

Onderzoek in het kort

Q-koorts onderzoek in Nederland: resultaten tot nu toe

Y.T.H.P. van Duynhoven, P. Wever, F. Dijkstra, W. van der Hoek, H.J. Roest, C. Wijkmans, P. Vellema, T. Oomen, J.E. van Steenberghe

In 2008 en 2009 is er vooral in zuidelijk Nederland sprake geweest van een groot aantal Q-koorts-patiënten (zie figuur). Vooral aan de bron (besmette melkgeitenbedrijven) zijn veel preventiemaatregelen genomen, waarna het aantal patiënten afnam. Het grote aantal ziektegevallen bood echter de gelegenheid om onderzoek te doen naar humane en veterinaire aspecten van de ziekte, verwekker, verspreiding en bestrijding. Het Nederlandse Q-koortsonderzoek kenmerkt zich door nauwe samenwerking tussen het humane en veterinaire veld. In dit artikel geven we een overzicht van de belangrijkste bevindingen uit inmiddels afgerond onderzoek.

Q-koorts bij de mens

Voorkomen van Q-koorts

Q-koorts was vóór 2007 bij mensen een zeldzame infectie (seroprevalentie in 2006 ruim 2%, zonder aantoonbare geografische verschillen) (1) en een zelden gemelde ziekte (jaarlijks gemiddeld 17 meldingen). In de 2 jaren voorafgaand aan 2007, toen Q-koorts al wel was vastgesteld op melkgeitenbedrijven met een abortusstorm, zijn enkele humane regionale clusters van Q-koorts vermoedelijk onopgemerkt gebleven. (2) Het aantal meldingen van acute Q-koorts lag in 2010 met 506 ziektegevallen beduidend lager dan in 2009 maar is nog steeds hoger dan in vrijwel elk ander land in de wereld. Door de toegenomen aandacht voor Q-koorts daalde het diagnostisch en therapeutisch delay bij patiënten gedurende opeenvolgende epidemische seizoenen. (3)

Ziektebeloop en behandeling

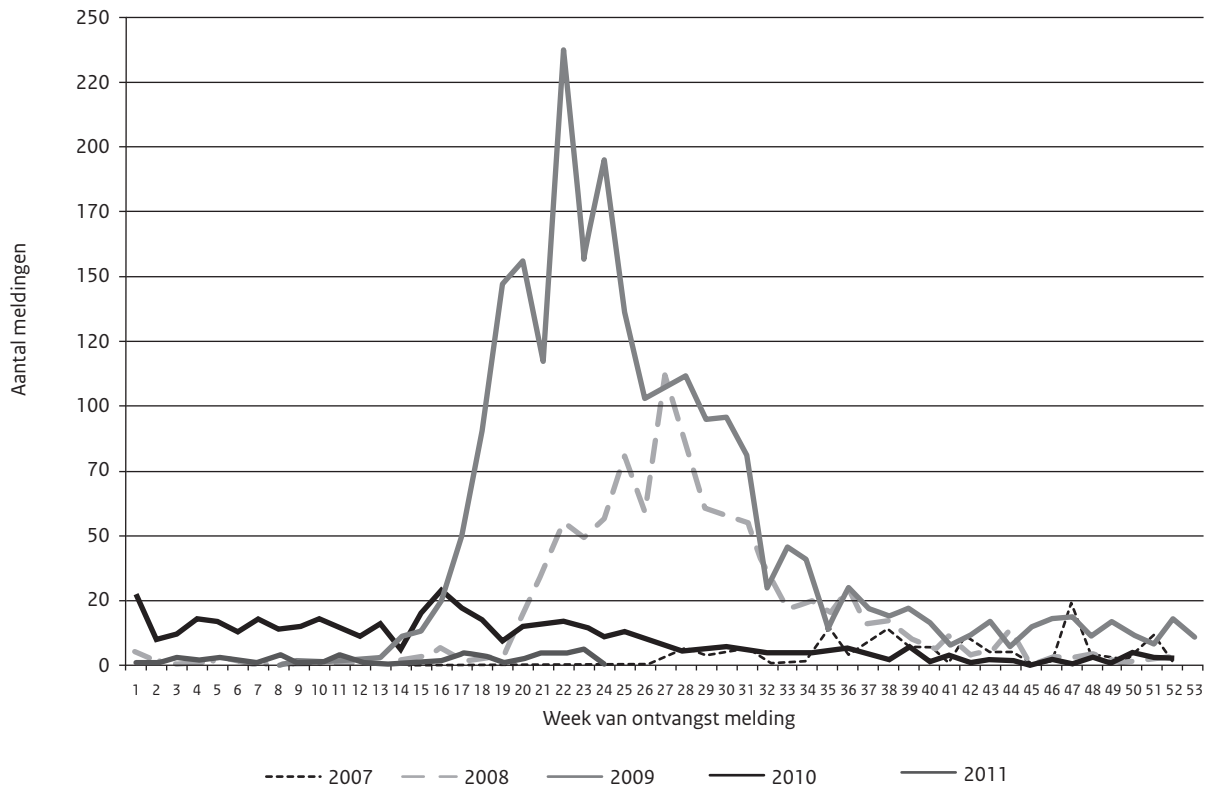
Het percentage patiënten dat in het ziekenhuis werd opgenomen ligt sinds 2008 rond de 20% van de gemelde (symptomatische) gevallen. Dat zou overeenkomen met ongeveer 8% van alle infecties en is daarmee hoger dan de 2-5% die in de internationale literatuur wordt vermeld. (4) Tussen 1 januari 2007 en 31 december 2010 zijn 4028 patiënten gemeld; van 20 is bekend dat zij zijn overleden. Patiënten met onderliggend lijden overlijden zeer zelden aan een acute Q-koortsinfectie. (5) Bij deze patiënten is chronische Q-koorts vaker de doodsoorzaak. Uit onderzoek naar de ziektelast van de epidemieën in 2007 en 2008 blijkt dat 40% van de patiënten 12 tot 26 maanden na een acute Q-koortsinfectie nog klinisch relevante subjectieve klachten heeft met functionele

beperkingen en een verminderde kwaliteit van leven. (6) Bij patiënten uit de regio Herpen was 1 jaar na acute Q-koorts sprake van een significant verhoogd voorkomen van chronische vermoeidheid (na 6 maanden bij circa de helft, na 12 maanden bij 25%) en verminderde kwaliteit van leven. (7) Retrospectief onderzoek liet zien dat tijdige behandeling met een (vooral hoge dosering) doxycycline in vergelijking met andere antibiotica tot minder ziekenhuisopnames leidt. (8)

Exacte cijfers over chronische Q-koortspatiënten zijn niet beschikbaar, omdat chronische Q-koorts niet meldingsplichtig is en bovendien ook kan optreden na een subklinische of anderszins niet herkende acute infectie. Wel kon een groep van 686 patiënten met acute Q-koorts in het Jeroen Bosch Ziekenhuis (JBZ) meer dan 1 jaar worden gevolgd. Daarvan ontwikkelden 12 patiënten (1,7%) chronische Q-koorts overeenkomstig de 1-2% in de literatuur, 1 patiënt overleed. (9) Vier grote medische centra zijn gestart met een database voor chronische Q-koortspatiënten waarin tot medio 2011 187 personen zijn opgenomen. Recent gestart onderzoek probeert meer inzicht te krijgen in de vele vragen die nog rondom chronische Q-koorts blijven bestaan.

Risicogroepen voor infectie

Hoewel Q-koorts in de internationale literatuur hoofdzakelijk als een beroepsziekte wordt aangeduid, is dit in Nederland niet het geval. In 2010 is bij 6,5% van de meldingen (32/492) aangegeven dat de ziekte het meest waarschijnlijk is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening. In eerdere jaren (2007-2009) is van 2421 gemelde patiënten het beroep bekend: 78 patiënten (3,2%) werkten in de agrarische sector, 20 (0,8%) in de dierverzorging en minder dan 0,5% in diertransport, vleesverwerkende industrie en wolproductie (Dijkstra et al., ongepubliceerde data). In Nederland levert vooral het 'wonen op kortere afstand (minder dan 5 km) van besmette melkgeitenbedrijven' een sterk verhoogd risico op



Figuur Aantal gemelde Q-koortspatiënten naar week van melding. Week 1 van 2007 t/m week 24 van 2011.

Q-koorts. (10) Dit geldt ook nog in 2010 waardoor omwonenden in omvang de belangrijkste risicogroep vormt.

Toch komen ook in Nederland infecties bij de uit de literatuur bekende risicogroepen op grote schaal voor. Tussentijdse resultaten van onderzoek naar Q-koorts onder dierenartsen en geitenhouders in 2009 en 2010 heeft laten zien dat bij deze beroepsgroepen een meerderheid een infectie heeft doorgemaakt (70-90% vergelijkbaar met cijfers uit 1985). (1) Ook zijn er recente infecties opgetreden. Bovendien bleek dat circa een vijfde van de medewerkers betrokken bij het ruimen van drachtige geiten op Q-koortspositieve bedrijven, ondanks hygiëeadvies een *Coxiella*-infectie had doorgemaakt. (2)

Risicogroepen voor gecompliceerd beloop

Vrouwen met een acute infectie tijdens de zwangerschap lopen een verhoogd risico op chronische infectie. Er zijn signalen dat infectie is geassocieerd met een negatieve zwangerschapsuitkomst. Conform verwachting liet het retrospectieve seroprevalentie-onderzoek bij zwangere vrouwen in 2007 en 2008 een verhoogd infectierisico zien in de omgeving van Herpen (seroprevalentie ruim 15%), ten opzichte van zwangere vrouwen elders in Noord-Brabant (circa 4%) en daarbuiten (<1%). (11) Uit vergelijking van de uitslagen van het Jeroen Bosch Ziekenhuis uit de zwangerenscreening (12e zwangerschapsweek) met gegevens van het Perinatale Register Nederland bleek positieve serologie (asymptomatische Q-koorts) geen relatie te hebben met vroeggeboorte, een laag geboortegewicht of perinatale sterfte. De Rijksuniversiteit Groningen (RUG) is in 2010 een gerandomiseerd cliëntcontrole onderzoek gestart om dit prospectief te onderzoeken en na te gaan of dit ook op gaat voor zwangere vrouwen met klinische Q-koorts. (12)

Ook mensen met bepaalde hartklep- en vaataandoeningen lopen na acute infectie een verhoogd risico op chronische infectie. In een aantal centra in Noord-Brabant namen medisch specialisten het initiatief tot screenen van hun hoogrisicopatiënten. Daarvan zijn nog geen gegevens beschikbaar. In december 2010 is via de huisartsen in Nederland een vaccinatieaanbod gedaan aan deze hoogrisicopersonen. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van het in Australië ontwikkelde vaccin. De huisartsen hebben ruim 2700 hoogrisicopersonen aangemeld vaccinatie en voorafgaande screening op reeds doorgemaakte infectie. De GGD Hart voor Brabant heeft bij bijna 1800 patiënten een huidtest uitgevoerd en hen gescreend op antistoffen en ruim 1350 patiënten daadwerkelijk gevaccineerd. Door het UMC St Radboud is begeleidend onderzoek verricht naar de diagnostiektest.

Diagnostiek, therapie, doorverwijzen

Dankzij invoering van een PCR voor *Coxiella burnetii* in bloed kan acute Q-koorts eerder dan voorheen in het ziekteverloop worden aangetoond. (13, 14) Interpretatie van serologische bevindingen wordt echter bemoeilijkt doordat veel mensen in Zuid-Nederland de afgelopen jaren een asymptomatische infectie hebben doorgemaakt. Persistierende IgM-antistoffen tegen fase II-antigenen (vroeg antistoffen) na infectie en stijgende titers bij een bijkomende infectie kunnen namelijk leiden tot een onterechte diagnose van acute Q-koorts. Een werkgroep Diagnostiek Q-koorts heeft daarom een advies 'Laboratoriumdiagnostiek van acute Q-koorts' opgesteld waarin een onderscheid wordt gemaakt tussen de diagnoses 'acute Q-koorts' en 'mogelijk acute Q-koorts'. (15)

Bij chronische Q-koorts kan PCR *C. burnetii* aantonen in bloed en weefsels (hartklep, vaatwand, placenta). Dit lijkt een beter criterium voor de diagnose chronische Q-koorts dan interpretatie van serologische bevindingen. (16) De eerder genoemde werkgroep heeft eveneens een advies 'Laboratoriumdiagnostiek chronische Q-koorts' opgesteld. (17)

Q-koorts bij dieren en vectoren

Voorkomen bij kleine herkauwers

In heel Nederland wordt Q-koorts al langere tijd bij kleine herkauwers waargenomen. In 2008 waren geiten- en schapensera voor 7,8% respectievelijk 2,4% positief. De seroprevalentie is duidelijk het hoogst in het zuiden van het land. (18)

Om beter te weten waar mogelijk nieuwe bronnen ontstaan is Q-koorts bij melkschapen en melkgeiten in juni 2008 meldingsplichtig geworden (criterium was meer dan 5% vroeggeboortes veroorzaakt door *C. burnetii* op een bedrijf). Op deze manier zijn 30 bedrijven gemeld waarvan bekend is dat er een *C. burnetii*-aborts storm heeft plaats gevonden. Om de melding gevoeliger te maken is in de loop van 2009 besloten om melkschapen- en melkgeiten-bedrijven te monitoren op afwezigheid van de Q-koortsbacterie. Een daartoe ontwikkelde PCR op tankmelk is na validatie, in oktober 2009 als monitor van *C. burnetii* ingezet. Tot 2011 zijn op deze manier 64 bedrijven extra vastgesteld als '*C. burnetii*-besmet'. (19) In 2008 is bovendien gestart met de typering van Q-koortsmoesters van melkgeiten. In 90% van de moesters afkomstig van bedrijven in Noord-Brabant komt hetzelfde type *C. burnetii* voor. (19). Dit type dat overeenkomt met een genotype dat voorkomt in de humane uitbraak, speelt zeer waarschijnlijk een sleutelrol in de Q-koortsepidemie in Nederland.

Voorkomen in andere dieren en teken

De rol van kleine knaagdieren zoals ratten en muizen in de verspreiding van Q-koorts is onbekend. In een eerste inventariserend onderzoek zijn bij 15% van de ratten (met name de bruine rat) afkomstig van besmette bedrijven infecties met *C. burnetii* aangetoond (via serologie en via PCR van milt en fecesmateriaal). (20) Op dit moment loopt onderzoek naar het voorkomen van *C. burnetii*-infecties bij runderen, honden, katten en paarden.

Effectiviteit van veterinaire vaccinatie

Om uitscheiding van *C. burnetii* te voorkomen is er sinds 2009 een vaccinatieplicht voor ondermeer alle melkgeiten- en schapen. Onderzoek naar de effectiviteit van deze vaccinatie van melkgeiten en melkschapen leerde dat op gevaccineerde bedrijven veel minder besmette dieren werden aangetroffen, die ook nog een lagere besmettingsgraad hadden in vergelijking met niet gevaccineerde bedrijven. (21)

Effectiviteit van mestmaatregelen

Alhoewel mest niet overtuigend is aangetoond als verspreidingsfactor van *C. burnetii*, gelden er een aantal mestmaatregelen om verspreiding vanuit positieve bedrijven te voorkomen. Tot medio 2011 waren onder meer besmette bedrijven verplicht om de mest 150 dagen afgedekt op te slaan. Door onderzoek van het CVI, de GD en het RIVM is vast komen te staan dat *C. burnetii* de warmtevorming bij deze compostering niet overleeft. In de schil van de mesthoop stijgt de temperatuur door compostering tot boven de 60 graden Celsius gedurende 5 tot 12 dagen. De tijd die nodig is om het aantal bacteriën met een factor 10 te laten afnemen (de decimale reductietijd) bedraagt 180 seconden. (22)

Transmissie van Q-koorts

Aerogene verspreiding

Besmetting van de mens ontstaat door inhalatie van aerosolen. Stofdeeltjes afkomstig uit uitscheidingsproducten (placenta en vruchtwater) van geïnfecteerde dieren kunnen na indrogen nog lange tijd micro-organismen bevatten en aerogeen verspreid worden. Uit veterinaire-humaan onderzoek is komen vast te staan dat verwaaiing van de bacterie vanuit besmette melkgeitenhouderijen als oorzaak van de epidemie in Nederland mag worden aangemerkt. (23, 24, 25)

Direct contact

Bij besmette vleesschapen werd dit risico van verwaaiing niet gezien, maar leidde direct contact met schapen en hun lammeren wel tot humane infecties. (26) Het is bekend dat omgevingsfactoren een rol spelen in de verspreiding omdat geografische analyses van lokale fysieke omgevingsfactoren rondom besmette bedrijven laten zien dat lage bodemvochtigheid en lage vegetatiedichtheid het risico op transmissie van de bacterie naar omwonenden verhoogt. (27) Momenteel wordt ook onderzocht welke bedrijfskenmerken en handelingen een rol spelen bij infecties van vee en de veehoudergezinnen op melkgeiten-, schapen- en melkrunderbedrijven.

Bloedtransfusie

Een beknopte publicatie uit 1977 meldt de transmissie van *C. burnetii* via bloedtransfusie. (28) Sanquin heeft in 2009 een grote studie verricht naar de infectiedruk bij bloeddonors in Noord-Brabant. Er werd een aanzienlijke seroprevalentie en incidentie gevonden. Bij enkelen was *C. burnetii*-DNA in het bloed aantoonbaar. Uit screening in 50 postcodegebieden met het hoogste meldingspercentage van Q-koorts bleek 1 op de 10 donoren kenmerken van een doorgemaakte Q-koortsinfectie te hebben. (29) In 2010 zijn bloeddonaties in het zelfde gebied, gescreend op aanwezigheid van *C. burnetii*-DNA, als onderdeel van de vrijgifteprocedure voor die donaties. Daarbij werden, in tegenstelling tot 2009, geen positieve donaties gevonden. (30)

Toekomstverwachting

Er zijn overtuigende epidemiologische aanwijzingen dat wellicht al sinds 2005, abortusgolven bij melkgeiten de bron zijn geweest van een grote hoeveelheid elkaar overlappende epidemieën.

Genotypering van de bacterie laat zien dat 1 genotype verantwoordelijk is voor de verspreiding onder geiten (19), en dit zelfde genotype is ook aangetoond bij Nederlandse patiënten. (31) Omdat de incidentie van ziekte bij de mensen en geiten in 2010 sterk is afgenomen is het plausibel dat de combinatie van hygiënemaatregelen, vaccinaties en ruiming effect hebben gehad. Het is nog onduidelijk waarom de epidemieën zich hebben voorgedaan. Het is aannemelijk dat daarbij sommige factoren belangrijk zijn geweest waaronder de lage seroprevalentie bij kleine herkauwers en daarmee de grote gevoeligheid in combinatie met de groei van de sector. Ook zal de snelle verspreiding van *C. burnetii* in en tussen de bedrijven via aerosolen en handel in dieren in belangrijke mate hebben meegespeeld aan het ontstaan van de epidemieën. Of bacterie-eigenschappen een rol van betekenis hebben gespeeld, of spelen is nog onbekend.

Dankzij de nieuwe gegevens over vaccineffectiviteit bij melkgeiten is het redelijk te verwachten dat we in 2012 een vergelijkbaar of nog lager aantal nieuwe Q-koortspatiënten zullen krijgen dan in 2011. De voorspelling moet nog steeds onder voorbehoud worden gemaakt, hoewel de droogste lente ooit (droog en warm weer vergemakkelijkt verspreiding) in 2011 geen seizoenspiek veroorzaakte.

Auteurs

Y.T.H.P. van Duynhoven,¹ P. Wever,² F. Dijkstra,¹
W. van der Hoek,¹ H.J. Roest,³ C. Wijkmans,⁴
P. Vellema,⁵ T. Oomen,¹ J.E. van Steenbergen,⁶

1. Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
2. Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch
3. Centraal Veterinair Instituut, Lelystad
4. GGD Hart voor Brabant
5. Gezondheidsdienst voor Dieren, Deventer
6. Centrum Infectieziekten, Leids Universitair Medisch Centrum

Correspondentie:

T. Oomen | ton.oomen@rivm.nl

Literatuur

1. Richardus JH. Q-Koorts in Nederland: klinische, epidemiologische en immunologische aspecten [proefschrift]. Rotterdam: Technical University Delft, 1985. p.99
2. Wijngaard CC van den, Dijkstra F, Pelt W van. In search of hidden Q-fever outbreaks: linking syndromic hospital clusters to infected goat farms. *Epidemiol Infect.* 2011 Jan;139(1):19-26. Epub 2010 May 18.
3. van der Hoek W, Dijkstra F, Wijers N, et al. (2010). Drie jaar Q-koorts in Nederland: snellere diagnose. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 154: A1845.
4. Raoult D, Marrie JT, and Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever *The Lancet*, April 2005, Pages 219-226
5. Kampschreur LM, Wegdam-Blans MC, Thijsen SF, et al. Acute Q fever related in-hospital mortality in the Netherlands. *Neth J Med.* 2010 Dec;68(12):408-13.
6. Morroy G, Peters JB, Nieuwenhof M van, et al. The health status of Q-fever patients after long-term follow-up. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:97
7. Limonard G, Nabuurs-Franssen M, Wijkmans C, et al. Serological surveillance and cardiac screening during prospective clinical follow-up of a large Q fever outbreak in the Netherlands. submitted, 2010.
8. Dijkstra F, Riphagen-Dalhuisen J, Wijers N, et al. Antibiotic therapy for acute Q fever in The Netherlands in 2007 and 2008 and its relation to hospitalization. *Epidemiol Infect* 2010 Nov 19:1-10. [Epub ahead of print].
9. Hoek W van der, Versteeg B, Meekelenkamp JC, et al. Follow-up of 686 Patients With Acute Q Fever and Detection of Chronic Infection. *Clin Infect Dis.* 2011 Jun;52(12):1431-6.
10. van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, et al. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro Surveill.* 2010;15(12):pii=19520.
11. Meekelenkamp JCE, Notermans DW, Rietveld A, et al. Seroprevalentie van *Coxiella burnetii* infecties bij zwangeren in Noord-Brabant 2007. *Infect Bull* 2009; 20:57-61.
12. Munster et al. Cost-effectiveness of a screening strategy for Q fever among pregnant women in risk areas: a clustered randomized controlled trial. *BMC Women's Health* 2010 10:32.
13. Tilburg JJ, Melchers WJ, Pettersson AM, et al. Interlaboratory evaluation of different extraction and real-time PCR methods for the detection of *Coxiella burnetii* DNA in serum. *J Clin Microbiol.* 2010 Sep 8. [Epub ahead of print].
14. Schneeberger PM, Hermans MHA, van Hannen EJ, et al. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:286-90.
15. Wegdam-Blans MCA, Nabuurs-Franssen MH, Horrevorts AM, et al. Laboratoriumdiagnostiek van acute Q-koorts. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A2388.
16. Wever PC, Arts CHP, Groot CAR, et al. Screening op chronische Q-koorts bij symptomatische patiënt met aneurysma of prothese van de aorta. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A2122.
17. Bijlmer H. Consensus bij diagnostiek acute Q-koorts; waar zijn we het over eens? *Infect Bull* 2010; 9:323-325.
18. Roest HI, Tilburg JJ, et al.v (2010). The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. *Epidemiol Infect*: 1-12.
19. Roest HI, Ruuls RC, et al. (2009). Geographical distribution of MLVA types of *Coxiella burnetii* isolates from goats in the Netherlands. *Medical Corps International Forum* 4(supplement to MCIF 4/2009): 13.
20. Reusken C, Plaats R van der, Opsteegh M, Bruin A de, Swart A. *Coxiella burnetii* (Q fever) in *Rattus norvegicus* and *Rattus rattus* at livestock farms and urban locations in the Netherlands; could *Rattus* spp. represent reservoirs for (re) introduction? *Prev Vet Med.* 2011;101(1-2):124-30. Epub 2011 Jun 2.
21. Hogerwerf L, Brom R van der, et al. Reduction of *Coxiella burnetii* Prevalence by Vaccination of Goats and Sheep, the Netherlands CDC EID Volume 17, Number 3–March 2011

22. Roest HIJ, Dinkla A, Rotterdam B van, et al. Overleving van *Coxiella burnetii* in geitenmest – Eindrapportage <http://tinyurl.com/3kw1zcv>
23. Karagiannis I, Schimmer B, Lier A van, et al. Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of The Netherlands. *Epidemiol. Infect.*, 137 (2009), pp. 1283–1294
24. Schimmer B, Schegget ter R, Wegdam M, et al. The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC Infect. Dis.*, 10 (2010), p. 69
25. Hackert V. The Goat Connection: een retrospectieve cohortstudie naar het verband tussen een geïdentificeerde veterinaire bron van Q-koorts en aansluitende humane gevallen. *Infect. Bull.* 2010, 03, 104-105
26. Koene RP, Schimmer B, Rensen, et al. A Q fever outbreak in a psychiatric care institution in the Netherlands. *Epidemiol Infect.*
27. Hunink JE, Veenstra T, Hoek W van der, Droogers P. Q fever transmission to humans and local environmental conditions. 2010, FutureWater rapport 90. FutureWater, Wageningen.
28. Canadian Diseases Weekly Report. 1977. Comment on Q fever transmitted by blood transfusion-United States. *Can. Dis. Wkly. Rep.* 3:210. (Editorial.)
29. Velden RG van der, Dusseldorp A, et al. Q-koortsruijmingen van besmette bedrijven. Evaluatieonderzoek onder geitenhouders. RIVM Rapport 609941001/2011
30. Zaaijer HL, Hogema B, Schneeberger PM, et al. Q-fever among Dutch blood donors. Abstract 3B-506-03. *Vox Sanguinis* 99. 2010.
31. Zaaijer HL. Mondelinge mededeling over screening. 2010.