

## THEMA Q-KOORTS

## Sero-epidemiologie van Q-koorts in Nederland in 2006-2007

**D**e tweede PIENTER-studie bood een mooie gelegenheid om de seroprevalentie van Q-koorts in Nederland te bestuderen, vlak voordat de eerste Q-koortsuitbraak in 2007 werd opgemerkt. Er werd een relatief lage seroprevalentie gevonden van maximaal 2,4%, die toenam met de leeftijd. Andere significante risicofactoren waren onder andere het van Turkse afkomst zijn, beroepsmatig contact hebben met dieren en het houden van landbouwhuisdieren in de laatste 5 jaren. Er was in 2006-2007 (nog) geen verhoogde prevalentie van Q-koorts in de provincie Noord-Brabant, en ook werd geen relatie gevonden met geiten-, schapen-, of runderdichtheid.

Sinds 2007 wordt Nederland geconfronteerd met uitbraken van Q-koorts met meer dan 2200 gemelde gevallen in 2009, gerelateerd aan de melkgeitenhouderij. (1) Voor 2007 was Q-koorts een weinig frequent gerapporteerde ziekte in Nederland met gemiddeld 17 meldingen per jaar. Q-koorts geeft volgens de literatuur bij ruim de helft van de geïnfecteerden geen klachten en bij nog een aanzienlijk deel slechts milde klachten waarvoor meestal geen huisarts wordt geraadpleegd. Vóór 2007 zal ook bij ernstigere gevallen niet vaak aan Q-koorts gedacht zijn en daarom geen diagnostiek zijn verricht. Het aantal meldingen in de periode 2006-2007 is dus een onderschatting van het werkelijke aantal gevallen, maar de omvang van deze onderschatting en het effect van de toegenomen aandacht is niet bekend.

### Methode

In het kader van het PIENTER 2-project (zie kader) is in 2006 en begin 2007 een databank aangelegd van serum van meer dan 5600 aselect gekozen Nederlanders van 0-79 jaar uit 40 gemeentes, primair ter evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma. Naast de afname van serum vulden de deelnemers een vragenlijst in en werden demografische gegevens verzameld, zoals leeftijd, geslacht, etniciteit en mate van urbanisatie van woongebied. (2) In deze serumbank is retrospectief het voorkomen van antistoffen tegen Q-koorts gemeten. De associatie van seropositiviteit met patiëntenkarakteristieken werd onderzocht met behulp van logistische regressieanalyse. Seroprevalentie werd gewogen voor leeftijd, geslacht, etniciteit en mate van urbanisatie van de woonplaats.

IgG antistoffen tegen fase 2-*Coxiella burnetii* werden gemeten met ELISA (Serion ELISA classic, Virion/Serion, Würzburg, Duitsland). Om de sensitiviteit te verhogen werden zwakpositieve uitslagen als positief beschouwd. Verder werd een deel van de ELISA-negatieve monsters onderzocht met immuun fluorescentie (IFA; Focus Diagnostics, Cypress,

Californië, VS) omdat deze methode te arbeidsintensief is om alle monsters mee te onderzoeken.

### Resultaten

Van 5654 personen uit de nationale PIENTER-steekproef waren ELISA-resultaten beschikbaar. IgG fase 2-antistoffen waren aantoonbaar bij 85 (1,5%), waaronder 47 zwakpositieve uitslagen. IFA werd gebruikt voor 504 ELISA-negatieve serummonsters. Zes (1,2%) hadden lage IgG fase 2-titers, tussen 1:32 to 1:128. De gewogen seroprevalentie gebaseerd op de ELISA-resultaten was 1,5% (95% betrouwbaarheidsinterval (CI): 1,2%-1,7%). Gecorrigeerd voor de IFA-resultaten was de seroprevalentie 2,4%.

De seroprevalentie (alleen ELISA) steeg met de leeftijd van 0,5% (95%CI 0,01-1,0%) voor 0-4 jarigen tot 2,3% (95%CI 1,5-3,2%) voor 60-79-jarigen en was iets hoger voor mannen dan voor vrouwen (1,6% respectievelijk 1,3%). Belangrijke risicofactoren ( $p < 0,20$ ) in de univariate analyse waren: toenemende leeftijd, mannelijk geslacht, huwelijkse staat, geboorteland, het houden van vee (afgelopen 5 jaar),

Het PIENTER 2-project is in 2006 en 2007 uitgevoerd door het RIVM in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid Wetenschap en Sport. PIENTER staat voor Peiling Immunisatie Effect Nederland ter Evaluatie van het Rijksvaccinatieprogramma. Het doel is te onderzoeken of Nederland goed beschermd is tegen infectieziekten waartegen in het Rijksvaccinatieprogramma (RVP) wordt ingeënt. De resultaten van het onderzoek kunnen bijdragen aan eventuele verbeteringen van het RVP en zullen groepen personen met minder goede bescherming tegen infectieziekten aan het licht brengen.

Tabel 1. Multivariate analyse van factoren geassocieerd met seropositiviteit voor *Coxiella burnetii*-IgG, gemeten met ELISA (n=5654).

Variabele	aOR (95%CI)	p-waarde
<b>Leeftijdsgroep</b>		
0 t/m 14 jaar	referentie	
15 t/m 39 jaar	5,4 (1,4-24)	0,013
40 t/m 59 jaar	6,0 (1,6-22,9)	0,008
60 t/m 79 jaar	6,6 (1,8-24,0)	0,004
<b>Geslacht</b>		
Mannelijk	1,4 (0,9-2,2)	0,115
Vrouwelijk	referentie	
<b>Geboorteland</b>		
Nederland	referentie	
Turkije	5,1 (2,1-12,5)	0,001
Anders	0,9 (0,4-1,9)	0,825
<b>Netto inkomen (Euro's/maand)</b>		
<850	1,6 (0,8-3,3)	0,191
>=850	referentie	
Wil niet antwoorden / antwoord ontbreekt	0,7 (0,4-1,2)	0,2
<b>Hebben van huisdieren afgelopen 5 jaar</b>		
Nee	referentie	
Ja	0,5 (0,3-0,9)	0,012
<b>Houden van landbouwhuisdieren de afgelopen 5 jaar</b>		
Nee	referentie	
Ja, alleen herkauwers	3,8 (1,1-13,1)	0,033
Ja, herkauwers en andere dieren	8,2 (3,3-20,8)	0,001
Ja, maar geen herkauwers	1,1 (0,3-4,7)	0,893
<b>Beroepsmatig diercontact</b>		
Nee	referentie	
Ja	2,0 (0,9-4,4)	0,074

aOR= adjusted Odds Ratio

beroepsmatig contact met dieren, het houden van konijnen (afgelopen 5 jaar), stofallergie, netto inkomen, contact met katten (afgelopen 12 maanden) en de frequentie van het eten van rauw vlees. Het wonen in specifieke regio's in Nederland was geen risicofactor.

In het multipele logistische regressiemodel was seropositiviteit geassocieerd met het in de afgelopen 5 jaar houden van herkauwers, met of zonder andere landbouwhuisdieren (adjusted odds ratio (aOR) 8,2 respectievelijk 3,8), geboren zijn in Turkije (aOR 5,1) en toenemende leeftijd (aOR 5,4 voor 15-39 jarigen; 6,0 voor 40-59 jarigen en 6,6 voor de oudste leeftijdsgroep van 60-79 jarigen, vergeleken met de referentie leeftijdsgroep van 0-14 jarigen). Het houden van huisdieren leek beschermend (aOR 0,5). (Tabel 1)

## Discussie

Het onderzoek laat zien dat de seroprevalentie van Q-koorts in Nederland relatief laag was in 2007 en maakt aannemelijk dat er geen onopgemerkte grootschalige uitbraken plaatsvonden voor die tijd, in ieder geval niet in de

40 PIENTER-gemeentes, hoewel er indirecte aanwijzingen zijn voor beperkte lokale clusters in de periode 2005-2007. (3) De seroprevalentie van 2,4% moet beschouwd worden als een maximumschatting, omdat een correctie werd toegepast voor het verschil in sensitiviteit tussen ELISA en IFA. Tevens werden zwakpositieve uitslagen als positief meegeteld. De seroprevalentie is van de zelfde orde van grootte als de 4% die met IFA bij een onderzoek onder zwangeren in diverse regio's in Nederland werd gevonden. (4) Ook in andere landen, zoals de Verenigde Staten, werd een vergelijkbare seroprevalentie (3,1%) gevonden. (5) De seroprevalentie is beduidend lager dan de 24% die in september 2007 gevonden werd in Herpen, het epicentrum van de uitbraak in dat jaar. (6) Omdat geiten worden gezien als de grootste bron van de huidige uitbraak en Q-koorts ook bij schapen en runderen voorkomt, is de relatie met het houden van landbouwhuisdieren, waaronder herkauwers niet verrassend. Voor het schijnbaar beschermende effect van het houden van huisdieren is niet gemakkelijk een logische verklaring te geven. De associatie met geboren zijn in Turkije zou samen kunnen hangen met een mogelijk hogere

seroprevalentie in dat land. De toenemende seroprevalentie met oplopende leeftijd kan duiden op een cumulatief effect van blootstelling, naast een eventueel wat hogere prevalentie in het verleden.

Onderzoek onder bloeddonoren in Nederland in de jaren 1980 liet een veel hogere seroprevalentie zien. Het is echter niet duidelijk of vooral methodologische verschillen of een onopgemerkte, zeer hoge incidentie in de periode tevoren daaraan ten grondslag liggen. (7) Ofschoon het dorp Herpen in Noord-Brabant, het epicentrum van de uitbraak in 2007, niet in de steekproef was meegenomen, werd in nabij

gelegen gemeenten Den Bosch en Heumen, geen hogere seroprevalentie gevonden dan elders in Nederland. Een uitgebreidere rapportage is aangeboden voor publicatie in een Engelstalig wetenschappelijk tijdschrift. (8)

**D.W. Notermans**, medisch microbioloog, (1) **B. Schimmer**, (1) **M.G. Harms**, (1) **J.H.J. Reimerink**, (1) **J. Bakker**, (1) **P.M. Schneeberger**, (2) **L. Mollema**, (1) **P.F.M. Teunis**, (1) **W. van Pelt** (1) en **Y.T.H.P. van Duynhoven**. (1)

(1) Centrum Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven.

(2) Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch

E-mail: Daan.Notermans@rivm.nl

### Literatuur

1. van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, Schneeberger PM, Vellema P, Wijkmans C et al. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro Surveill* 2010; 15(12):pii: 19520.
2. van der Klis FR, Mollema L, Berbers GA, de Melker HE, Coutinho RA. Second national serum bank for population-based seroprevalence studies in the Netherlands. *Neth J Med* 2009; 67(7):301-308.
3. van den Wijngaard CC, Dijkstra F, van Pelt W, van Asten L, Kretzschmar M, Schimmer B et al. In search of hidden Q-fever outbreaks: linking syndromic hospital clusters to infected goat farms. *Epidemiol Infect* 2010; Published online by Cambridge University Press 18 May 2010 doi:10.1017/S0950268810001032.
4. Meekelenkamp JCE, Notermans DW, Rietveld A, Marcelis JH, Schimmer B, Reimerink JHJ et al. Seroprevalentie van *Coxiella burnetii* infecties bij zwangeren in Noord-Brabant 2007. *Infect Bull* 2009; 20:57-61.
5. Anderson AD, Kruszon-Moran D, Loftis AD, McQuillan G, Nicholson WL, Priestley RA et al. Seroprevalence of Q fever in the United States, 2003-2004. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81(4):691-694.
6. Karagiannis I, Schimmer B, van Lier A, Timen A, Schneeberger P, van Rotterdam B et al. Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2009; 137(9):1283-1294.
7. Richardus JH, Donkers A, Dumas AM, Schaap GJ, Akkermans JP, Huisman J et al. Q fever in the Netherlands: a sero-epidemiological survey among human population groups from 1968 to 1983. *Epidemiol Infect* 1987; 98(2):211-219.
8. Schimmer B, Notermans DW, Harms MG, Reimerink JHJ, Bakker J, Schneeberger PM et al. Low seroprevalence of Q fever in the Netherlands preceding a series of large outbreaks. Submitted for publication 2010.