

THEMA Q-KOORTS

Consensus bij diagnostiek acute Q-koorts; waar zijn we het over eens?

De microbiologische laboratoria in het Zuid-Nederland werden tijdens de Q-koortsepidemieën van 2007, 2008 en 2009 overspoeld met diagnostiekaanvragen voor acute Q-koorts. Testprotocollen werden ontwikkeld en diagnostiek werd operationeel gemaakt. Bijna 3000 gevallen van acute Q-koorts werden in de omgeving van intensieve geitenbedrijven gediagnosticeerd. De 7 laboratoria die deze stroom van diagnostiek verwerkten hanteerden verschillende testen, andere afkapwaarden en een ander diagnostisch algoritme voor screening. Passend bij de aandoening volgde op de acute fase in de epidemie een fase van reflectie, de chronische fase waarin de vraag kon worden gesteld of de weg van de diagnostiek wel altijd naar Rome leidde. De tijd was rijp voor wetenschappelijk polderen.

Consensus over algoritme bij de diagnostiek van acute Q-koorts

Op 7 april 2010 vond het eerste *Consensus beraad diagnostiek acute Q-koorts* plaats waarbij de expertise werd gebruikt van die laboratoria die de grootste aantallen patiënten met acute Q-koorts hadden gediagnosticeerd (zie kader). Daarnaast waren Sanquin en het RIVM belanghebbenden als respectievelijk de bewaker van transmissie via bloedtransfusie en als nationaal laboratorium.

Het consensusberaad diagnostiek acute Q-koorts stelde dat de diagnostiek van Q-koorts vooralsnog op DNA-detectie en de bepaling van antistoffen is gebaseerd. Bij de PCR wordt het multi-copy IS1111a-gen, specifiek voor *Coxiella burnetii*, gebruikt als target waarbij verschillende combinaties van primers en probes geschikt zijn voor het aantonen van *Coxiella burnetii* DNA in serum. Na een eerdere, gezamenlijke validatie maken de laboratoria nu gebruik van hetzelfde protocol. (1,2) DNA of bacteriemie is gemiddeld 2 tot 3 weken aantoonbaar vanaf het begin van de symptomen. (1-3) De bruikbaarheid van de PCR op andere lichaamsmaterialen wordt nader onderzocht en is dan vooral van belang voor het aantonen van chronische Q-koorts.

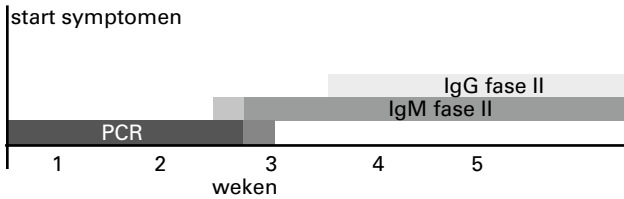
Het Consensus beraad diagnostiek van acute Q-koorts bestond uit microbiologen van het Jeroen Bosch Ziekenhuis in Den Bosch, de PAMM in Veldhoven, het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis (CWZ) in Nijmegen, het UMC Nijmegen, het St. Elisabeth Ziekenhuis in Tilburg, het Maastricht UMC, het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein, Sanquin in Amsterdam en het RIVM/Cib/LIS.

De groep kwam tot de consensus dat de PCR een plaats heeft in de acute diagnostiek in de eerste 3 weken na het begin van de symptomen. Bij een positieve PCR is de diagnose met zekerheid gesteld. Bij een meer vertraagd beloop of een onduidelijke ziekteduur hoeft de PCR niet noodzakelijkerwijze als eerste stap in het algoritme te worden uitgevoerd. Het is een keuze van het laboratorium om een algoritme te beginnen met PCR dan wel serologie.

Bij de serologische diagnostiek kunnen antistoffen tegen Q-koorts worden gedetecteerd met behulp van Immunofluorescentie (IF), Complement Bindingsreactie (CBR) en ELISA.

De gevoeligheid van deze testen ten opzichte van elkaar was nog niet vastgesteld en het was bekend dat er een behoorlijke intra- en interobservervariatie binnen de CBR en de IFA bestond, dat wil zeggen de reproduceerbaarheid was niet ideaal. Afgesproken werd dat de verschillende in de laboratoria toegepaste tests met elkaar vergeleken zouden worden in gevoeligheid en specificiteit. Met de resultaten daarvan zullen de stroomschema's ten opzichte van elkaar kunnen worden gevalideerd.

Complicerende factor hierbij is overigens dat er bij *C. burnetii* 2 antigene fasen zijn, die bepaald worden door de variatie van het lipopolysaccharide. Bij infectie van de gastheer treedt een verandering op van fase 1 antigeen naar fase 2 antigeen. De serologische diagnostiek is hierop gebaseerd: bij een acute of recente infectie staan de anti-fase 2-antistoffen op de voorgrond, terwijl bij een chronische infectie de anti-fase 1-antistoffen op de voorgrond treden (4). Voor beide fasen zijn zowel IgM- als IgG-antistoffen meetbaar. IgM is



Figuur 1: De te verwachten positieve testuitslagen gerekend vanaf de start van de symptomen.

na een serologische windowfase, circa 2-3 weken na het begin van de symptomen, als eerste aantoonbaar, rondom het moment dat de PCR negatief wordt (figuur 1).

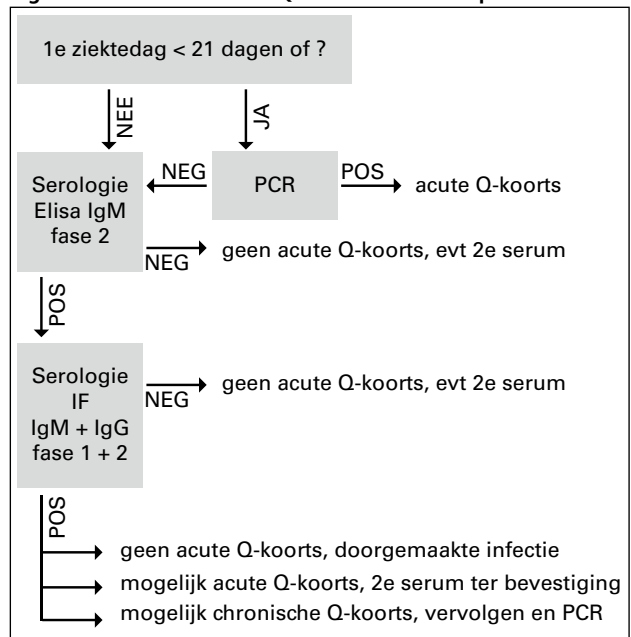
In de regio's waar na 3 opeenvolgende epidemieën serologisch veel hoge antistoftiters worden gevonden, kan een diagnose op basis van een enkelvoudig serum met een positieve IgM (ELISA en/of IF) niet langer meer als 'bevestigd' beschouwd worden. De mate van waarschijnlijkheid van de diagnose hangt uiteraard samen met de klinische presentatie. Er was overeenstemming over het principe dat een bevestigde diagnose gebaseerd moet zijn op een meervoudige serologie, waarbij een seroconversie of een significante titerstijging moet worden waargenomen van IgG-fase 2-antistoffen met CBR of IF. Bij een enkelvoudig hoge antistoftiter zal om een tweede serum worden gevraagd in de hoop een viervoudige titerstijging te zien, maar wordt de diagnose na het eerste serum vooralsnog als 'mogelijk acute Q-koorts' afgegeven.

Overigens zal deze op grond van laboratoriumtechnische gronden ingeperkte diagnose 'mogelijk acute Q-koorts' in het behandelingstraject vaak wel als 'te behandelen acute Q-koorts' worden aangemerkt. Ook ten behoeve van het in kaart brengen van de epidemiologie en de bestrijding werden de laboratoria door het RIVM verzocht zowel de bevinding 'mogelijk acute Q-koorts' als 'bevestigde acute Q-koorts' te melden.

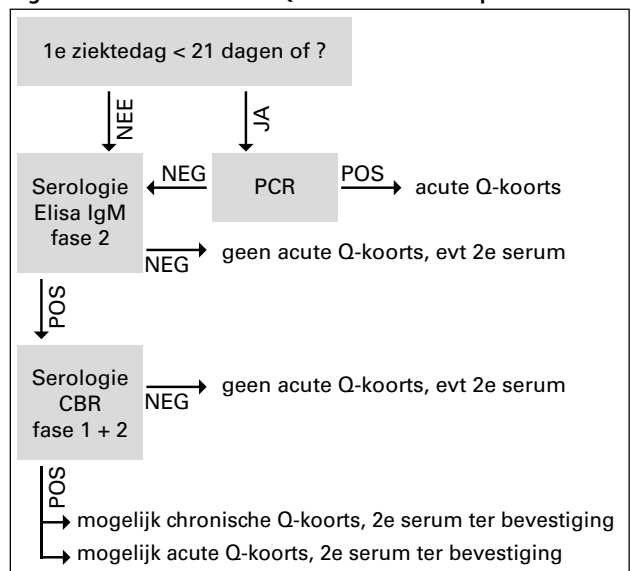
Er lijken vooralsnog meerdere wegen te zijn die in de serologische diagnostiek naar Rome leiden. Er zijn meerdere algoritmes voor de diagnose '(mogelijk) acute Q-koorts' goed bevonden, waarin PCR, IgM fase II (Elisa) en CBR of IF vervlochten kunnen zijn, zolang het bovengenoemde principe bij de diagnostiek gevolgd wordt. Voorbeelden daarvan zijn te zien in figuur 2.

Het is bekend dat een infectie tijdens de zwangerschap een verhoogd risico met zich meebrengt op complicaties zoals intra-uteriene groeivertraging of intra-uteriene vruchtdood. Het diagnostisch algoritme kan echter voor een zwangere vrouw hetzelfde zijn als voor een niet-zwangere vrouw. Datzelfde geldt voor de patiënten die bekend zijn

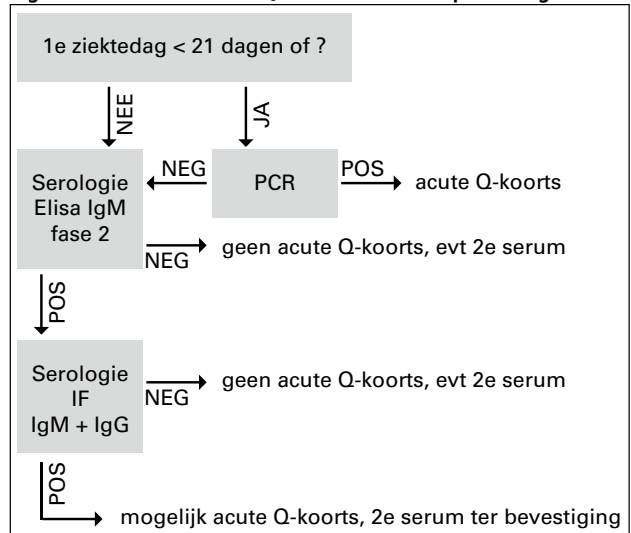
Figuur 2a. Stroomschema Q-koorts met behulp van IF



Figuur 2b. Stroomschema Q-koorts met behulp van CBR



Figuur 2c. Stroomschema Q-koorts met behulp van IF IgM + CBR



met risicofactoren die een negatieve invloed hebben op het beloop van de ziekte dan wel een hogere kans geven op een chronisch beloop. Wel dient opgemerkt te worden dat bij een zwangere vrouw vaker een foutpositieve IgM-reactie wordt waargenomen dan bij een niet-zwangere vrouw.

Er zijn nog veel vragen te beantwoorden. In de stroomschema's is te zien dat de laboratoriumdiagnostiek voor chronische Q-koorts niet uniform is. Het consensusberaad is

dan ook verder gegaan met het opstellen van een algoritme voor de diagnostiek voor chronische Q-koorts. Daarnaast werd haar gevraagd een richtlijn op te stellen voor het al of niet mogen gebruiken van donorweefsel van donoren uit Q-koorts endemische gebieden.

H. Bijlmer, adviseur Infectieziekten, RIVM-Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven.
E-mail:henk.bijlmer@rivm.nl

Literatuur

1. Tilburg JJHC, van Hannen EJ, Hermans M, Horrevorts AM, Melchers WJG, Nabuurs-Franssen MH, Petterson AM, Rossen JWA, de Vries MC, Klaassen CHW. Comparison of DNA extraction and real-time PCR methods for the detection of *Coxiella burnetii*. P1814, European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2010, Vienna.
2. Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, Schellekens JJ, Leenders AC, Wever PC. Real-time PCR on serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q-fever. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:286-90.
3. Fournier PE, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q-fever. *JCM* 2003;41:5094-5098.
4. Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, Horrevorts AM, Besselink R, Schneeberger PM, Groot CAR. Als de vraag Q-koorts is: diagnostiek en behandeling van Q-koorts. *Nederlands Tijdschrift voor Medische Microbiologie* 2008;16:20-26.