

Screening kan helpen bij vroegtijdige opsporing

## Q-koorts in relatie tot hart- en vaatpatiënten

Dit artikel bespreekt de risico's die hart- en vaatpatiënten lopen om chronische Q-koorts te ontwikkelen na het optreden van de grote Q-koorts epidemie in Nederland tussen 2007 en 2010.

Marit de Lange en Wim van der Hoek, Centrum voor Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven; Peter Schneeberger, Afdeling Medische Microbiologie en Infectiecontrole, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch

E-mail: [marit.de.lange@rivm.nl](mailto:marit.de.lange@rivm.nl)

De ziekte Q-koorts wordt veroorzaakt door de *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*) bacterie en komt wereldwijd voor. Geiten, schapen en runderen zijn meestal de bron van humane infecties. Mensen worden voornamelijk geïnfecteerd door het inademen van besmette stofdeeltjes die uit geboorteproducten van lammerende dieren zijn vrijgekomen.<sup>1-3</sup> Er bestaat onderscheid tussen acute en chronische Q-koorts. In Nederland is acute Q-koorts een meldingsplichtige ziekte, zodat infectiebronnen kunnen worden opgespoord en bestrijdingsmaatregelen genomen kunnen worden.<sup>4</sup> In de jaren 2007 tot en met 2010 werden in Nederland door de GGD'en meer dan 4.000 mensen met acute Q-koorts gemeld bij het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) met een piek in het jaar 2009 (figuur 1).<sup>5</sup> Dit is de grootste

uitbraak die ooit in de wereld is gerapporteerd.

### Symptomen

Lang niet alle mensen die geïnfecteerd zijn met de Q-koorts bacterie ontwikkelen symptomen. Symptomen van acute Q-koorts kunnen koorts,

infectie met de Q-koorts bacterie hebben doorgemaakt in Nederland tijdens de epidemie van 2007-2010.<sup>7</sup> Een persoon die zich met klachten presenteert bij een arts en bij wie de diagnose acute Q-koorts gesteld wordt, krijgt een twee weken durende behandeling met het antibioticum doxycycline.<sup>8</sup>

### Chronische Q-koorts kan meestal binnen een jaar na

de acute infectie in het bloed worden vastgesteld

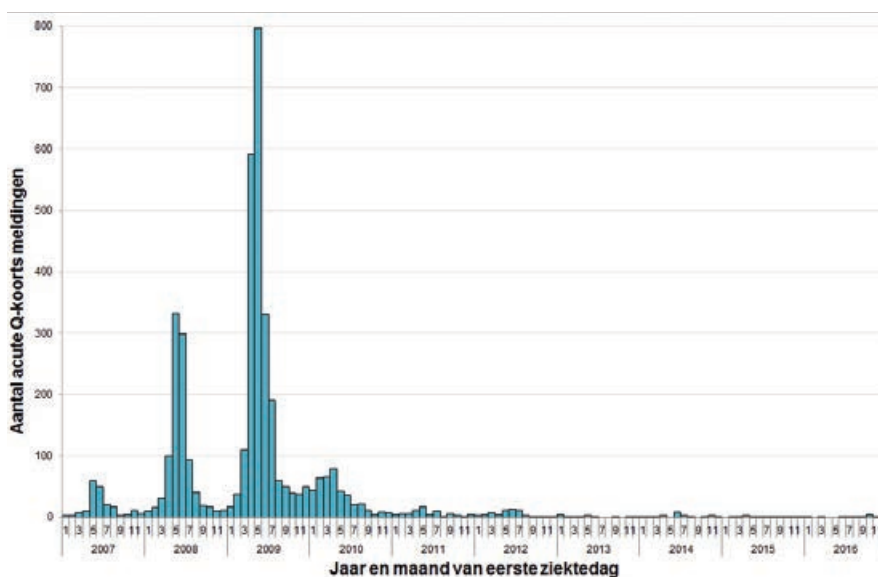
griepachtige klachten, longontsteking of hepatitis zijn.<sup>6</sup> Daarnaast zullen niet alle mensen met klachten een arts bezoeken. Op basis van een screening onder bloeddonoren is geschat dat ongeveer 50.000 mensen een acute

### Abortusstormen

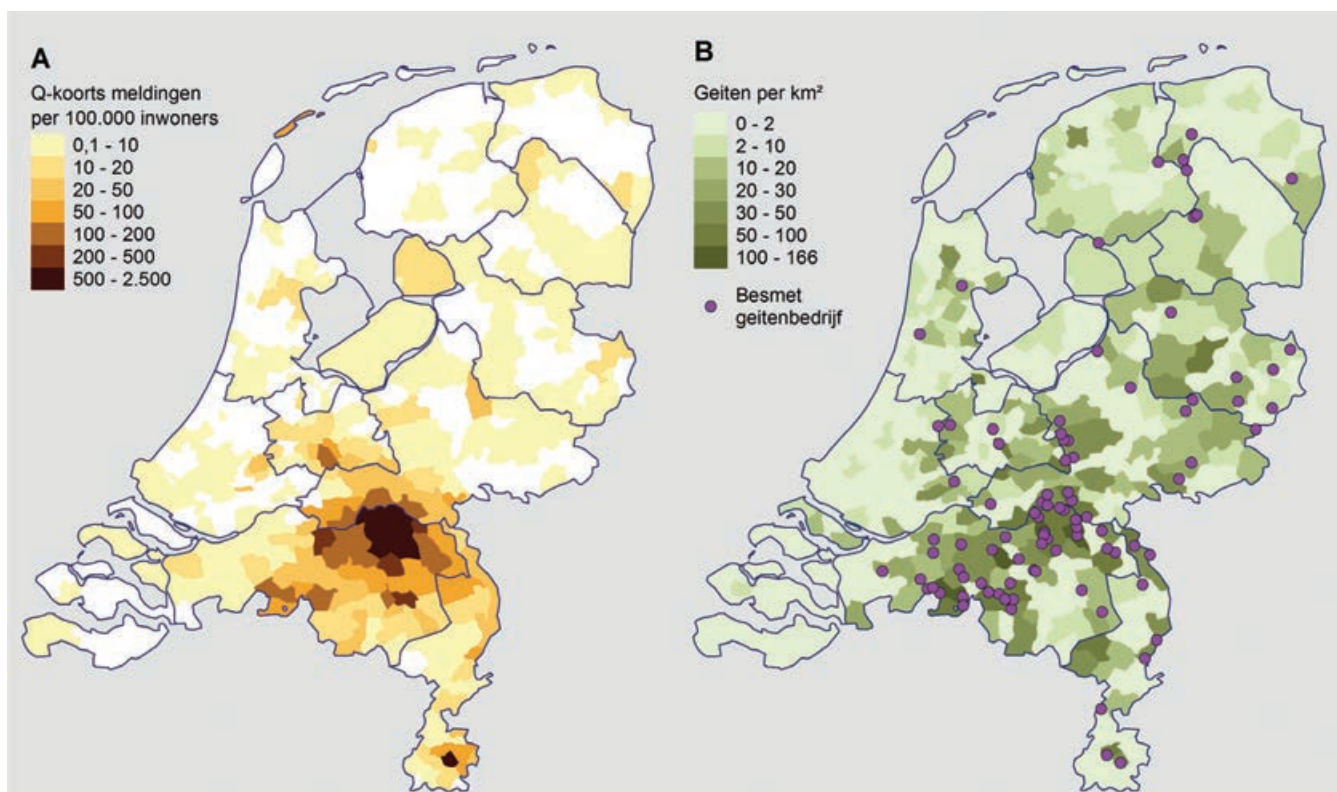
De primaire bron van de uitbraak in Nederland waren abortusstormen op bedrijven van melkgeiten.<sup>9-11</sup> Bij deze abortusstormen werden enorme hoeveelheden *C. burnetii* bacteriën uitgescheiden in het milieu via de zwangerschapsproducten van geïnfecteerde dieren.<sup>10</sup> Geiten lammeren in het voorjaar en daarom deden zich ook in dit jaargetijde de meeste ziektegevallen voor (figuur 1). De meeste mensen met acute Q-koorts werden gerapporteerd in de provincies Noord-Brabant, Gelderland en Limburg, waar zich ook de meeste geitenbedrijven bevinden (figuur 2). Na 2010 is in Nederland het aantal acute Q-koorts meldingen drastisch gedaald door het ruimen van zwangere geiten op besmette bedrijven en het vaccineren van de geiten.<sup>5</sup>

### Chronische Q-koorts

Ongeveer 1-5% van de acute Q-koorts patiënten ontwikkelt een chronische infectie.<sup>1</sup> Voordat er zich serieuze complicaties van de chronische Q-koorts voordoen, hebben de meeste patiënten geen



Figuur 1. Aantal gemelde acute Q-koorts patiënten met een bekende eerste ziektedag van 1 januari 2007 tot en met 2016.

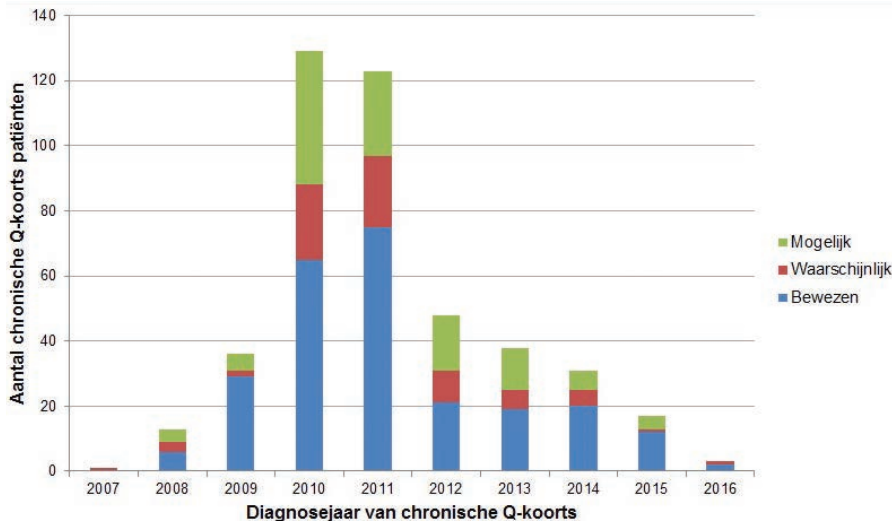


Figuur 2. A. Aantal gemelde acute Q-koorts patiënten per 100.000 inwoners per gemeente.  
B. Aantal geitenbedrijven per km<sup>2</sup> per gemeente.

Mogelijke chronische Q-koorts	Waarschijnlijke chronische Q-koorts	Bewezen chronische Q-koorts
IFA IgG fase I titer $\geq$ 1:1024 tegen <i>C. burnetii</i> bacterie, zonder dat het voldoet aan de criteria van waarschijnlijke of bewezen chronische Q-koorts	IFA IgG fase I titer $\geq$ 1:1024 tegen <i>C. burnetii</i> bacterie EN één of meerdere of de volgende criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Verslechtering van) hartkleplijden dat niet voldoet aan de major criteria van de gewijzigde Duke criteria <sup>21</sup></li> <li>• Bekend aneurysma en/of vaat- of hartkleprothese zonder signalen van infectie met TEE, PET-CT, CT, MRI of echo</li> <li>• Verdinking op chronische Q-koorts, elders gelokaliseerd, zoals hepatitis of osteomyelitis</li> <li>• Zwangerschap</li> <li>• Klinische symptomen en signalen van chronische ziekte zoals koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten, hepatosplenomegalie</li> <li>• Bewezen granulomateuze ontsteking van weefsel middels pathologisch onderzoek</li> <li>• Ernstige immuunstoornissen</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Positieve <i>C. burnetii</i> PCR in bloed of weefsel in afwezigheid van een acute Q-koorts infectie OF</li> <li>2. IFA IgG fase I titer <math>\geq</math> 1:1024 tegen <i>C. burnetii</i> bacterie EN <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewijs voor endocarditis volgens de gewijzigde Duke criteria <sup>21</sup> OF</li> <li>• Bewijs voor infectie van de vaatwand of vaatprothese met PET-CT, CT, MRI of echo</li> </ul> </li> </ol>

Tabel 1. Nederlands consensus richtlijn chronische Q-koorts diagnostiek.<sup>20</sup>

IFA: Immunofluorescentie assay – een testmethode om de aanwezigheid van antistoffen tegen de Q-koorts bacterie in het bloed aan te tonen.



Figuur 3. Epidemische curve per categorie chronische Q-koorts op basis van jaar van diagnose. Data waren beschikbaar tot en met mei 2016 (n=439).

symptomen of rapporteren ze alleen niet specifieke symptomen, zoals koorts, nachtzweet en gewichtsverlies.<sup>12-14</sup> Chronische Q-koorts kan meestal binnen een jaar na de acute infectie in het bloed (serologisch) worden vastgesteld. Maar bij een deel van de patiënten wordt de chronische infectie pas jaren na de acute infectie gediagnosticeerd.<sup>13,15</sup> Chronische Q-koorts moet niet verward worden met het Q-koorts vermoeidheidssyndroom (QVS); patiënten met QVS hebben last van ernstige en langdurige vermoeidheid, maar hebben geen actieve infectie meer.<sup>16</sup>

### Risicogroep

In de algemene bevolking van Herpen, waar Q-koorts voor het eerst in 2007 is aangetoond, was 1% van de patiënten die een Q-koorts infectie in het verleden had doorgemaakt chronisch geïnfecteerd.<sup>17</sup> Dit percentage ligt hoger voor patiënten die behoren tot een risicogroep voor een chronische infectie, namelijk 31% in patiënten met een aneurysma of een vaatprothese en 8% voor patiënten met een hartklepvervanging.<sup>18,19</sup> Recent is dit risico ook onderzocht voor patiënten met een niet operatief behandelde hartklepaandoening. De resultaten zullen begin 2018 beschikbaar komen. Daarnaast hebben ook zwangere vrouwen en patiënten die immuun gecompromitteerd zijn een hoger risico voor

het ontwikkelen van chronische Q-koorts.<sup>6</sup>

### Classificatie

In Nederland wordt onderscheid gemaakt tussen mogelijke, waarschijnlijke en bewezen chronische Q-koorts. Deze classificatie rangschikt de kans op het hebben van een chronische infectie op basis van laboratoriumdiagnostiek, klinische parameters, beeldvormende onderzoeken en pathologie. Patiënten die alleen antistoffen hebben tegen de chronische vorm van de *C. burnetii* bacterie worden benoemd als ‘mogelijke’ chronische Q-koorts

### Nationale chronische Q-koorts database

Chronische Q-koorts is niet meldingsplichtig, maar informatie is wel beschikbaar vanuit de nationale database chronische Q-koorts die wordt onderhouden door het UMC Utrecht in samenwerking met het Radboud-umc en het Jeroen Bosch Ziekenhuis.<sup>22</sup> Zij verzamelen regelmatig informatie van alle Nederlandse ziekenhuizen die patiënten met chronische Q-koorts behandelen. In mei 2016 bevatte de database 439 chronische Q-koorts patiënten, van wie er 249 een bewezen, 74 een waarschijnlijke en 116 een mogelijke infectie hadden. De meeste chronische Q-koorts patiënten zijn gediagnosticeerd in 2010 en 2011, maar ook in 2016 zijn er nog enkele patiënten gediagnosticeerd (figuur 3). Patiënten met chronische Q-koorts komen voornamelijk uit de gebieden waar ook veel acute Q-koorts voorkwam, maar er zijn vanuit het hele land meldingen gerapporteerd.

### Verschijningsvormen

Er bestaan verschillende vormen van chronische Q-koorts. In Nederland is een vasculaire infectie aan de grote vaten de meest gerapporteerde verschijningsvorm, gevolgd door endocarditis.<sup>22</sup> Daarnaast zijn ook pericarditis, placentitis, osteomyelitis en hepatitis beschreven als verschijningsvorm, maar deze komen veel minder voor.<sup>6</sup> In Frankrijk, waar ook veel onderzoek naar

### Onbehandelde chronische Q-koorts leidt tot een verhoogde ziektelast en verhoogde kans op sterfte


(tabel 1). Wanneer patiënten ook een risicofactor bezitten om chronische Q-koorts te ontwikkelen, zoals een aneurysma of een hartklepaandoening, worden ze ingedeeld in de groep ‘waarschijnlijke’ chronische Q-koorts. Wordt de bacterie ook werkelijk aangetoond in patiëntmateriaal of blijkt met extra onderzoeken een hartklep of een bloedvat te zijn geïnfecteerd, dan luidt de diagnose ‘bewezen’ chronische Q-koorts.<sup>20</sup>

Q-koorts wordt verricht, vinden ze echter meer endocarditis dan vasculaire infecties.<sup>6</sup> Een vroege diagnose van chronische Q-koorts heeft grote klinische implicaties, omdat onbehandelde chronische Q-koorts leidt tot een verhoogde ziektelast en verhoogde kans op sterfte.<sup>1,14</sup> Langdurige behandeling met antibiotica van minimaal 18 maanden, bestaande uit de combinatie van doxycycline en hydroxychloroquine, en cardiovasculaire chirurgische

ingrepen kunnen de prognose verbeteren.<sup>12,14,23</sup> Een landelijke richtlijn voor de behandeling van chronische Q-koorts patiënten bestaat niet; er wordt per patiënt beslist wat de beste behandeling is.<sup>8</sup>

### Screening

Uit de nationale chronische Q-koorts database blijkt verder dat twee derde van alle chronische Q-koorts patiënten zich geen acute Q-koorts episode kan herinneren. Een mogelijke verklaring is dat ook patiënten met een asymptomatische acute Q-koorts infectie in een later stadium een chronische infectie kunnen ontwikkelen. Deze latente chronische infecties zouden opgespoord kunnen worden door patiënten die bekend zijn met een aneurysma, een vaatprothese of een hartklepaandoening te screenen met een serologische test. Deze patiënten hebben een grotere kans om chronische Q-koorts te ontwikkelen in vergelijking met de algemene bevolking.

Omdat tot op heden alleen lokale screeningsonderzoeken hebben plaatsgevonden, is het mogelijk dat nog niet alle chronische patiënten zijn gediagnosticeerd. Op dit moment wordt door het RIVM een onderzoek uitgevoerd om de kosteneffectiviteit van een dergelijk bevolkingsonderzoek te berekenen. Dit kan helpen bij de beslissing of screening gaat plaatsvinden en in welke vorm. De resultaten hiervan worden later in 2017 verwacht. 

### Literatuur

- Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(4):518-53.
- Gonder JC, Kishimoto RA, Castello MD, Pedersen CE, Jr., Larson EW. Cynomolgus monkey model for experimental Q fever infection. *J Infect Dis.* 1979;139(2):191-6.
- Marrie TJ, Langille D, Papukna V, Yates L. Truckin' pneumonia--an outbreak of Q fever in a truck repair plant probably due to aerosols from clothing contaminated by contact with newborn kittens. *Epidemiol Infect.* 1989;102(1):119-27.
- RIVM. Welke infectieziekten zijn meldingsplichtig? 2017 [cited 2017 19-7-2017]. Beschikbaar op: [http://www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Meldingsplicht\\_infectieziekten/Welke\\_infectieziekten\\_zijn\\_meldingsplichtig](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Meldingsplicht_infectieziekten/Welke_infectieziekten_zijn_meldingsplichtig).
- van der Hoek W, Morroy G, Renders NHM, Wever PC, Hermans MHA, Leenders ACAP, et al. Epidemic Q fever in humans in the Netherlands. *Adv Exp Med Biol.* 2012;984:329-64.
- Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(2):109-23.
- van der Hoek W, Hogema BM, Dijkstra F, Rietveld A, Wijkmans CJ, Schneeberger PM, et al. Relation between Q fever notifications and *Coxiella burnetii* infections during the 2009 outbreak in The Netherlands. *Euro Surveill.* 2012;17(3):pii=20058.
- RIVM. LCI-richtlijn Q-koorts. 2014. Beschikbaar op: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/q-koorts>
- 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):1283-94.
- Schimmer B, Dijkstra F, Vellema P, Schneeberger PM, Hackert V, ter Schegget R, et al. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009. *Euro Surveill.* 2009;14(19):pii=19210.
- Schimmer B, Ter Schegget R, Wegdam M, Züchner L, de Bruin A, Schneeberger PM, 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.* 2010;10:69.
- Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H, Fenollar F, Lepidi H, Foucault C, et al. *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(9):635-40.
- Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(10):1337-40.
- Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(8):527-35.
- Wielders CCH, van Loenhout JAF, Morroy G, Rietveld A, Notermans DW, Wever PC, et al. Long-Term Serological Follow-Up of Acute Q-Fever Patients after a Large Epidemic. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131848.
- RIVM. Multidisciplinaire LCI-richtlijn Q-koorts- vermoeidheidssyndroom (QVS). 2012. Beschikbaar op: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/q-koortsvermoeidheidssyndroom>
- Morroy G, van der Hoek W, Albers J, Coutinho RA, Bleeker-Rovers CP, Schneeberger PM. Population Screening for Chronic Q-Fever Seven Years after a Major Outbreak. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131777.
- Hagenaars JCJP, Wever PC, van Petersen AS, Lestrade PJ, de Jager-Leclercq MGL, Hermans MHA, et al. Estimated prevalence of chronic Q fever among *Coxiella burnetii* seropositive patients with an abdominal aortic/iliac aneurysm or aorto-iliac reconstruction after a large Dutch Q fever outbreak. *J Infect.* 2014;69(2):154-60.
- Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Hoepelman AIM, Lestrade PJ, Renders NHM, Elsman P, et al. Prevalence of chronic Q fever in patients with a history of cardiac valve surgery in an area where *Coxiella burnetii* is epidemic. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(8):1165-9.
- Wegdam-Blans MCA, Kampschreur LM, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, Sprong T, van Kasteren MEE, et al. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *J Infect.* 2012;64(3):247-59.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30(4):633-8.
- Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RHH, Wegdam-Blans MCA, Bleeker-Rovers CP, de Jager-Leclercq MGL, et al. Chronic Q fever in the Netherlands 5 years after the start of the Q fever epidemic: results from the Dutch chronic Q fever database. *J Clin Microbiol.* 2014;52(5):1637-43.
- Wegdam-Blans MCA, Vainas T, van Sambeek MR, Cuypers PW, Tjhi HTJ, van Straten AHM, et al. Vascular complications of Q-fever infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(3):384-92.