



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

PFOA-metingen in bloed

Metingen in serum bij omwonenden
van DuPont/Chemours te Dordrecht

RIVM Rapport 2017-0077

R. Van Poll et al.



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

PFOA-metingen in bloed

Metingen in serum bij omwonenden van
DuPont/Chemours te Dordrecht

RIVM Rapport 2017-0077

Colofon

© RIVM 2017

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

DOI 10.21945/RIVM-2017-0077

R. Van Poll (auteur), RIVM
E. Jansen (auteur), RIVM
R. Janssen (auteur), RIVM

Deze rapportage is opgesteld met bijdragen van (in alfabetische volgorde):

R. Bos, RIVM
E. Jansen (editor), RIVM
R. Janssen (editor), RIVM
C. Kenens, Dienst Gezondheid en Jeugd Zuid-Holland Zuid
M. Kraaij, RIVM
J. Pennings, RIVM
R. van Poll (editor), RIVM
J. van Veelen, Dienst Gezondheid en Jeugd Zuid-Holland Zuid
A. Wijmenga – Monsuur, RIVM
M. Zeilmaker, RIVM

Contact:
ric.van.poll@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de provincie Zuid-Holland, in het kader van RIVM-project E/121022/01:
Verificatie/Steekproefonderzoek

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

Publiekssamenvatting

PFOA-metingen in bloed

Metingen in serum bij omwonenden van DuPont/Chemours te Dordrecht

Het RIVM heeft in twee zones rondom de chemiefabriek DuPont/Chemours in Dordrecht gemeten hoeveel PFOA in het bloed van omwonenden zit. Deze **gemeten** bloedwaarden komen goed overeen met de waarden die in 2016 zijn **berekend** als gevolg van de uitstoot van deze stof. Daarmee ondersteunen de bevindingen de conclusie van het onderzoek uit 2016 dat bewoners in de omgeving van de fabriek DuPont/Chemours waarschijnlijk langdurig aan hoge waarden PFOA zijn blootgesteld.

Bewoners die lang en dicht bij de fabriek wonen, hebben hogere waarden PFOA in hun bloed dan bewoners die verder weg of minder lang in de omgeving wonen. De bloedwaarden van de laatste twee groepen komen overeen met waarden zoals die in algemene zin voor mensen zijn gevonden in Europees onderzoek (de zogeheten achtergrondwaarden; 3,5 nanogram PFOA per milliliter serum). Een deel van de omwonenden (4,7 procent) heeft hogere bloedwaarden dan verwacht op basis van het Europees onderzoek.

Voor de steekproef zijn omwonenden uit de gemeenten Dordrecht, Sliedrecht en Papendrecht uitgenodigd. Zij zijn onderverdeeld in vier groepen: mensen die lang en dicht bij de fabriek wonen, mensen die verder weg wonen, en een groep die na 2002 in het gebied kwam wonen toen de uitstoot van PFOA was afgenomen. Ten slotte is een controlegroep uitgenodigd van mensen die buiten het gebied wonen en dus niet zijn blootgesteld. Van de genodigde omwonenden nam 64 procent deel, van de controlegroep was dat 37 procent. Gemiddeld is dat een opkomst van 58 procent. In totaal is bij 382 omwonenden een bloedmonster afgenomen en is daarin het gehalte PFOA bepaald. Omwonenden die dit op prijs stelden zijn via een brief over hun bloedwaarden geïnformeerd.

Dit onderzoek is door het RIVM uitgevoerd, in samenwerking met de Dienst Gezondheid en Jeugd Zuid-Holland Zuid (de regionale GGD), in opdracht van de provincie Zuid-Holland. Tegelijk met dit onderzoek verschijnt onder andere een literatuurstudie over de effecten van blootstelling aan PFOA op de mens.

Kernwoorden: PFOA, C8, bloedwaarden, metingen, biomonitoring

Synopsis

PFOA in blood

Measurements in serum in residents around DuPont/Chemours in Dordrecht, The Netherlands.

RIVM has measured PFOA blood values in residents in two zones around the chemical factory DuPont/Chemours. The results show that these **measured** blood values correspond well with the **calculated** values in an earlier study in 2016 on the emission of PFOA by DuPont/Chemours. These findings support the conclusion of the earlier study that it is likely that residents around Dupont/Chemours have been chronically exposed to high values of PFOA.

Residents who live for a long time in the vicinity of the plant have higher blood values than residents who live further away from the plant or for a shorter period of time. The latter two groups show serum PFOA values corresponding to background values such as those found in European studies (3.5 ng/mL). Some of the residents (4.7%) have higher blood values than expected in view of the European studies.

From a sample of residents of the municipalities of Dordrecht, Sliedrecht and Papendrecht people were invited to participate. A blood sample was taken from a total of 382 local residents (response 58%) in the autumn of 2016. In this blood sample, the content of PFOA was determined. Participants who wanted to know their PFOA levels were informed about their individual PFOA blood value.

This study was conducted by RIVM in collaboration with the Service Youth and Health, South Holland South. The study was commissioned by the Province of South-Holland. At the same time a literature review on effects of PFOA on humans will be issued.

Keywords: PFOA, C8, blood levels, measurements, biomonitoring

Inhoudsopgave

1	Inleiding — 9
1.1	Aanleiding/achtergrond — 9
1.1.1	Wat werd er in 2015/2016 onderzocht? — 9
1.1.2	Welke vragen waren nog niet beantwoord? — 11
1.2	Doel — 11
1.3	Gebruikte PFOA-serumwaarden — 12
2	Methoden en Uitvoering — 13
2.1	Organisatie van het onderzoek — 13
2.2	Onderzoekopzet/design — 13
2.2.1	Blootstelling en onderzoeksgebied — 13
2.2.2	De onderzoeksgroepen — 14
2.2.3	Criteria voor deelname — 15
2.2.4	Medisch-ethische toetsing van het onderzoeksprotocol — 15
2.2.5	Steekproefgrootte — 16
2.2.6	Uiteindelijke groepsgrootte in steekproef — 16
2.3	Werving — 17
2.4	Datacontrole — 18
2.5	Bloedmonsters — 18
2.6	Analyse van PFOA in serum — 18
2.7	Statistische analyses — 19
3	Resultaten — 21
3.1	Achtergrondinformatie — 21
3.1.1	Respons — 21
3.1.2	Demografische gegevens — 21
3.2	Controle chemische analyses — 22
3.3	Bloedwaarden PFOA — 23
4	Discussie, Conclusies, Aanbeveling — 27
4.1	Discussie — 27
4.1.1	Vergelijking berekende en gemeten waarden — 27
4.1.2	Vergelijking gemeten waarden met bekende achtergrondwaarden — 27
4.2	Conclusie — 29
5	Bijlagen — 31
5.1	Deelnemersinformatie PFOA-steekproef-bloedonderzoek — 31
5.2	Toestemmingsformulier deelnemer PFOA bloedonderzoek — 35
5.3	Chemische analyse — 37

1 Inleiding

1.1 Aanleiding/achtergrond

In september 2015 leidden berichten over PFOA-uitstoot (PerFluoroOctanoicAcid, perfluorooctaanzuur) rond een fabriek van het chemieconcern DuPont in de Amerikaanse stad Parkersburg (West Virginia, C8-study) tot onrust in Nederland. Vooral rond de fabriek van DuPont/Chemours in Dordrecht ontstond onrust over de uitstoot en de mogelijke effecten van PFOA door DuPont/Chemours. Uiteindelijk werden hierover vragen gesteld in de Tweede Kamer.¹ Naar aanleiding van deze vragen gaf de staatssecretaris van het ministerie van Infrastructuur en Milieu (IenM) opdracht aan het RIVM om te onderzoeken tot welke concentraties PFOA in lucht en water de uitstoot van de DuPont fabriek in Dordrecht kon hebben geleid en om op basis hiervan een inschatting te maken van eventuele gezondheidsrisico's. Dit werd in 2015/2016 onderzocht.²

1.1.1 *Wat werd er in 2015/2016 onderzocht?*

In het betreffende onderzoek werd met behulp van rekenmodellen gekeken naar de blootstelling aan PFOA en de bloedwaarden PFOA bij bewoners in een gebied rondom de fabriek. Mensen kunnen worden blootgesteld aan PFOA via consumptie van voedsel en drinkwater en door het inademen van lucht die PFOA bevat. Omdat PFOA zich kan ophopen in het menselijk lichaam, is de blootstelling uit het verleden en dus de gehele periode van emissie beschouwd (1970-2012). Voor de blootstelling via drinkwater werd gebruikgemaakt van recente meetgegevens van PFOA in drinkwater in Dordrecht ('bemonsterd direct aan de kraan'). Deze drinkwaterconcentraties waren niet verhoogd ten opzichte van andere gebieden in Nederland, wat verklaard kon worden uit het feit dat het drinkwater in Dordrecht en Sliedrecht afkomstig is van locaties die geen toestroom hebben van eventueel door emissie verontreinigd grond- of oppervlaktewater. Dit in tegenstelling tot de Amerikaanse situatie in West Virginia, waar de concentraties in drinkwater in een relatief groot gebied ongeveer een factor 1000 waren verhoogd ten opzichte van de Nederlandse situatie. Voor de blootstelling via voedsel werd uitgegaan van de achtergrondbelasting zoals die in 2009 voor Nederland is vastgesteld.³

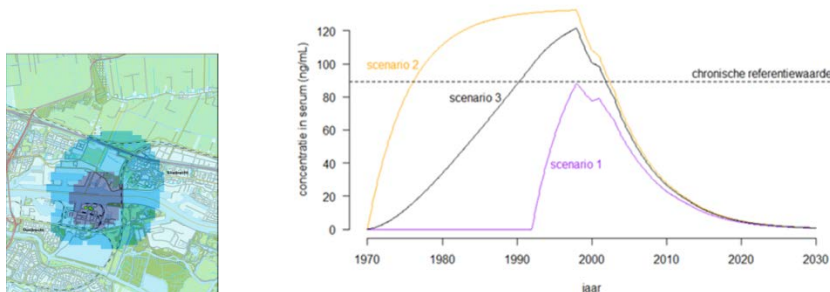
Voor de blootstelling via lucht werden de emissies vertaald naar luchtconcentraties voor een ingeademde hoeveelheid. Hierbij werden de concentraties in de lucht gecorrigeerd voor het binnendringen van PFOA-aerosoldeeltjes van de buitenlucht naar de lucht binnenshuis. Voor de DuPont/Chemours-vestiging in Dordrecht waren ten tijde van het onderzoek uit 2016 alleen voor de periode 1998-2012 emissiegegevens beschikbaar, na 2012 was er geen emissie meer.

¹ Aanhangsel Handelingen II 2015/16, nrs. 421 en 422.

² Zeilmaker, M. et al. (2016). Risicoschatting emissie PFOA voor omwonenden Locatie: DuPont/Chemours, Dordrecht, Nederland. RIVM Brie rapport 2016-0049.

³ C.W. Noorlander, J.D. te Biesebeek, S.P.J. van Leeuwen, M.J. Zeilmaker (2010). Intake of PFOS and PFOA from food and drinking water in The Netherlands. RIVM Letter report 320126001/2010.

Het RIVM voerde dit onderzoek uit met behulp van modelberekeningen van de blootstelling aan PFOA in de lucht. Het RIVM-rapport 'Risicoschatting emissie PFOA voor omwonenden' uit 2016² liet zien dat omwonenden van de chemiefabriek DuPont van 1970 tot 2012 waren blootgesteld aan PFOA in de lucht. Het RIVM berekende dat mensen die langdurig dichtbij DuPont woonden te maken konden hebben gehad met een hoeveelheid PFOA in hun bloed die gedurende jaren hoger was geweest dan wenselijk (Figuur 1). Na 2002 is de hoeveelheid PFOA die door DuPont in de lucht werd verspreid sterk afgenomen, waardoor de bloedgehalten daalden volgens de berekeningen. Na 2012 is er helemaal geen PFOA meer in de buitenlucht terechtgekomen (Figuur 2).



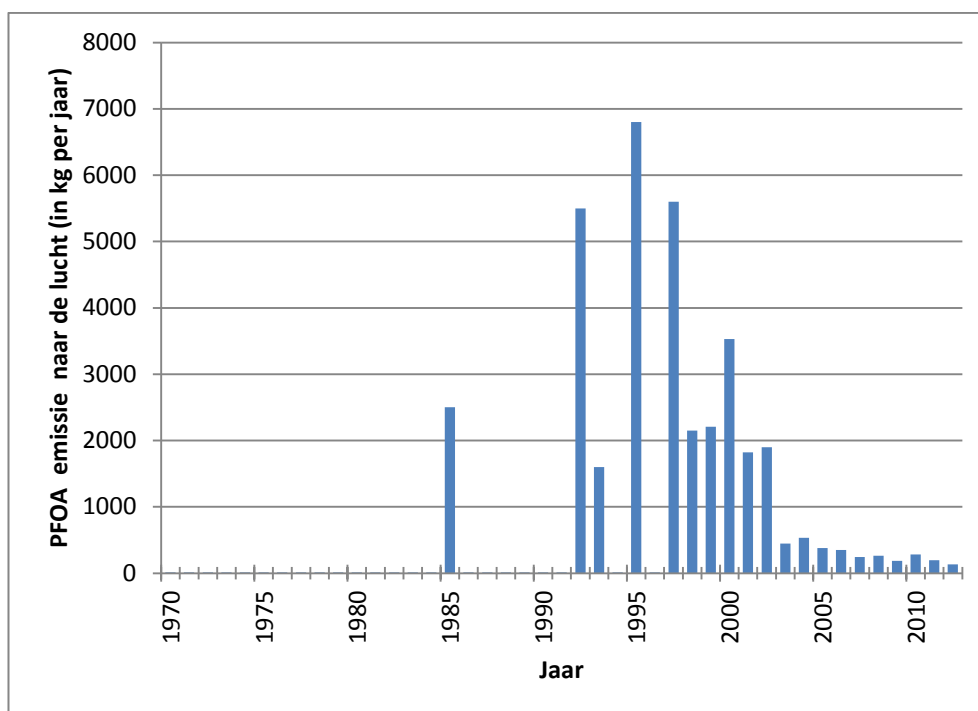
Figuur 1 Onderzoeksgebied rond DuPont/Chemours in Dordrecht (linkerdeel van Figuur 1). Modelsimulatie van het langetermijntijdverloop van de PFOA-concentratie (ng/ml) in het serum van omwonenden in de binnencontour (donkerblauw) over de periode 1970-2030 ten gevolge van het inademen van PFOA bij drie verschillende blootstellingsscenario's. Stippellijn: levenslange gezondheidskundige grenswaarde voor PFOA in serum (rechterdeel Figuur 1).

Op basis van de modelberekening werd verwacht dat de bloedwaarde van bewoners dicht bij de fabriek (binnencontour, donkerblauw) in 2016 10 ng/ml verhoogd zou zijn ten opzichte van de achtergrondwaarde. Voor de lichtblauwe zone (buitencontour, lichtblauw) ging het om een verhoging van 5 ng/ml ten opzichte van de achtergrondwaarde.

Sinds het uitkomen van bovenstaand rapport in maart 2016 zijn er nog aanvullende emissiegegevens (uitstoot) beschikbaar gekomen.⁴ Hiermee is het beeld over de emissie van PFOA door Dupont/Chemours over de afgelopen 20 jaar completer geworden. Zoals is te zien in Figuur 2 zijn er nog steeds jaren waarvoor geen gegevens over emissie bekend zijn.

Deze aanvulling riep de vraag op of er een heranalyse van de berekeningen uit 2016 nodig zou zijn. Op basis van de bevindingen van de TNO-rapportage 'Archiefonderzoek historische emissies DuPont Dordrecht', namelijk dat de PFOA-emissie in de jaren 90 in de orde van grootte van 5 ton per jaar lag, werd geconcludeerd dat de gekozen benadering in een van de drie scenario's in de RIVM-risicoanalyse (2016) (scenario 2: 5 ton per jaar gedurende de hele periode vóór 1992) dit goed weergaf. Een heranalyse van de berekeningen uit 2016 was niet nodig.

⁴ Koch R. et al. (2016). Archiefonderzoek historische emissies DuPont Dordrecht. TNO-rapport.



Figuur 2 PFOA-emissie naar de lucht in kilogram per jaar voor enkele jaren gedurende de periode 1970-2012 (TNO, 2017⁴; RIVM 2016²). Van de overige jaren (1970 tot en met 1984, 1986 tot en met 1991, 1994 en 1996) is er wél emissie van PFOA naar de lucht geweest maar is de hoeveelheid niet bekend. De gegevens van vóór 1999 zijn op basis van de historisch emissies⁴.

1.1.2 Welke vragen waren nog niet beantwoord?

In een brief van maart 2016 aan de Tweede Kamer⁵ waarin de staatssecretaris van IenM de Tweede Kamer informeerde over het bovengenoemde onderzoek, gaf ze aan hoe zij wilde omgaan met de aanbevelingen uit het RIVM-rapport. Eén van de aanbevelingen betrof een 'steekproefsgewijze verzameling van bloedmonsters onder omwonenden van de fabriek ter controle van de uitkomsten van het gebruikte rekenmodel' (een zogeheten 'verificatieonderzoek'). De provincie Zuid-Holland werd opdrachtgever, de opdracht tot onderzoek kwam tot stand in samenwerking met en medefinanciering door het ministerie van IenM en de drie betrokken gemeenten Dordrecht, Papendrecht en Sliedrecht. Het RIVM, in samenwerking met de Dienst Gezondheid en Jeugd (DG&J) te Dordrecht, voerde dit onderzoek uit. In mei 2016 ging het onderzoek van start.

1.2 Doel

Met het bloedonderzoek willen RIVM en de DG&J te weten komen of de modelberekeningen uit 2016 overeenkomen met de serumwaarden die in de huidige studie worden gemeten.

De vraagstellingen van het onderzoek zijn als volgt:

⁵Tweede Kamer, vergaderjaar 2015-2016, 28 089, nr. 32.

- **Vraag 1:** In welke mate komen de gemeten PFOA-gehaltenes in het bloed (serum) van de omwonenden (van de DuPont fabriek in Dordrecht) overeen met de waarden berekend in het blootstellingsmodel van het RIVM?
- **Vraag 2:** Zijn de gemeten PFOA-gehaltenes in het bloed (serum) van deze omwonenden hoger dan van een controlepopulatie die elders woont en dus niet via de lucht aan PFOA is blootgesteld?

De in dit onderzoek gemeten bloedwaarden van PFOA zijn een afspiegeling van álle bronnen van blootstelling aan PFOA.

Verder zal worden aangegeven hoe de gemeten waarden zich verhouden tot de achtergrondniveaus, bekend uit de literatuur. Met achtergrondwaarde wordt bedoeld de hoeveelheid PFOA in het bloed van omwonenden die men verwacht in het geval de fabriek géén PFOA zou hebben uitgestoten.

1.3 Gebruikte PFOA-serumwaarden

Op basis van de modelberekening uit 2016 wordt verwacht dat de bloedwaarde van bewoners woonachtig rondom de fabriek (binnencontour, donkerblauw) in 2016 10 ng/ml verhoogd is ten opzichte van de achtergrondwaarde. Voor de buitencontour (lichtblauwe zone) gaat het om een verhoging van 5 ng/ml ten opzichte van de achtergrondwaarde.

Er zijn Europese studies waarin de achtergrondwaarde van PFOA in serum bepaald is. ECHA heeft een aantal Europese studies samen geanalyseerd. Voor het opzetten van de huidige studie zijn we uitgegaan van de (gemiddelde mediane) achtergrondwaarde van 3,5 ng/ml (range 1,4 - 6,8 ng/ml) die uit dit Europees onderzoek van ECHA naar voren komt⁶. In hun analyse werd ook een gemiddelde bepaald van alle maximale waarden gemeten in de verschillende Europese studies. Die kwam uit op 21 ng/ml (range 6,2 - 100 ng/ml).

Uitgangspunt voor de huidige studie is dus dat de achtergrondwaarde voor volwassenen in Nederland ook 3,5 ng/ml is en dat er een zekere spreiding in PFOA-waarden verwacht kan worden met maxima tot 21 ng/ml. Met deze achtergrondwaarde en verwachte spreiding is de benodigde groepsgrootte voor de huidige studie bepaald.

⁶ ECHA/RAC (2015) ECHA/Committee for Risk Assessment (RAC)/Committee for Socio-Economic Analysis (SEAC), Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on perfluorooctanoic acid (PFOA), its salts and PFOA-related substances, ECHA/RAC/RES-O-0000006229-70-02/F, ECHA/SEAC/RES-O-0000006229-70-02/F, compiled version prepared by the ECHA Secretariat of RAC's opinion (adopted 8 September 2015) and SEAC's opinion (adopted 4 December 2015).

2 Methoden en Uitvoering

2.1 Organisatie van het onderzoek

De provincie Zuid-Holland heeft samen met de betrokken gemeenten Dordrecht, Papendrecht en Sliedrecht en het ministerie van IenM het onderzoek in opdracht gegeven.

De opdracht werd uitgevoerd door een team onderzoekers van het RIVM. Dit gebeurde in samenwerking met de Dienst Gezondheid en Jeugd (DG&J) te Dordrecht.

Tijdens het onderzoek is enkele malen overleg gevoerd met een klankbordgroep. Het doel van de klankbordgroep was om de voortgang van het onderzoek te bespreken en vragen die naar aanleiding van het onderzoek rezen, te beantwoorden. Deelnemers aan de klankbordgroep waren bewoners (één uit elk van de gemeenten), vertegenwoordigers van de gemeenten, de provincie en het rijk, een vertegenwoordiger van Chemours⁷ en een vertegenwoordiger van de DG&J.

Tot slot is een conceptrapport door RIVM-interne en -externe deskundigen van commentaar voorzien en besproken.⁸

2.2 Onderzoeksoptzet/design

2.2.1 *Blootstelling en onderzoeksgebied*

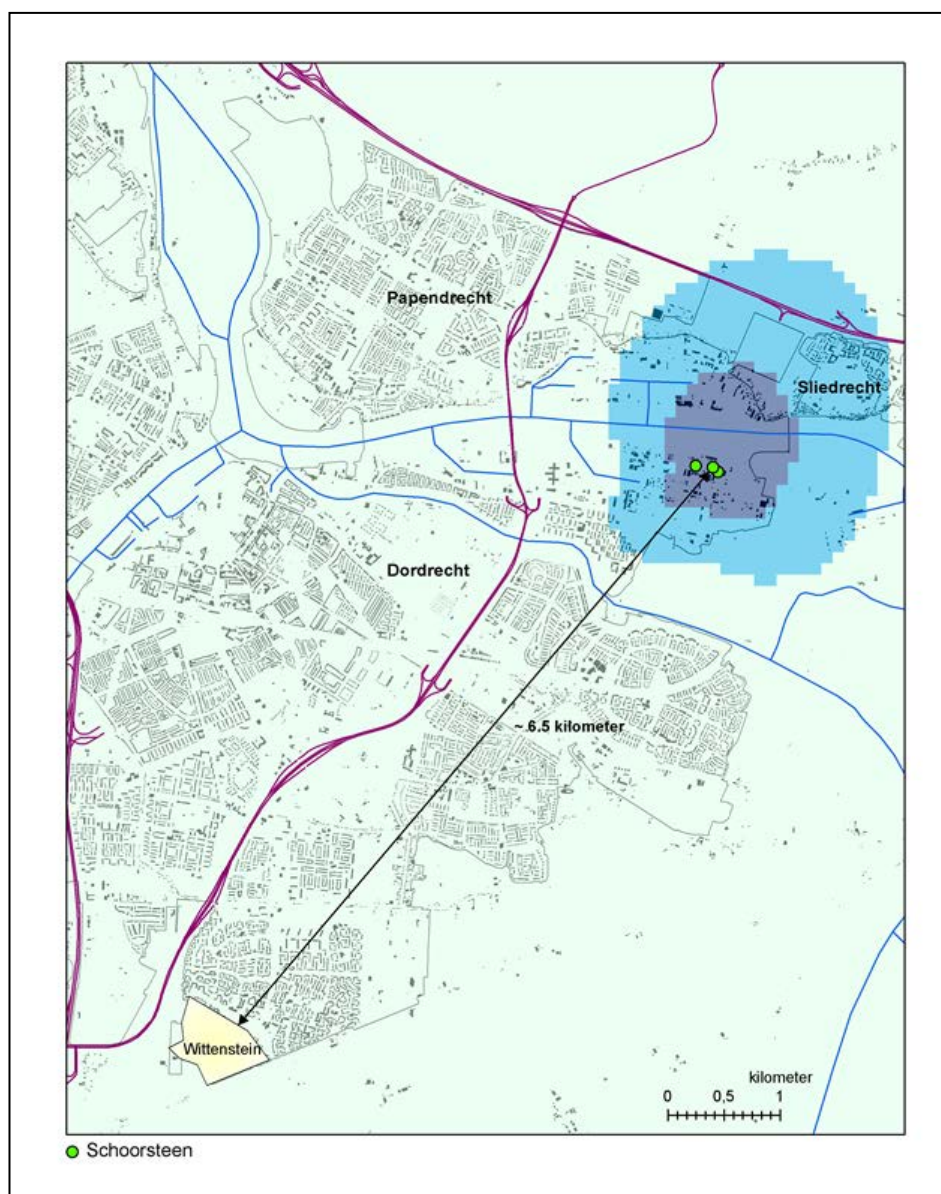
De onderzoeksgroepen zijn samengesteld op basis van de gegevens uit de studie van 2016. Daarbij is gekeken naar de periode waarin de betrokkenen in het gebied dicht bij Dupont/Chemours hebben gewoond. De fabriek in Dordrecht heeft van 1970 tot en met 2012 PFOA uitgestoten. Vanaf 2002 is de hoeveelheid uitgestoten PFOA door de fabriek duidelijk afgenomen (zie Figuur 2).

Voor woonafstand werd er onderscheid gemaakt tussen een zone dicht bij DuPont (binnencontour, donkerblauwe gebied, zie Figuur 3) waar mensen mogelijk gedurende langere tijd hoger zijn blootgesteld, en een zone verder weg van DuPont (buitencontour, lichtblauwe gebied, zie Figuur 3) waar mensen zijn blootgesteld aan kleinere hoeveelheden. Daarnaast kenmerkt de uitstoot van de fabriek zich door een periode waarin de uitstoot relatief hoog was, van 1970 tot en met 2002 (zie Figuur 2) en een periode waarin deze relatief laag was, vanaf 2003 tot en met 2012. Na 2012 stopte de uitstoot van PFOA.

Het controlegebied lag in een gebied waar geen noemenswaardige PFOA-blootstelling heeft plaatsgevonden, op 6,5 km afstand van de DuPont/Chemours fabriek (Wittenstein, zie Figuur 3).

⁷ Tot en met 2012 was de productie van bepaalde fluoropolymeren met PFOA in handen van DuPont. Sinds 2015 (juli) is de productie van deze polymeren in handen van Chemours. Chemours geeft aan dat voor de productie van deze polymeren sinds 2013 de zogeheten GenX-technologie wordt gebruikt, niet meer PFOA. https://www.chemours.com/Dordrecht-Plant/nl_NL/assets/downloads/pdf/2016-0511-meest-gestelde-vragen.pdf.

⁸ Een conceptversie van de rapportage is gelezen en van commentaar voorzien door prof. Martin van den Berg, IRAS, Universiteit Utrecht; dr. Paul Scheepers, Radboud Medisch Centrum, Radboud Universiteit Nijmegen. Daarnaast is de conceptversie besproken door de auteurs op 14 maart 2017 met Prof. Greet Schoeters, VITO/Universiteit Antwerpen, dr. Irma de Vries, NVIC; en prof. Erik Lebret en dr. Joke Herremans, beiden RIVM.



Figuur 3 Overzichtkaartje van het onderzoeksgebied rond DuPont in Dordrecht en het controlegebied. Merk op dat delen van het onderzoeksgebied ook de gemeenten Sliedrecht en Papendrecht bestrijken. In het onderzoeksgebied wordt onderscheid gemaakt in twee gebieden: een gebied dichtbij de fabriek (binnencontour, donkerblauw) en een gebied iets verder van de fabriek af (buitencontour, lichtblauw).

2.2.2

De onderzoeksgroepen

Op basis van uitstoot, woonafstand en woontuur in het gebied werden vier groepen omwonenden gedefinieerd waaruit bewoners voor het bloedonderzoek werden geselecteerd:

1. Personen die op 1-1-2003 en daarvoor in de donkerblauwe contour woonden en er ten tijde van het onderzoek nog woonden (binnencontour, donkerblauw, Groep 1).
2. Personen die op 1-1-2003 en daarvoor in de lichtblauwe contour woonden en er ten tijde van het onderzoek nog woonden (buitencontour, lichtblauw, Groep 2).

3. Personen die na 1-1-2003 in de licht- of donkerblauwe contour (het onderzoeksgebied) zijn komen wonen en die naar verwachting aan relatief lage hoeveelheden PFOA zijn blootgesteld (Kortwonend, Groep 3).
4. Personen die in de woonbuurt Wittenstein wonen, een gebied waar geen PFOA-blootstelling via Dupont wordt verwacht als controlegebied (Controle, Groep 4).

Zie Figuur 3.

2.2.3 *Criteria voor deelname*

Voor deelname aan het onderzoek zijn enkele insluitings- en uitsluitingscriteria gebruikt.

Insluitingscriteria

Een potentiële deelnemer kon deelnemen aan de studie als voldaan werd aan de volgende criteria:

- 18 jaar of ouder;
- had een persoonlijke uitnodiging ontvangen en kon zichzelf identificeren;
- had de deelnemersinformatie begrepen en was wilsbekwaam.

Uitsluitingscriteria

Een potentiële deelnemer die aan een van de volgende criteria voldeed werd uitgesloten van deelname aan de studie:

- bij problemen met de bloedstolling (dat wil zeggen daartoe onder controle bij de Trombosedienst);
- wanneer hij/zij werknemer van Dupont was.

Behalve de vraag of en wanneer deelnemers werkzaam waren bij Dupont/Chemours, is niet naar het verdere arbeidsverleden van de deelnemers gevraagd. Het is dus mogelijk dat er deelnemers bij zijn die nooit in dienst zijn geweest van Dupont/Chemours, maar die wel werkzaam zijn geweest op het terrein van de fabriek.

2.2.4 *Medisch-ethische toetsing van het onderzoeksprotocol*

Het onderzoeksprotocol was niet WMO-plichtig. Een onderzoek valt onder de WMO⁹ als het aan de volgende **twee** voorwaarden voldoet:

1. er is sprake van medisch wetenschappelijk onderzoek én;
2. personen worden aan handelingen onderworpen of hen worden gedragsregels opgelegd.

Dit onderzoek was bedoeld om te bepalen of de PFOA-gehalten in het bloed van omwonenden vergelijkbaar zijn met de waarden berekend in het blootstellingsmodel. Er zijn geen gezondheidsvragen gesteld en er kan op dit moment geen relatie worden gelegd tussen gevonden waarden en gezondheid: daarmee is niet voldaan aan de eis dat het onderzoek als doel heeft om een vraag op het gebied van ziekte en gezondheid te beantwoorden. Dit alles maakt dat het onderzoek wel een wetenschappelijk onderzoek is, maar niet **medisch-wetenschappelijk**. Door het ontbreken van deze eerste voorwaarde, is het onderzoek niet

⁹ Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

WMO-plichtig en niet voor medisch-ethische toetsing aan de METC voorgelegd.

Het onderzoek is wel uitgevoerd met een statistisch onderbouwd onderzoeksprotocol, deelnemersinformatie en toestemmingsprocedure.

2.2.5 *Steekproefgrootte*

Op basis van gegevens uit andere Europese landen (zie paragraaf 1.3), over de achtergrondwaarden PFOA in bloedserum en de spreiding daarin, zijn berekeningen uitgevoerd om de minimale steekproefomvang te bepalen.

1. Binnencontour, donkerblauw, Groep 1

De volgende aannames zijn gebruikt:

- Een achtergrondwaarde van 3,5 ng/ml en spreidingsbreedte met maximale waarde van 21 ng/ml (zie paragraaf 1.3);
- De door het RIVM gemodelleerde PFOA-serumconcentratie² geeft aan dat die 10 ng/ml is verhoogd ten opzichte van de achtergrondwaarde. Dit komt overeen met 13,5 ng PFOA/ml gemeten waarde in bloed;
- 95% power om dit verschil (10 ng/ml) aan te tonen bij $p < 0,05$. Dat wil zeggen 95% kans om een verschil te vinden, bij toetsing met een 95% betrouwbaarheidsinterval.

Voor deze opzet gaf een aantal van 22 deelnemers voldoende statistische zeggingskracht ('power').

2. Buitencontour, lichtblauw, Groep 2

Hiervoor zijn dezelfde aannames gebruikt als bij Groep 1, met dit verschil dat voor deze groep wordt uitgegaan van een verhoging van 5 ng PFOA/ml (gemeten waarde in het bloed is 8,5 ng/ml) die in 2016 voor de buitenste ring was berekend.

Voor deze opzet gaf een aantal van 161 deelnemers voldoende statistische zeggingskracht.

3. Kortwonend (Groep 3) en

4. Controle (Groep 4)

Voor elk van deze groepen was het uitgangspunt om ten minste 50 bewoners te laten deelnemen.

2.2.6 *Uiteindelijke groepsgrootte in steekproef*

Ten tijde van de uitvoering van het onderzoek, zomer en najaar 2016, woonden er 3024 mensen van 18 jaar en ouder in het onderzoeksgebied (binnen- en buitencontour, donker- en lichtblauw gebied).

Het feitelijk aantal bewoners per gebied en het benodigd aantal deelnemers per groep leidden tot de steekproeftrekking zoals weergegeven in Tabel 1.

In eerste instantie zijn in totaal 623 bewoners uitgenodigd voor het laten nemen van een bloedmonster.

Tabel 1 Totaal aantal bewoners per groep en aantal in de steekproef

Groep	Omschrijving	Totaal aantal bewoners	Aantal in steekproef
1.	Binnencontour, donkerblauw	48	48
2.	Buitencontour, lichtblauw	829	250
3.	Kortwonend	2147	175
4.	Controle	3300	150
5.	Vóór 2003 langer dan 4 jaar woonachtig in donkerblauwe zone, nu woonachtig buiten het onderzoeksgebied (aanvullend)	-	*44

*Bij het samenstellen van de groepen was duidelijk dat het streefaantal van 50 deelnemers in Groep 1 niet gehaald zou worden. De reden hiervoor is dat er maar 48 mensen in de betreffende groep zaten. Besloten werd om na te gaan of het mogelijk was, zonder het onderzoek te schaden, oud-bewoners van de binnencontour, c.q. donkerblauwe contour (woongebied van Groep 1) die nu buiten het onderzoeksgebied wonen te vinden die bereid waren om deel te nemen aan het onderzoek. Zij moesten minimaal 4 jaar, vóór 2003, in het gebied van de binnencontour hebben gewoond. Deze konden in de drie gemeenten worden gevonden. Hiervan werden 44 mensen uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek (Groep 5). Als de uitkomsten (mediaanwaarden) van deze groep niet zouden verschillen van Groep 1, zouden de groepen worden samengevoegd. Als de gegevens wel zouden verschillen, zou Groep 5 als aparte groep worden geanalyseerd.

2.3 Werving

Uit de Basis Registratie Personen (BRP) werden naam en adresgegevens verkregen van alle personen van 18 jaar en ouder die in de vier gebieden wonen. Hieruit is per gebied een random steekproef gedaan zoals hierboven beschreven. De DG&J stuurde alle gekozen personen een gepersonaliseerde informatiebrief alsook de deelnemersinformatie (zie Bijlage 1).

Potentiële deelnemers konden online of telefonisch een afspraak maken om deel te nemen aan het onderzoek. Tijdens dit eerste, telefonische, contact werden al naar enkele in- en exclusiecriteria gevraagd (exclusie: werkzaam (geweest) bij DuPont, gebruik van bloedverdunners, zie paragraaf 2.2.3).

Tijdens de afspraak voor de bloedafname werden de deelnemers geïnformeerd over de studie, werden in- en exclusiecriteria gecontroleerd en gaven deelnemers schriftelijk toestemming voor het onderzoek. Er werd maximaal 16 ml bloed afgenomen en deelnemers vulden een online vragenlijst in over enkele persoonsgegevens (geslacht, leeftijd, lengte, gewicht), woonduur, werkduur, arbeidsomgeving, rookgedrag en de positie van de woning ten opzichte van de fabriek.

De periode van bloedafname lag tussen september en half november 2016. Voor deelnemers uit het onderzoeksgebied was dit van 5 tot en met 13 september, voor het controlegebied was dit 4 en 5 oktober en voor de aanvullende groep was dit 9 november.

2.4 Datacontrole

Bij controle van de deelnemersinformatie bleek dat enkele personen niet in de juiste onderzoeksgroep waren ingedeeld: 6 mensen uit Groep 2 bleken in Groep 1 te horen (Groep 1 van 23 + 6 naar 29).

De aanvullende werving leverde voor Groep 5 23 deelnemers op. Uit een eerste analyse van de bloedwaarden kwam naar voren dat de bloedwaarden van de mensen uit de aanvullende werving systematisch lager waren dan van de bewoners uit Groep 1. Hierop werd geconcludeerd dat deze aanvulling wél van invloed zou zijn op het onderzoeksresultaat en werden deze bloedwaarden niet meegenomen in de beantwoording van de onderzoeksvragen. De waarden van deze Groep 5 staan wel afzonderlijk weergegeven in deze rapportage.

Daarnaast is op basis van aanvullende informatie over emissies, uit het 'Archief onderzoek historische emissies'⁴, besloten bewoners woonachtig in de periode 1 januari 1999 - 1 januari 2003 als bewoners van de binnencontour, c.q. donkerblauwe contour aan te merken op basis van blootstelling; zie Figuur 2. Deze werden bij Groep 1 gevoegd.

Hiermee komt het totaal aantal bewoners in groep 1 op 41 (29 + 12, zie ook Tabel 2).

2.5 Bloedmonsters

Op drie locaties in Dordrecht en Sliedrecht is door ervaren medewerkers van de DG&J bloed afgenomen bij de deelnemers en opgeslagen in twee stolbuizen van 10 ml. Op elke buis zat een voorgedrukt etiket met het deelnemersnummer. Na de bloedafname werden de monsters bewaard bij 4-8 °C tot ze per auto naar het RIVM in Bilthoven werden gebracht. De temperatuur van de monsters tijdens het vervoer lag binnen het bereik van 4-15 °C. Bij het RIVM werden de buizen in ontvangst genomen, samen met de bijbehorende, voorgedrukte etiketten met alleen het voorgedrukte deelnemersnummer. De buizen werden meteen gecentrifugeerd tot serum in een centrifuge (Heraeus Sepatech, Megafuge 1.0) op 3200 toeren/min (komt overeen met 3300 g) gedurende 15 min. Daarna werd het bovenstaande serum verdeeld in maximaal 8 porties van 1 ml in polypropyleen buisjes met schroefdop. Na verdelen werden de buisjes opgeslagen in een vriezer bij -80 °C tot het moment van transport naar het laboratorium voor analyse. De temperatuur van de vriezer werd continu gemonitord door automatische temperatuurregistratie met alarmfunctie die binnen het RIVM wordt gebruikt.

2.6 Analyse van PFOA in serum

De serummonsters (1 buisje met 1 ml serum per deelnemer) werden door DHL in vier transporten naar een laboratorium in Praag gestuurd (Metrological and Testing Laboratory, University of Chemistry and Technology, Prague; Testing laboratory 1316.2 accredited by the Czech Accreditation Institute). De monsters werden voor transport verpakt in een tempex doos met vast-CO₂ korrels. De monsters werden in Praag ontvangen binnen 24 uur na verzenden.

Het laboratorium in Praag gebruikte een LC-MS-methode voor de analyse van PFOA. De methode staat beschreven in Bijlage 5.3.

De concentraties van PFOA werden gerapporteerd in ng/ml serum, zonder correctie voor lipiden. De detectielimiet voor PFOA bedroeg 0,05 ng/ml. Voor een verificatie van de hoge waarden en voor een vergelijking met de resultaten van het laboratorium in Praag, zijn 30

monsters verstuurd naar een laboratorium in Bremen (Medizinisches Labor Bremen, Haferwende 12, 28357 Bremen) voor analyse van PFOA. Alle hoge monsters (PFOA >20 ng/ml), enkele duplo monsters en een aantal monsters met verschillende concentraties over het meetbereik van 0-20 ng/ml werden opgestuurd voor analyse.

2.7 Statistische analyses

Voor een vergelijking van demografische gegevens (geslacht, leeftijd, gewicht, lengte, BMI en roken) tussen de onderzoeksgroepen, is gebruikgemaakt van een chi-kwadraat toets (geslacht, roken) en een 'One-way ANOVA' (leeftijd, gewicht, lengte, BMI). Om te corrigeren voor meervoudig toetsen, zijn de verkregen p-waardes gecorrigeerd tot de 'Benjamini-Hochberg False Discovery Rate' (FDR).

Voor de PFOA-concentraties is met behulp van een zogeheten 'normal probability plot' bepaald of er sprake is van een (log)-normale verdeling. Daarnaast zijn de waarden van de deelnemers in de binnencontour (donkerblauwe gebied) en buitencontour (lichtblauwe gebied) (Groep 1 en Groep 2) vergeleken met de waarden zoals berekend in de RIVM-studie van 2016, namelijk 13,5 en 8,5 ng/ml.

De Kortwonenden en de Controlegroep zijn vergeleken met de Europese referentiewaarde van 3,5 ng/ml (vraag 1).

De PFOA-concentraties (mediane waarden) in de vier groepen zijn paarsgewijs vergeleken met behulp van Mann-Whitney U-toetsen.

- Binnencontour, donkerblauw met Buitencontour, lichtblauw.
- Binnencontour, donkerblauw met Kortwonenden.
- Binnencontour, donkerblauw, met Controle.
- Buitencontour, lichtblauw met Kortwonend.
- Buitencontour, lichtblauw met Controle.
- Kortwonend met Controle.

(vraag 2).

Hierbij is per vergelijking eenzijdig getoetst of de eerstgenoemde groep een hogere mediane waarde heeft dan de tweede groep (Om te corrigeren voor meervoudig toetsen, is een Bonferroni-correctie toegepast op de verkregen p-waardes).

3 Resultaten

3.1 Achtergrondinformatie

3.1.1 Respons

In totaal zijn 667 bewoners aangeschreven: 473 in het onderzoeksgebied, 150 in de controlegroep en 44 aanvullend. Uiteindelijk hebben 382 mensen een bloedmonster laten afnemen. Dat is een overall respons van ongeveer 57%, zie Tabel 2.

De definitieve respons staat in de meest rechtse kolom van Tabel 2. Het totaal aantal bloedmonsters dat zal worden gebruikt voor de beantwoording van de vraagstellingen is 359 (totalen van groep 1, 2, 3 en 4; 58%).

Tabel 2 Totaal aantal bewoners per groep en aantal in de steekproef.

Groep	Omschrijving	Totaal aantal bewoners	Aantal in steekproef	Respons Definitief Aantal en (%)
1	Binnencontour, donkerblauwe contour	48	48	41 (85)
2	Buitencontour, lichtblauwe contour	829	250	186 (74)
3	Kortwonend	2147	175	76 (43)
4	Controle	3300	150	56 (37)
5	Aanvullend	--	44	23 (52)

Er heeft geen non-responsonderzoek plaatsgevonden. Wel is nagegaan in hoeverre de respondentgroep voor de onderzochte kenmerken (leeftijd, geslachtsverdeling en woonduur) overeenkwam met de totale bevolking in het onderzoeksgebied. Voor Groep 1 was er enige oververtegenwoordiging van deelnemers van middelbare leeftijd (ten opzichte van jongeren en ouderen). In de Groep 4 waren vrouwen iets oververtegenwoordigd.

3.1.2 Demografische gegevens

Uiteindelijk is van 359 bewoners de bloedwaarde gebruikt in de analyses. Groep 5, 23 bewoners die in het donkerblauwe gebied hebben gewoond maar die zijn verhuisd, zijn niet meegenomen in de statistische analyses. De waarden die in deze groep zijn gemeten, staan wel weergegeven in de tabellen. Alvorens naar de bloedwaarden te kijken, kijken we eerst naar de persoonskenmerken van de deelnemersgroepen en in hoeverre deze met de onderzochte persoonskenmerken vergelijkbaar zijn, onderling en met de Nederlandse bevolking. De onderzochte persoonskenmerken zijn: leeftijd, geslacht, gewicht, lengte en rookgedrag. In Tabel 3 zijn de gegevens van de deelnemers per groep weergegeven.

Tabel 3 Aantal deelnemers en demografische gegevens per onderzoeksgroep (gemiddelde en standaard deviatie of %).

Groep	Aantal	Leeftijd (jaren)	Gewicht (kg)	Lengte (cm)	BMI	% man	% roken
1. Binnencontour, donkerblauwe contour	41	55±16	82±23	175±9	27±6	46	22
2. Buitencontour, lichtblauwe contour	186	58±15	80±16	173±5	27±5	44	22
3. Kortwonend	76	39±14	80±15	176±5	26±5	47	25
4. Controle	56	54±14	75±14	173±9	25±4	38	21
p-waarde		<0,001	0,22	0,06	0,07	0,70	0,95
FDR ¹⁰		<0,001	0,31	0,13	0,13	0,82	0,95
BMI: Body Mass Index: gewicht (kg) / lengte ² (m). Indicatie voor overgewicht. De gemiddelde lichaamslengte in Nederland voor personen van 20 jaar en ouder bedraagt 174 cm, hun gemiddelde gewicht bedraagt: 77,5 kg. ¹¹ Van de mensen van 18 jaar en ouder rookte 26,3% in 2015. ¹² In Nederland is 49,6% van de bevolking man.							

Alhoewel de groepen enigszins van elkaar verschillen op de diverse onderzochte kenmerken, zijn zij tamelijk goed vergelijkbaar met elkaar. Alleen op het kenmerk leeftijd is het verschil statistisch significant. De groep Kortwonend (Groep 3) is significant jonger dan de deelnemers in de andere groepen. Dit is verklaarbaar door het feit dat leeftijd sterk gerelateerd is aan woonduur, en deze groep heeft een relatief korte woonduur, de kortste van alle groepen. De deelnemers wijken op de onderzochte persoonskenmerken enigszins af van de Nederlandse bevolking, maar de verschillen zijn klein.

3.2 Controle chemische analyses

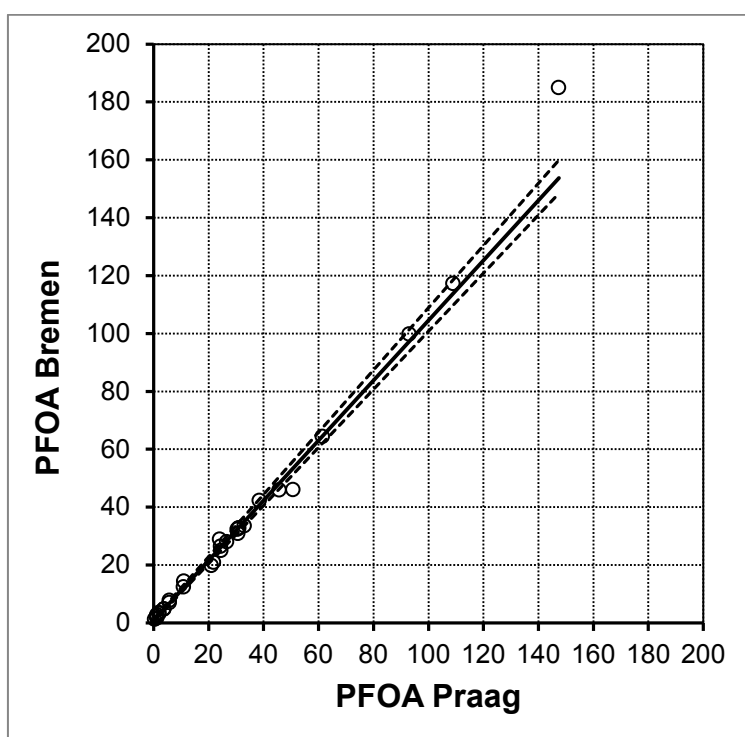
Om de reproduceerbaarheid van de metingen te controleren, zijn in totaal 14 monsters in duplo opgestuurd en door het laboratorium in Praag geanalyseerd. De duplomonsters waren apart gecodeerd en niet herkenbaar voor het ontvangende laboratorium. Voor PFOA was de gemiddelde duplospreading (intra assay) 6,8%. Rond het niveau van 1 ng/ml was de spreiding het grootst (21%, N=2). Voor de hogere waarden (2-30 ng/ml) was de spreiding lager (4,4%, N=12). De vergelijking van de PFOA-metingen van het Laboratorium in Praag met die van het laboratorium in Bremen werd uitgevoerd met in totaal 30 monsters. Deze serie bevat alle monsters met PFOA-waarden >20 ng/mL (N=18), aangevuld met 12 monsters die evenredig zijn verdeeld over het bereik van 0-20 ng/ml.

¹⁰ FDR: False Discovery Rate, correctie van p-waardes voor meervoudig toetsen

¹¹ <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=81565ned&D1=a&D2=a&D3=0-1,5&D4=0&D5=0,10,20,30,33-34&HDR=T&STB=G1,G2,G3,G4&VW=T>. Geraadpleegd d.d. 23 feb 2017.

¹² <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/roken/cijfers-context/huidige-situatie#node-rookgedrag-volwassenen>. Geraadpleegd d.d. 23 feb 2017.

In Figuur 4 is het resultaat van de mate van vergelijking weergegeven. Als maat hiervoor wordt de coëfficiënt R^2 gebruikt. De R^2 geeft de proportie verklaarde variantie weer: dat is de mate waarin de gegevens uit de ene reeks voorspeld kunnen worden op basis van de gegevens uit de andere reeks. De correlatie tussen beide laboratoria was erg goed, namelijk 0,977, met slechts 3,7% verschil in de helling van de correlatielijn ($Y=1,037*X+0,843$). Alle waarden hoger dan 20 ng/ml zijn dus geverifieerd. Hierbij moet worden opgemerkt dat dit een verificatie is van de laboratoriumtest in hetzelfde bloedmonster, en niet een meting op een nieuw bloedmonster. Er is bij elke deelnemer slechts één keer bloed afgenomen.



Figuur 4 Mate van overeenkomst tussen de chemische analyseresultaten PFOA in serum (in ng/ml) door het laboratorium in Bremen (y-as) en het laboratorium in Praag (x-as) na een Passing-Bablok regressie (correctie voor uitbijters). De stippellijnen geven het 95% betrouwbaarheidsinterval weer.

3.3 Bloedwaarden PFOA

In Tabel 4 zijn de PFOA serumwaarden per groep weergegeven (in ng/ml. NB: waarde komt overeen met microgram per liter).

De verdeling van de bloedwaarden was niet-normaal verdeeld. Vandaar dat voor de weergave van de data en de analyse niet-parametrische kengetallen en analyses worden gebruikt. De mediaanwaarde, ook wel 50 percentiel-waarde genoemd, is de waarde waarbij 50% van de deelnemers een bloedwaarde heeft die gelijk of lager is dan die waarde. Zo is een 75 percentiel-waarde (75%) de waarde waarbij 75% van de deelnemers een waarde heeft die gelijk of lager is dan die waarde.

Tabel 4 PFOA-bloedwaarden (serum, ng/ml) per groep. Mediane waarden (en minimum (min), maximum (max), 25 percentiel- (25%) en 75 percentiel- (75%) -waarde); rekenkundig gemiddelde (gem, reken) en standaard deviatie (sd); meetkundig gemiddelde (gem, meet) en 95% betrouwbaarheidsinterval.¹³

Groep	Aantal	Min	25%	Mediaan	75%	Max	Gem, reken	sd.	Gem, meet	95% BI
1. Binnencontour, donkerblauw	41	1,3	5,5	10,2	26,7	147,4	22,0	30,7	11,3	1,2-109,3
2. Buitencontour, lichtblauw	186	0,3	2,1	3,4	5,4	24,1	4,4	3,6	3,4	0,8-14,3
3. Kortwonend	76	0,1	1,4	2,8	4,7	45,7	5,0	7,5	2,7	0,3-23,4
4. Controle	56	0,9	2,6	3,4	4,8	14,1	4,3	2,6	3,6	1,2-11,2
5. Aanvullend	23	0,5	3,3	6,0	9,7	14,1	6,7	3,9	5,2	1,1-26,0

Voor de beantwoording van **vraag 1** (In welke mate komen de gemeten PFOA-gehalten in het bloed (serum) van de omwonenden (van de DuPont fabriek in Dordrecht) overeen met de waarden berekend in het blootstellingsmodel van het RIVM?) is de gemeten waarde voor de binnencontour, c.q. donkerblauwe contour (Groep 1) vergeleken met de berekende waarde voor dit gebied: 10 ng/ml verhoogd, wat een mediane serumwaarde zou betekenen van 13,5 ng/ml. Voor de buitencontour, c.q. lichtblauwe contour (Groep 2), was de berekende waarde 5,0 ng/ml verhoogd, wat een mediane serumwaarde van 8,5 ng/ml zou betekenen. De groepen Kortwonend en Controle zijn vergeleken met de achtergrondwaarde gevonden in Europese studies: 3,5 ng/ml, mediane waarde.

De mediane waarden van de bewoners in de binnencontour, c.q. donkerblauwe contour, en de buitencontour, c.q. lichtblauwe contour, zijn met 10,2 en 3,4 ng/ml (iets) lager dan de bovengenoemde berekende waarden van 13,5 en 8,5 ng/ml. De groepen Kortwonend en Controle zijn met waarden van 2,8 en 3,4 ng/ml vergelijkbaar met de achtergrondwaarden gevonden in Europese studies. De spreiding is voor alle groepen aanzienlijk en in elke groep in het onderzoeksgebied (Groepen 1,2 en 3) zijn er deelnemers met relatief hoge waarden (> 21 ng/ml).

Voor de beantwoording van **vraag 2** (Zijn de gemeten PFOA-gehalten in het bloed (serum) van deze omwonenden hoger dan van een controlepopulatie die elders woont?) zijn alle groepen met elkaar

¹³ De mediaan is de middelste waarde in een reeks getallen die gerangschikt zijn naar grootte. Dat wil zeggen dat 50% van de getallen onder de mediaan ligt en 50% van de getallen boven de mediaan. Het voordeel van een mediaan is dat deze minder gevoelig is voor uitbijters dan het gemiddelde. Het rekenkundig gemiddelde is de waarde van optelsom van een reeks getallen gedeeld door het aantal getallen. Het meetkundig gemiddelde is de waarde van de vermenigvuldiging van een reeks getallen en daar de n-de wortel uit. N is gelijk aan het aantal getallen. Het rekenkundig gemiddelde geeft balans in verschillen, het meetkundig gemiddelde geeft een balans in verhoudingen tussen de getallen. Het 95% betrouwbaarheidsinterval is een intervalschatting voor – in dit geval – het meetkundig gemiddelde. Als het onderzoek een groot aantal keren zou worden uitgevoerd, dan zou de gemiddelde waarde 95 van de 100 keer in het 95% betrouwbaarheidsinterval liggen.

vergeleken met behulp van een Mann-Whitney (M-W) U test, een non-parametrische of verdelingsvrije toets (zie Tabel 5). Er is eenzijdig getoetst (hogere verwachte PFOA-bloedwaarde ten opzichte van een lagere) zónder correctie voor meervoudige vergelijking (om kanskapitalisatie (toevalstreffers) te verminderen).¹⁴

Tabel 5 Resultaten Mann-Whitney U test: groepsgewijze non-parametrische vergelijking van PFOA bloedwaarden.

Groep	1	2	3	4
1. Binnencontour, donkerblauwe contour	-			
2. Buitencontour, lichtblauwe contour	1 > 2 ^a	-		
3. Kortwonend	1 > 3 ^a	2 > 3 ^b	-	
4. Controle	1 > 4 ^a	2 = 4 ^c	3 = 4 ^c	-
<i>a: p<0.001, b: p=0.02, c: p=1.0</i>				

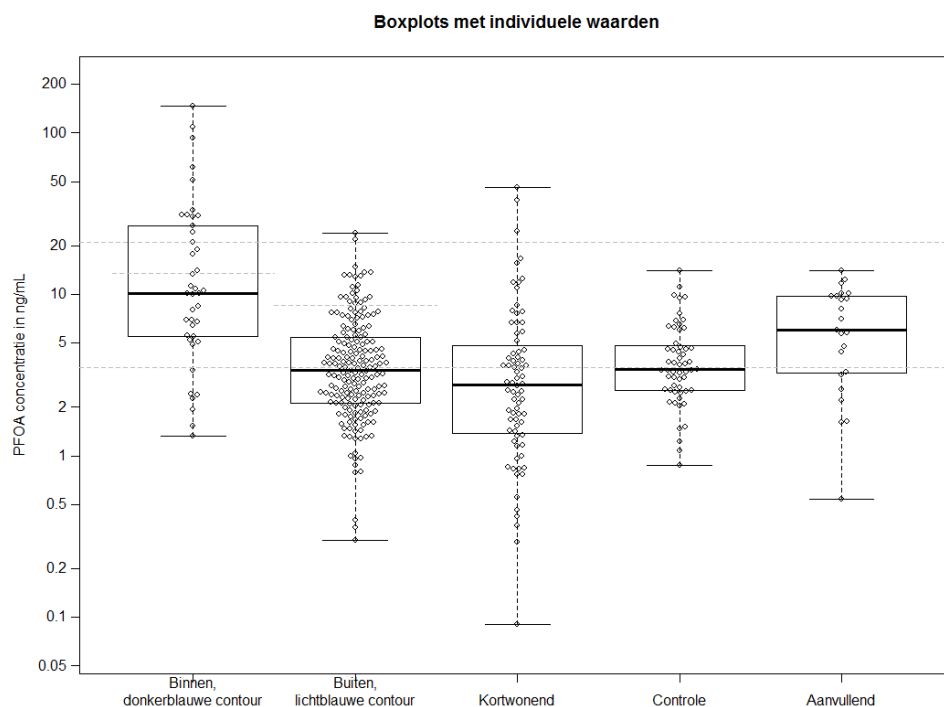
De resultaten van de M-W U test laten zien dat de gevonden PFOA-waarden in het bloed in Groep 1 (statistisch significant) hoger zijn dan in de andere drie groepen en in Groep 2 (statistisch significant) hoger zijn dan in Groep 3. De waarden in de andere groepen verschillen onderling niet van elkaar. Dit is weergegeven in Figuur 5. Dit is een grafische weergave van de getallen uit Tabel 4.

Er zijn dus verschillen tussen groepen. Met een multivariate analyse is nagegaan of deze verschillen zijn toe te schrijven aan andere onderzochte relevante¹⁵ kenmerken (leeftijd, geslacht) dan aan alleen de groep. Voor groep en leeftijd vinden we een verschil, zoals we zouden verwachten. Voor geslacht zien we dat de PFOA-waarden voor vrouwen ongeveer 15% lager liggen dan voor mannen. Het gevonden verschil is echter niet statistisch significant. Dit verschil tussen mannen en vrouwen zien we ook in andere studies.¹⁶

¹⁴ Mét correctie (Bonferroni-correctie) is het verschil in mediaan tussen Groep 2 en Groep 3 statistisch niet significant ($p=0,12$). De andere vergelijkingen hebben hetzelfde resultaat als zónder Bonferroni-correctie.

¹⁵ Een kenmerk werd als relevant gezien als het in een uni-variate analyse een statistisch significant effect liet zien. Dit gold alleen voor leeftijd en geslacht, niet voor lengte, gewicht (BMI) en roken.

¹⁶ Vervuilende stoffen in je lichaam. Wat draag jij met je mee? Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma 2007-2011. Resultatenrapport: deel Referentiebiomonitoring.



Figuur 5 Grafische weergave (boxplot) van de PFOA-bloedwaarden (in ng/ml) per groep. Onderste streepje is minimumwaarde, bovenste streepje is maximum waarde, onderste streep van de 'box' is 25 percentiel-waarde, bovenste streep van de 'box' is 75 percentiel-waarde, en de middelste, dikke streep is de mediaan (50 percentiel-)waarde. Elk cirkeltje stelt een individuele serumwaarde voor.

NB De schaal voor bloedwaarde (y-as) is logaritmisch. Stippellijnen, van boven naar beneden, op: 21 ng/ml (gemiddelde maximale waarde uit Europees onderzoek (range 6,2 - 100 ng/ml)), 13,5 ng/ml (berekende mediane waarde binnencontour, donkerblauw), 8,5 ng/ml (berekende mediane waarde buitencontour, lichtblauw) en 3,5 ng/ml (gemiddelde mediane waarde uit Europees onderzoek (range 1,4 - 6,8 ng/ml)).

4 Discussie, Conclusies, Aanbeveling

4.1 Discussie

Het belangrijkste doel van het onderzoek was verificatie van de modelberekening om mede op basis van de resultaten een uitspraak te kunnen doen over vervolgstappen.

Hierbij werden de volgende uitgangswaarden uit de modelberekeningen gebruikt:

- Bewoners in de binnencontour, de donkerblauwe contour, hebben een maximale mediane waarde van 13,5 ng/ml;
- Bewoners in de buitencontour, de lichtblauwe contour, hebben een maximale mediane waarde van 8,5 ng/ml;
- De mediane waarde van deelnemers uit de controlegroep (Groep 4) ligt rond het Europese mediaan van 3,5 ng/ml met maximale waarden tot 21 ng/ml.

4.1.1 *Vergelijking berekende en gemeten waarden*

Deelnemers uit de binnencontour, c.q. donkerblauwe contour, zitten met een mediane waarde van 10,2 iets onder de berekende waarde van 13,5. Deelnemers uit de buitencontour, c.q. lichtblauwe contour, zitten met een mediane waarde van 3,4 ook onder de voorspelde waarde van 8,5.

Hiermee is het antwoord op de **vraag 1** 'In welke mate komen de gemeten PFOA-gehalten in het bloed (serum) van de omwonenden (van de DuPont fabriek in Dordrecht) overeen met de waarden berekend in het blootstellingsmodel van het RIVM?' dat deze waarden goed met elkaar overeenkomen. Het is in elk geval duidelijk dat het model de gemeten serum PFOA-waarden niet heeft onderschat. Hiermee kan ook worden geconcludeerd dat deze modelberekeningen een goede methode zijn om serumwaarden in de populatie af te leiden. Uiteraard zitten hier wel beperkingen aan omdat we alleen serumgegevens hebben over 2016. Omdat de berekende (mediane) waarde een goede afspiegeling is van de gemeten (mediane) waarde in 2016, kunnen we aannemen dat de berekende waarde eerder in de tijd ook een goede (mediane) weergave was van de werkelijke situatie. Daarmee ondersteunen de resultaten uit het huidige onderzoek de conclusies uit 2016 dat het waarschijnlijk is dat de bewoners van het gebied rondom Dupont/Chemours (Groep 1 en, in mindere mate, Groep 2) in het verleden langdurig zijn blootgesteld aan hoge concentraties PFOA.

4.1.2 *Vergelijking gemeten waarden met bekende achtergrondwaarden*

Als achtergrondwaarde zijn we in deze studie uitgegaan van 3,5 ng/ml. De controlegroep (Groep 4) zit met een mediaan van 3,4 en een gemiddelde van 4,3 in de buurt van deze Europese achtergrondwaarde. De hoogste waarde in de controlegroep, van 14,5, ligt onder de waarde van 21,0 die ECHA geeft. Wel moet worden opgemerkt dat de achtergrondwaarde van ECHA is berekend op basis van oudere studies. Recentere gegevens uit België¹⁷ geven bijvoorbeeld een mediaanwaarde

¹⁷ Vervuulende stoffen in je lichaam. Wat draag jij met je mee? Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma 2007-2011. Resultatenrapport: deel Referentiebiomonitoring.

die ligt tussen 2,13 en 3,69 ng/ml en een maximumwaarde van 25,2 ng/ml.

Voor **vraag 2** 'Zijn de gemeten PFOA-gehaltenes in het bloed (serum) van deze omwonenden hoger dan van een controlepopulatie die minder of niet is blootgesteld?' constateren we dat Groep 1, deelnemers binnencontour, c.q. donkerblauwe contour, met een mediaan van 10,2 een statistisch verhoogde PFOA-waarde hebben ten opzichte van de andere groepen. Groep 2, buitencontour, c.q. lichtblauwe contour, laat met een mediaan van 3,4 een iets verhoogde waarde zien ten opzichte van de deelnemers in de groep Kortwonend. Deze waarde is statistisch significant, maar als er wordt gecorrigeerd voor meervoudig testen, verdwijnt de significantie. De groep Kortwonend laat met een mediaan van 2,8 een vergelijkbare waarde zien als de controles en de Europese achtergrondwaarde van 3,5. Uiteraard is er wel spreiding te zien in de groepen. Deze spreiding is het grootst in de groep Kortwonend.

In totaal hebben 18 deelnemers (4,7%) uit het onderzoeksgebied een waarde die hoger is dan 21 ng/ml en dus hoger dan de waarde die ECHA heeft aangegeven als de (gemiddelde) maximale waarde die in Europese populatiestudies wordt gevonden.

De huidige studie geeft geen aanknopingspunten om die individuele hoge waarden in de verschillende groepen te verklaren. Voor Groep 1 en Groep 2 is blootstelling aan PFOA in de lucht in het verleden een evidente bron. In algemene zin is er een aantal richtingen waarin een verklaring gezocht zou kunnen worden voor de hogere serumwaarden:

- De halfwaardetijd van PFOA in serum – dit is de tijd waarbinnen de bloedwaarde met 50% afneemt – is 4 jaar. Dit is echter een gemiddelde halfwaardetijd. De afname van PFOA in het bloed is dus niet bij elk individu gelijk. Uit eerder onderzoek blijkt dat de halfwaardetijd, afhankelijk van het individu, kan variëren van 1,5 jaar tot 9,1 jaar.¹⁸ Omwonenden met een hoog PFOA-gehalte in het verleden en een langere halfwaardetijd, waarbij de afname van PFOA in het bloed dus langzamer gaat, zouden dus een hogere gemeten PFOA-waarde in het bloed kunnen hebben. Vanwege grote verschillen in halfwaardetijd is terugrekenen naar serum waarden van PFOA in het verleden op individueel niveau niet goed mogelijk.
- Het model dat eerder is gebruikt om serumwaarden te berekenen, gaat uit van luchtblootstelling als de belangrijkste bron van PFOA. Luchtblootstelling is berekend op jaarbasis waarin piekbelasting is meegenomen, maar er kan sprake zijn geweest van variatie in individuele piekbelasting gedurende een jaar. Dit kan individuele waarden beïnvloeden.
- Onderzoek bij werknemers van DuPont laat zien dat hun serumwaarden konden oplopen tot boven de 1000 ng/ml. Werknemers van DuPont zijn in onze studie uitgesloten en met een vragenlijst is er op hoofdlijnen inzicht verkregen in het werkverleden van deelnemers. Het is niet bekend of deelnemers vanuit hun werk veel aanwezig zijn geweest op het terrein van

¹⁸ Olsen et al., 2007, Env. Health Perspect., 115(9), 1298-1305.

Dupont/Chemours. Met meer detailinformatie zou wellicht een verklaring kunnen worden gevonden voor deze hogere individuele waarden.

- Blootstelling aan PFOA vindt ook plaats via consumentenproducten en voeding. Hierover heeft deze studie geen informatie verzameld. Echter op basis van literatuurgegevens en bekende achtergrondwaarden in populatiestudies is het niet aannemelijk dat PFOA uit voeding en drinkwater zou kunnen leiden tot serumwaarden hoger dan 21 ng/ml.¹⁹

4.2 Conclusie

De gemeten PFOA-waarden (perfluorooctaanzuur) in het bloed van omwonenden van Chemours/DuPont komen goed overeen met de waarden die zijn berekend met behulp van een computermodel van het RIVM.

Bewoners die lang en dicht bij de fabriek wonen, hebben hogere bloedwaarden dan bewoners die verder weg wonen of minder lang in de omgeving wonen. Bewoners die verder weg wonen of minder lang in de omgeving wonen, hebben PFOA-waarden in het bloed die overeenkomen met achtergrondwaarden zoals die in Europese onderzoeken zijn gevonden. De resultaten uit het huidige onderzoek ondersteunen de conclusies uit 2016 dat het waarschijnlijk is dat de bewoners van het gebied rondom Dupont/Chemours (Groep 1 en, in mindere mate, Groep 2) in het verleden langdurig zijn blootgesteld aan hoge concentraties PFOA.

Een deel van de onderzochte bewoners (4,7%) in het onderzoeksgebied heeft hogere bloedwaarden (>21 ng PFOA/ml) dan verwacht.

¹⁹ Noorlander, C.W., J.D. te Biesebeek, S.P.J. van Leeuwen & M.J. Zeilmaker. 2010. Intake of PFOS and PFOA from food and drinking water in The Netherlands. RIVM-Letter report 320126001.

5 Bijlagen

5.1 Deelnemersinformatie PFOA-steekproef-bloedonderzoek

U bent geselecteerd om mee te doen aan een onderzoek naar de hoeveelheid PFOA in uw bloed. Deelname aan dit onderzoek is vrijwillig. In het verleden (tot 2012) werd de stof perfluorooctaan zuur (PFOA) door chemiefabriek DuPont/Chemours in Dordrecht uitgestoten in de lucht. Door onderzoek van het RIVM weten we dat er een kans bestaat dat de stof nog terug te vinden is in het bloed van omwonenden van de fabriek. Zeker is dat echter niet.

Daarom vindt er bloedonderzoek plaats bij bewoners die lange tijd dicht bij de fabriek hebben gewoond. Ter controle worden ook mensen onderzocht die daar nog niet zo lang wonen én mensen die juist ver van de fabriek wonen.

Het onderzoek wordt uitgevoerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de GGD Zuid-Holland Zuid (onderdeel van de Dienst Gezondheid & Jeugd). De kosten voor dit onderzoek worden vergoed door de overheid. Het onderzoek is voor u dus gratis.

Voor het onderzoek worden mensen, die op verschillende afstanden van Dupont/Chemours wonen, uitgenodigd. Voor het RIVM en de GGD ZHZ is het heel belangrijk dat er voldoende deelnemers voor het onderzoek zijn. Zij kunnen zodoende nagaan of het klopt dat mensen die langdurig dichtbij DuPont/Chemours wonen, een verhoging van het PFOA-gehalte in hun bloed hebben.

Voordat u beslist of u wilt meedoen aan dit bloedonderzoek, geven wij u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door.

Wat is PFOA?

PFOA is een door mensen gemaakte chemische stof, die van nature niet in het milieu voorkomt. De stof is gebruikt voor de behandeling van tapijten en kleding, in coatings van kartonnen verpakkingen en in anti-aanbaklagen van pannen.

PFOA kan in het milieu terechtkomen bij de fabricage en door het gebruik en afval van producten waarin het verwerkt is. Ook kan het in het milieu gevormd worden als afbraakproduct van andere fluorhoudende chemicaliën.

De Europese Unie heeft geconcludeerd dat de stof de volgende eigenschappen heeft: het is bio-accumulerend (hoopt zich op in het lichaam), het is niet afbreekbaar in het milieu, het is reprotoxisch (heeft een effect op de voortplanting) en is mogelijk kankerverwekkend. Daarnaast zijn effecten op de lever bekend. Niet alle gezondheidseffecten zijn bewezen. Ook is niet zeker bij welke concentratie in het lichaam de allereerste effecten optreden.

Wat is het doel van het onderzoek?

Met dit onderzoek willen we te weten komen of de hoeveelheid PFOA in het bloed van omwonenden van DuPont/Chemours overeenkomt met wat het RIVM verwacht op basis van zijn berekeningen. Er wordt al enige jaren geen PFOA meer uitgestoten door Dupont/Chemours en er zijn geen metingen in de omgeving of in het bloed van omwonenden gedaan. Ook is de hoeveelheid PFOA in het bloed van de Nederlandse bevolking niet bekend. Deze is geschat. Hierdoor waren berekeningen een noodzakelijke eerste stap om een indruk te krijgen van de hoeveelheid PFOA in het bloed van omwonenden. Het huidige onderzoek in bloed is bedoeld om de uitkomsten van de RIVM-berekeningen te toetsen.

Voor meer informatie over PFOA, de berekeningen en schattingen kunt u kijken op <http://www.rivm.nl/Onderwerpen/P/PFOA>

Waarom bent u uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek?

Voor ons onderzoek is het van belang dat mensen meedoen die op verschillende afstanden van Dupont/Chemours wonen. Dit om uitslagen te kunnen vergelijken van mensen die wel en mensen die juist niet in de directe omgeving van de fabriek wonen. U bent één van de in totaal ongeveer 600 mensen die zijn uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek.

Uit de Basisregistratie Personen (BRP) van de gemeenten Dordrecht, Sliedrecht en Papendrecht zijn willekeurig namen genomen. Deze mensen worden uitgenodigd deel te nemen aan het onderzoek. Deelname aan het onderzoek is geheel vrijwillig.

Kan iedereen deelnemen aan het onderzoek?

Nee. U kunt alleen deelnemen als u achttien jaar of ouder bent, als u wilsbekwaam bent én als u de persoonlijke uitnodigingsbrief heeft ontvangen. Mensen die deze brief niet hebben ontvangen kunnen niet deelnemen. U kunt zich dus ook niet laten vervangen als u zelf niet kunt of wilt deelnemen.

U kunt niet deelnemen als u bij DuPont/Chemours werkt of in het verleden in dienst bent geweest van DuPont/Chemours. Mensen die problemen hebben met de bloedstolling en daarvoor bij de trombosedienst onder controle zijn, kunnen ook niet deelnemen. (Twijfelt u of heeft u hierover vragen dan kunt u contact opnemen met de GGD ZHZ (Dienst Gezondheid & Jeugd) 078 7708500)

Hoe kunt u zich aanmelden voor het onderzoek?

Als u een uitnodigingsbrief heeft ontvangen, aan de deelnamecriteria voldoet en wilt meedoen, kunt u een afspraak inplannen via de volgende link: www.dienstgezondheidjeugd.nl/bloedonderzoekpfoa

Gebruik daarbij uw deelnemersnummer uit de uitnodigingsbrief en uw geboortedatum. Hebt u geen internet? Maak dan telefonisch een afspraak via telefoonnummer: 078 7708500 (op werkdagen tussen 8.30 en 16.30).

Waar kunt u uw bloed laten prikken?

Als u uitgenodigd bent voor het steekproef-bloedonderzoek omwonenden DuPont/Chemours kunt u een afspraak maken om uw bloed te laten prikken op één van de volgende locaties:

- **ASVZ Merwebolder**
Adres: Touwbaan 1
3363 WB Sliedrecht
maandag 5 september 2016, 16.30 – 19.30 uur
dinsdag 13 september 2016, 16.30 – 19.30 uur
- **Woon en zorgcentrum de Merwelanden**
Adres: Haringvlietstraat 515
3313 EM Dordrecht
Dinsdag 6 september 2016, 15.00 – 19.00 uur
Maandag 12 september 2016, 15.00 – 19.00 uur
- **Dienst Gezondheid & Jeugd (GGD)**
Karel Lotsyweg 40
3318 AL Dordrecht
Donderdag 8 september 2016, 8.30 – 12.00 uur

Als u uitgenodigd bent voor het steekproef-bloedonderzoek controlegroep DuPont/Chemours kunt u een afspraak maken om uw bloed te laten prikken bij:

- **GGD ZHZ**
Karel Lotsyweg 40
3318 AL Dordrecht
dinsdag 4 oktober 2016, 08.30 uur - 12.00 uur
woensdag 5 oktober 2016, 17.00 uur - 19.30 uur

Afhankelijk van het aantal aanmeldingen worden mogelijk extra dagen ingepland.

Wat houdt het onderzoek in?

Als eerste stap vult u het toestemmingsformulier in dat bij deze informatie is gevoegd. Vergeet niet uw handtekening te plaatsen. Vervolgens komt u één keer naar een van de door u gewenste onderzoekslocaties. Daar worden twee buisjes bloed (totaal 16 ml) bij u afgenomen. Vooraf wordt aan u gevraagd zich te identificeren (met geldig Nederlands paspoort, identiteitskaart of rijbewijs) en het door u ondertekende toestemmingsformulier af te geven. Ten slotte wordt aan u gevraagd, na de bloedafname ter plaatse, een vragenlijst in te vullen. Uw antwoorden helpen de GGD en het RIVM om de resultaten van het bloedonderzoek te kunnen beoordelen.

Als u vragen heeft over het formulier, dan kunt u deze stellen aan de aanwezige GGD-medewerkers. Het totale bezoek (bloedafname en invullen vragenlijst) duurt ongeveer 30 minuten.

Wat moet u doen als u niet wilt deelnemen aan het onderzoek of wilt stoppen?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Als u besluit niet deel te nemen, hoeft u niets te doen.

Als u heeft besloten deel te nemen, maar u bedenkt zich, dan is dat geen probleem. U kunt bij de GGD ZHZ melden dat u wilt stoppen. U hoeft daarvoor geen reden op te geven.

Wat gebeurt er met uw persoonlijke gegevens?

Elke deelnemer krijgt een uniek deelnemersnummer toegekend dat op de bloedbuisjes en vragenlijst wordt gezet. Uw naam wordt niet vermeld. Al uw gegevens blijven strikt vertrouwelijk. Alleen de onderzoekers van de GGD ZHZ kunnen opzoeken welk deelnemersnummer bij welke naam hoort. Persoonlijke gegevens worden niet doorgegeven. Uw gegevens worden (door de GGD-onderzoekers) tien jaar bewaard. Een RIVM-monitor controleert het onderzoek, maar krijgt geen persoonlijke gegevens.

Wat gebeurt er met uw bloed?

Het serum uit uw bloed wordt voor onderzoek naar een gekwalificeerd laboratorium gestuurd. In het serum wordt de PFOA-concentratie gemeten. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het maximaal tien jaar opslaan van de restanten van het serum bij het RIVM.

De uitslag van het bloedonderzoek wordt door het RIVM en de GGD niet doorgegeven aan uw huisarts of behandelend specialist.

Mogelijk kan er later met het serum extra onderzoek worden gedaan naar andere fluorverbindingen. Op het toestemmingsformulier kunt u aangeven of u hiermee akkoord gaat.

De uitkomsten uit het onderzoek worden verwerkt in een rapport en/of publicatie, hierin staan geen persoonlijke gegevens.

Wanneer kunt u de uitslag (uw bloedwaarde) ontvangen?

Als u dat wilt, kunnen we u rond april 2017 de uitslag van de concentratie PFOA in uw bloed per post toesturen. U kunt op het toestemmingsformulier aangeven of u deze informatie wilt ontvangen.

Ontvangt u een vergoeding voor deelname?

Het onderzoek is voor u gratis. De kosten voor de bloedafname en bloedtesten worden vergoed door de overheid. Na de bloedafname ontvangt u, voor de door u genomen moeite, een attentie in de vorm van een cadeaubon van € 25,-.

Hebt u vragen?

Hebt u (aanvullende) vragen over de uitnodigingsbrief en/of bovenstaande informatie? Neem dan contact op met de GGD ZHZ (Dienst Gezondheid & Jeugd; telefonisch 078-7708500 of per mail; info@dienstgezondheidjeugd.nl).

Meer informatie over PFOA en het steekproef-bloedonderzoek kunt u vinden op www.dienstgezondheidjeugd.nl/steekproefpfoa

5.2 Toestemmingsformulier deelnemer PFOA bloedonderzoek

- Ik heb een uitnodiging ontvangen voor deelname aan het PFOA-bloedonderzoek en de deelnemersinformatie gelezen. Ik kon vragen stellen. Mijn vragen zijn voldoende beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik ben geen (ex)werknemer van DuPont/Chemours.
- Ik ben wilsbekwaam.
- Ik heb geen bloedstollingsproblemen, waarvoor de trombosedienst mijn bloed controleert.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen of te stoppen met het onderzoek. Daarvoor hoef ik geen reden te geven.
- Ik geef toestemming voor het verzamelen en gebruiken van mijn gegevens en bloedmonster op de manier en voor de doelen die in de informatiebrief staan.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens en restant bloed nog tien jaar na dit onderzoek te bewaren.

Svp aankruisen indien van toepassing

Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Ik geef **wel**
 geen
toestemming om mij op de hoogte te stellen van de uitslag van PFOA in mijn serummonster

Ik geef **wel**
 geen
toestemming om in mijn bloed ook andere fluorverbindingen te meten als dat wenselijk is naar aanleiding van de uitkomsten van dit onderzoek

Ik geef **wel**
 geen
toestemming om mij na dit onderzoek opnieuw te benaderen voor een vervolgonderzoek

Naam deelnemer:

Geboortedatum:

Handtekening:

Datum:

In te vullen door medewerker GGD ZHZ: (die toestemmingsformulier bespreekt)

Locatie:

Deelnemersnummer:

Nr. identiteitsbewijs:

Ik verklaar dat ik deze deelnemer heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek.

Naam:

Handtekening

Datum: ___ / ___ / ___

Bloed afgenomen door:.....

Paraaf.....

Datum.....

5.3 Chemische analyse

Methode beschrijving

Het serum monster (0,5 ml) werd, na toevoeging van isotoop gelabeld PFOA als interne standaard, geëxtraheerd met acetonitril. Na toevoeging van water vrij MgSO_4 , werd het ruwe extract geconcentreerd met een rotatie vacuümverdamer. Het residu werd opgelost in methanol voor de U-HPLC-MS/MS analyse.

Instrumentele analyse

De U-HPLC-analyses van PFOA werden uitgevoerd met een 1290 Infinity LC II (Agilent Technologies, USA). De gebruikte U-HPLC kolom was de Acquity UPLC BEH C18 (100 mm × 2,1 mm i.d.; 1.7 μm ; (Waters, USA), geëluëerd met een mengsel van 5 mM $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ in water en 5 mM $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ in MeOH. Het U-HPLC-systeem was gekoppeld aan een triple-quadrupole massaspectrometer (Agilent Triple quadrupole G6495) met electrospray ionisatie (ESI) in de negatieve ion-modus.

Methode validatie

De laagste bepalingsgrens ligt op 0,05ng/ml. De recovery en herhaalbaarheid (uitgedrukt als RSD, in %) van de analysemethode werden berekend uit zes analyses van kunstmatig besmette blanco serum monster (zonder natuurlijke aanwezigheid van PFOA). Het validatieniveau was 1 ng/ml voor PFOA. De relatieve standaard afwijking was 12% met een gemiddelde recovery van 94% (zie ook 2.6).

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag