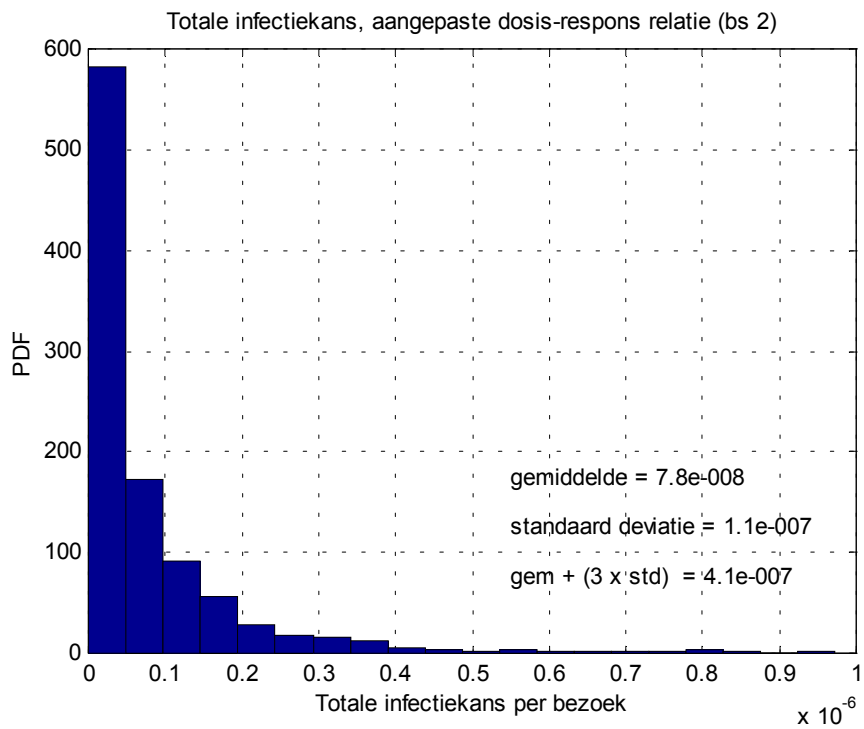


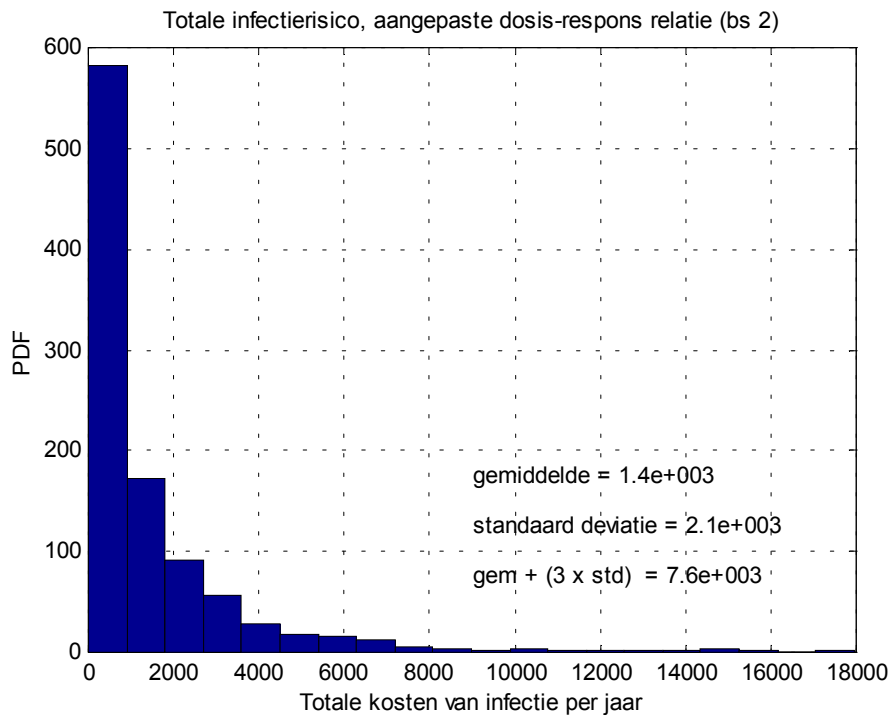
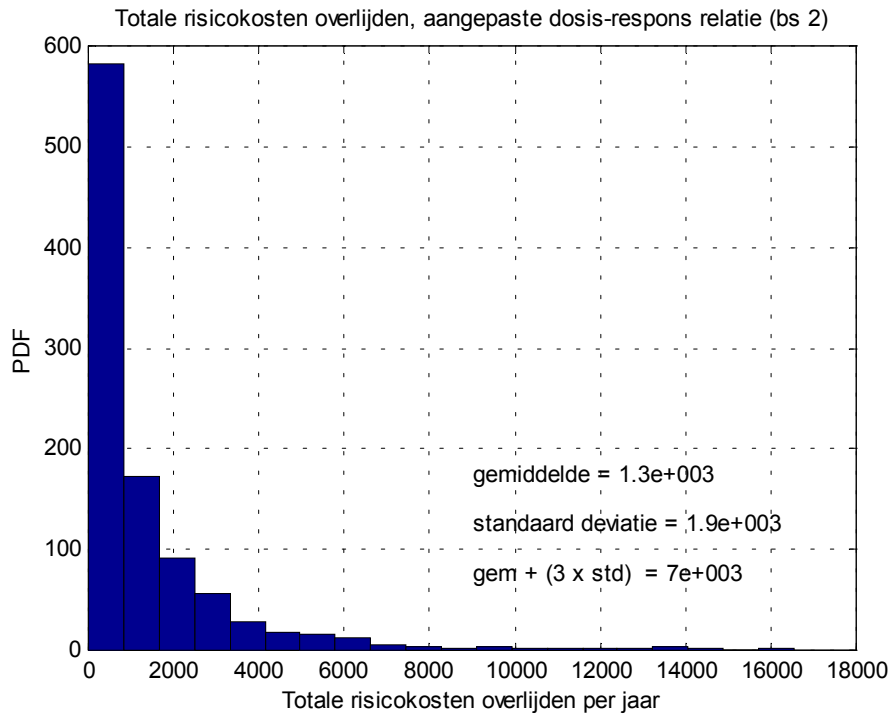


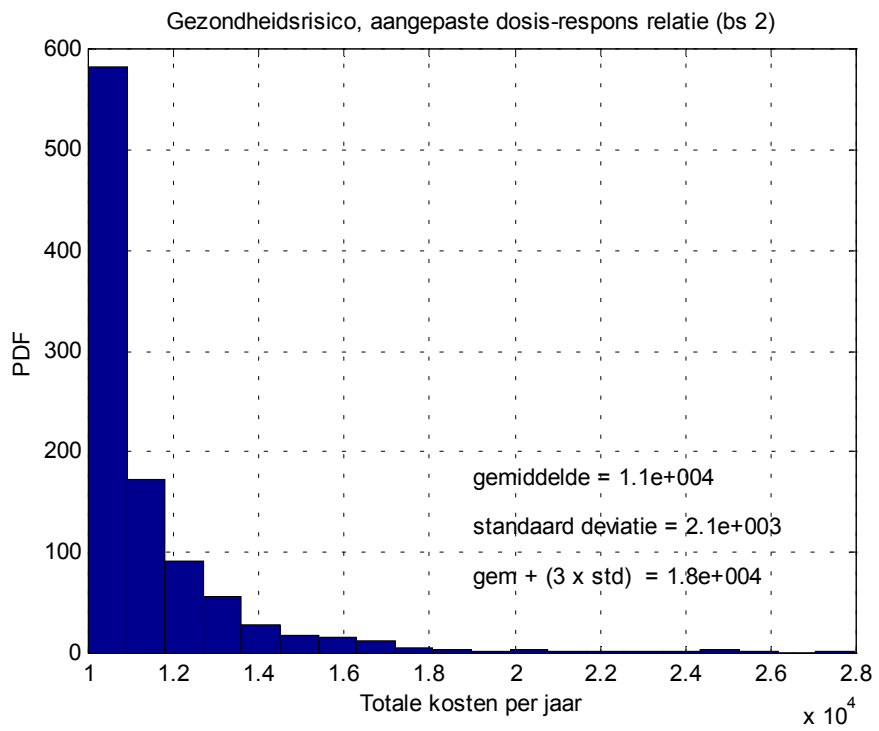




## Bijlage 5 Resultaten beheersstrategie 2: aangepaste dosis-respons relatie

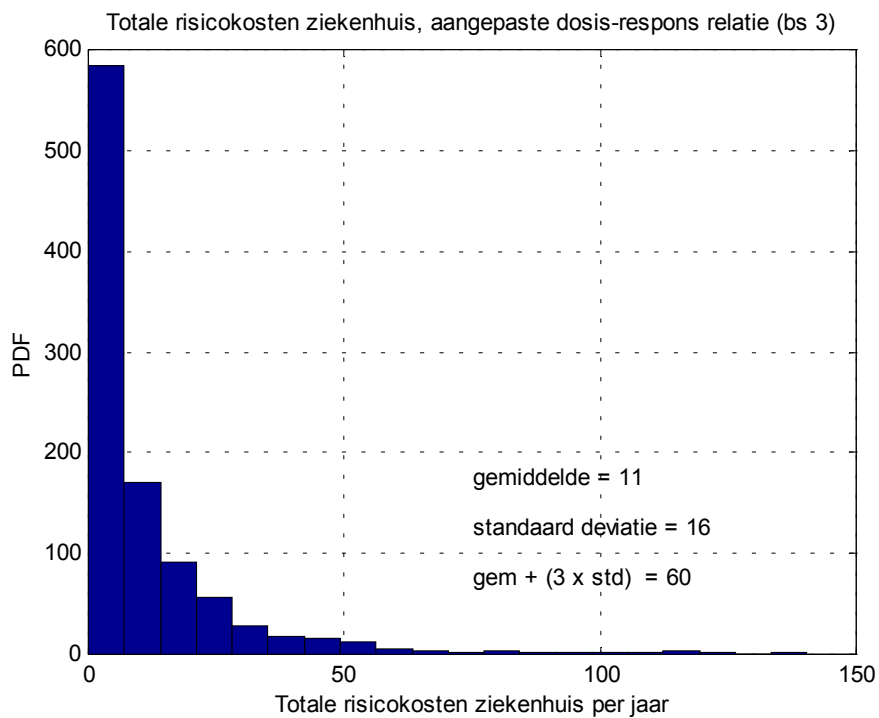
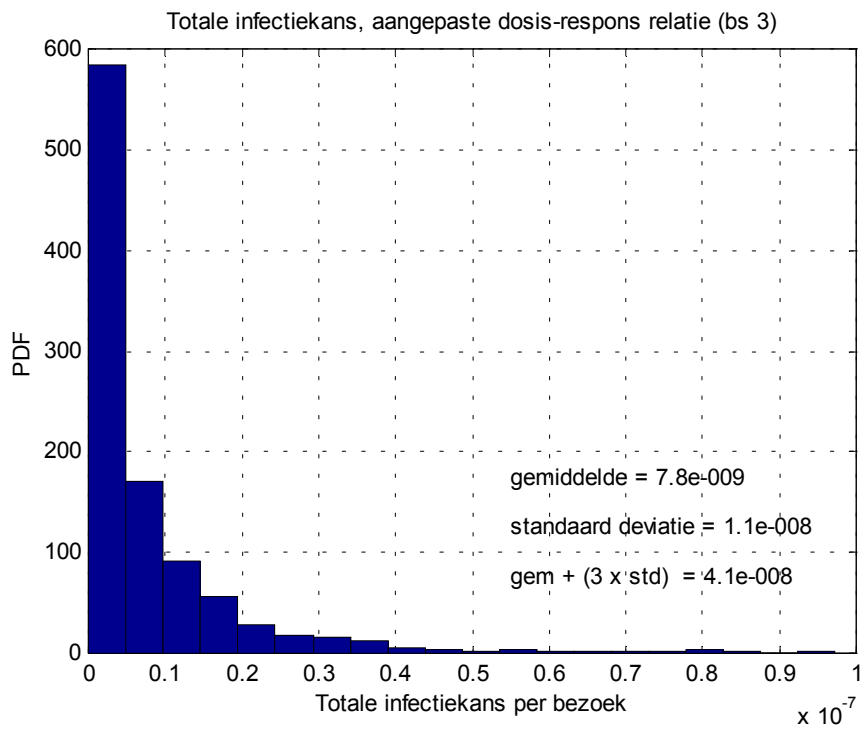


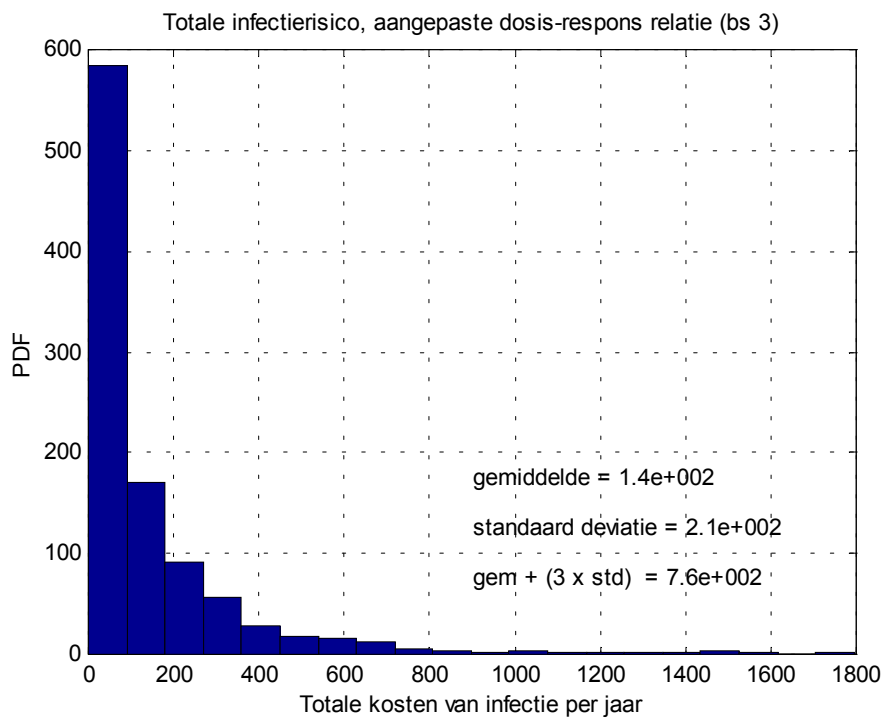
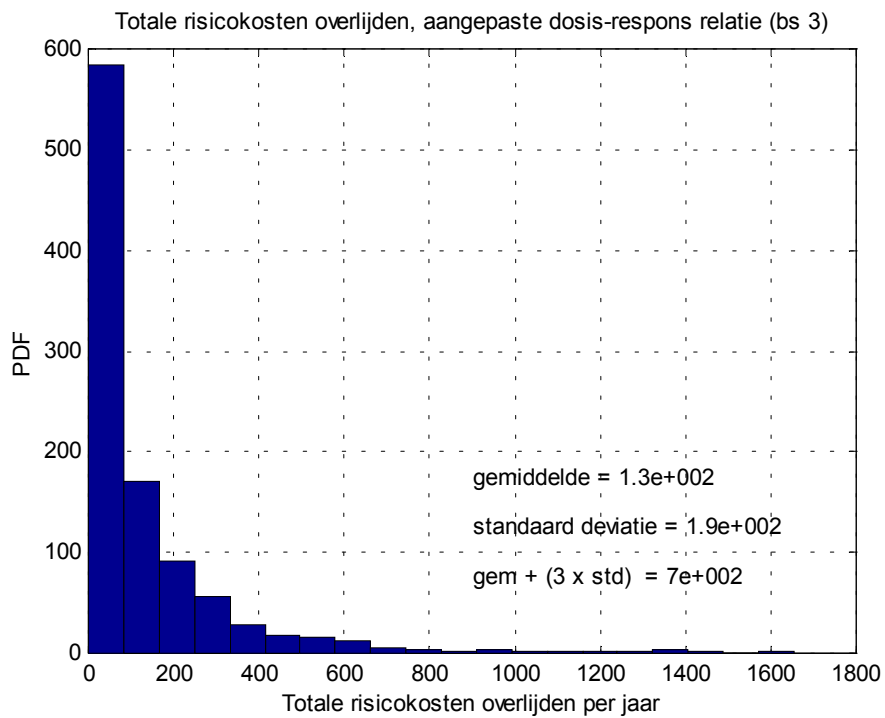




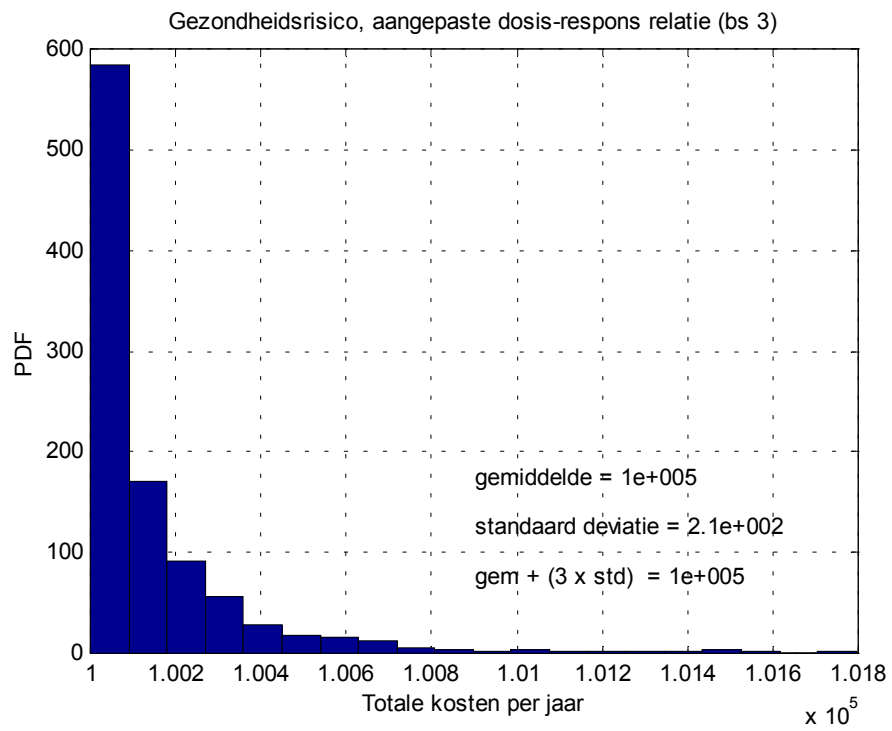


## Bijlage 6 Resultaten beheersstrategie 3: aangepaste dosis-respons relatie











## Bijlage 7 Resultaten beheersstrategie 1: aangepaste kosten mensenleven

