

Diagnostic challenges during the Dutch Q fever outbreak

Citation for published version (APA):

Wegdam-Blans, M. C. A. (2014). Diagnostic challenges during the Dutch Q fever outbreak. Maastricht: Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2014

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Samenvatting

Tussen 2007 en 2009 vond in Nederland 's werelds grootste Q-koorts uitbraak plaats, met meer dan 4000 gemelde gevallen van acute Q-koorts. De zwaarst getroffen gebieden waren de provincies Noord-Brabant, Gelderland en Limburg. Melkgeit bedrijven werden geïdentificeerd als de belangrijkste bron van de *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*) bacterie, de verwekker van Q-koorts. Grote hoeveelheden van de bacterie kwamen vrij via geboorteproducten, zoals geaborteerde lammeren, placenta en vruchtwater. Er was een duidelijke jaarlijkse seizoenspiek; de meeste patiënten met acute Q-koorts werden gevonden tijdens het lammer seizoen in het voorjaar. Uiteindelijk werden maatregelen getroffen, zoals het ruimen van Q-koorts positieve geitenbedrijven en het vaccineren van nieuwe geiten. Hiermee werd de epidemie beëindigd eind 2009. Zowel de omvang als de duur van de Nederlandse uitbraak was van een ongekende schaal: drie jaar achtereen, werd een bevolking van drie provincies met ca 5,5 miljoen inwoners blootgesteld aan grote hoeveelheden *C. burnetii*.

Het aantonen van Q-koorts in het laboratorium gebeurt middels het aantonen van antistoffen in het bloed (serologische testen) en/of DNA van de *C. burnetii* bacterie in bloed of in weefsel met een PCR test. Met de toename van het aantal aanvragen en het aanhoudende karakter van de epidemie was er behoefte aan afstemming in de diagnostiek. Om die reden werd de Q-koorts consensus groep opgericht. Een initiatief van het Nederlandse Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de Nederland Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM). Deze groep werd geformeerd door artsen-microbioloog en klinisch specialisten, betrokken bij de diagnostiek en behandeling van Q-koorts. De consensus groep, in eerste instantie gericht voor acute Q-koorts, werd opgericht in 2010.

De in dit proefschrift beschreven studies zijn opgezet om verschillende laboratoriumtechnieken voor acute en chronische Q-koorts te vergelijken en om de toepasbaarheid van de verschillende testen in de dagelijkse praktijk te bepalen. Daarnaast beschrijft en categoriseert dit proefschrift klinische aspecten van chronische Q-koorts. Een aantal studies uit dit proefschrift kwamen voort uit de besprekingen van de Q-koorts consensusgroep (**hoofdstuk 2, 3 en 4**).

Diagnose van acute Q-koorts

Voor de diagnostiek van acute Q-koorts zijn de antistoffen IgM-fase II en IgG-fase II van belang, waarbij IgM-fase II eerder kan worden gedetecteerd

in het bloed dan IgG-fase II. De hoeveelheid antistoffen worden uitgedrukt in een titerhoogte. Acute Q-koorts kan worden vermoed als IgM-fase II antistoffen aanwezig zijn. Acute Q-koorts is bewezen als een significantie stijging is waar te nemen in de IgG-phase II titerhoogte of als DNA aantoonbaar is, middels een PCR-test in het bloed op tijdstip van de eerste klinische presentatie (tijdstip 0). Voor de diagnostiek van Q-koorts zijn verschillende antistof-testmethoden beschikbaar in Nederland: indirecte Fluorescent Antibody Test (IFAT), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) en complement fixatie test (CFT). De interpretatie van deze antistof-testen was niet altijd eenduidig, daardoor ontbrak, zeker in het begin van de uitbraak, uniformiteit in de diagnostiek. Daarom voerden we een studie uit, beschreven in hoofdstuk 2, waarin we de drie testen vergeleken in een groep van 126 patiënten. Zowel in het bloedmonster in de acute fase (tijdstip 0), als 3 maandelijkse vervolgonsters van de patiënten werden getest. Op basis van IgG-fase II antistofbepaling in gepaarde bloedmonsters waren alle drie de testen vergelijkbaar in het vaststellen van acute Q-koorts. IgM-fase II was reeds aantoonbaar in een deel van de bloedmonsters in de acute fase. Echter, IgM-fase II was ook detecteerbaar in het merendeel van de bloedmonsters na 1 jaar (onze maximale observatieperiode). Significante verschillen werden aangetoond in de follow-up bloedmonsters. De afname in de titerhoogte van zowel IgG-fase II als IgG-fase I antistoffen, was beduidend langzamer met IFAT in vergelijking met ELISA en CFT. De resultaten van deze studie geven aan dat de keuze van de test afhankelijk is van de indicatie. 1. In de gebieden van Nederland die getroffen waren door de epidemie is de waarde van een positieve IgM-fase II in een bloedmonster zeer beperkt. Immers, deze IgM-antistoffen kunnen reeds eerder zijn aangemaakt. Mensen die besmet raken met Q-koorts, hoeven hier niet altijd ziek van te worden maar vormen wel antistoffen, wat de interpretatie van de test bemoeilijkt. 2. Om acute Q-koorts vast te stellen is serologisch bewijs nodig, gebaseerd op basis van twee bloedmonsters. Onze resultaten toonden aan dat de verschillende testmethoden vergelijkbaar zijn in dit opzicht. 3. Doordat IFAT de hoogste gevoeligheid liet zien in late follow-up bloedmonsters, heeft deze test de voorkeur indien de vraagstelling van de test is of een patiënt ooit Q-koorts heeft doorgeemaakt, bijvoorbeeld voorafgaand aan vaccinatie.

Q-koorts is een meldingsplichtige ziekte. De belangrijkste reden voor de melding is bronopsporing. In Nederland is het meldingssysteem getrapd: na een eerste melding van een (vermoeden) op een besmettelijke ziekte door het

laboratorium en/of behandelaar aan de GGD, beoordeelt de infectieziekten-arts van de GGD of de melding ook voldoet aan klinische criteria. Als dat zo is wordt de melding herbevestigd en gerapporteerd in de nationale ziekte overzicht (OSIRIS). Voor Q-koorts geldt dat zowel laboratorium bewezen als laboratorium verdachte patiënten moeten worden gemeld aan de GGD. In **hoofdstuk 3** hebben we een analyse beschreven, waarbij de percentages van de meldingen in OSIRIS tijdens en na de uitbraak zijn vergeleken. Op basis van de laboratoriumresultaten, kan acute Q-koorts gediagnosticeerd worden als: 1. bewezen (PCR-positief of significante stijging van IgG-fase II titerhoogte); 2. waarschijnlijk (enkelvoudige detectie van IgG- en IgM-fase II antistoffen); of 3. mogelijk (enkelvoudige detectie van IgM-fase II antistoffen). Onze hypothese was dat het aantal bevestigde gevallen in OSIRIS zou afnemen in de postepidemische gebieden als gevolg van detectie van antistoffen uit het verleden, zoals ook opgemerkt in **hoofdstuk 2**. In een retrospectieve studie (2009 t/m 2011) van 523 patiënten die door ons laboratorium aan de GGD waren gemeld, werd inderdaad een significante afname aangetoond van het percentage bevestigde acute Q-koorts patiënten in OSIRIS in 2009 ten opzichte van de twee jaren daarna; het percentage gemelde patiënten in OSIRIS daalde met 50% in de jaren 2010 en 2011. In 2010 en 2011 bereikten bijna geen van de meldingen OSIRIS. Blijkbaar waren de meeste laboratoriummeldingen in de postepidemische jaren 2010 en 2011 gebaseerd op oude infecties, waarbij de antistoffen jaren later nog aantoonbaar bleken te zijn. Het melden van doorgemaakte infecties is niet zinvol en draagt niet bij tot de kernactiviteit van de GGD, namelijk bronopsporing. Op basis van onze resultaten is een verandering van de meldingscriteria aan te raden, waarbij, in ieder geval in de getroffen gebieden, alleen bewezen acute Q-koorts zou moeten worden gemeld.

Diagnose van chronische Q-koorts

Nadat de acute Q-koorts epidemie in Nederland was beëindigd, werd een groeiend aantal gevallen van chronische Q-koorts infecties in de getroffen gebieden vastgesteld. Chronische Q-koorts verloopt meestal ongemerkt en kan zich maanden of zelfs jaren na de primaire besmetting presenteren. Meestal zijn de symptomen niet specifiek, zoals koorts, nachtzweeten en gewichtsverlies. In tegenstelling tot acute Q-koorts, is chronische Q-koorts een potentieel dodelijke ziekte. Voor veel Nederlandse artsen was chronische Q-koorts een nieuw ziektebeeld. Met een snel groeiend aantal patiën-

ten in een korte tijd, was er dringend behoefte aan uniformiteit in de diagnose van chronische Q-koorts. Om die reden werd een systematische review verricht van de beschikbare literatuur over de klinische aspecten en diagnostische testen van chronische Q-koorts. De belangrijkste uitkomst van deze review, beschreven in **hoofdstuk 4**, was dat de diagnose chronische Q-koorts moeilijk te stellen is. *C. burnetii*, de verwekker van Q-koorts, is niet kweekbaar. Daardoor zijn andere, vaak minder gevoelige technieken nodig. Zoals de PCR methode, waarbij DNA van de bacterie wordt aangetoond. Uit de analyse van de gepubliceerde artikelen over de gevoeligheid van de PCR voor chronische Q-koorts, kwam naar voren dat deze zeer matig was in het bloed. Met andere woorden, een negatieve PCR-test uit bloed sluit de diagnose, chronische Q-koorts absoluut niet uit. In tegenstelling tot bloed, is de gevoeligheid van de PCR test op weefsel, zoals hartklep of vaatwand 100%. Maar in de dagelijkse praktijk zijn die materialen slechts zelden aanwezig. Chronische Q-koorts patiënten maken allemaal IgG-fase I antistoffen. Hoe hoger de titer, hoe meer waarschijnlijk de diagnose chronische Q-koorts is. Doordat de microbiologische diagnostiek niet sluitend is, zijn resultaten uit beeldvormend onderzoek (radiologie) en klinische symptomen ook belangrijk. De review was de basis voor een diagnostische richtlijn, waarbij microbiologische, maar ook radiologische en klinische gegevens worden meegewogen in het vaststellen van de diagnose. Op basis van deze gegevens worden patiënten ingedeeld in bewezen, waarschijnlijke en mogelijke chronische Q-koorts. Men spreekt van bewezen chronische Q-koorts indien DNA van *C. burnetii* aantoonbaar is in bloed en/of weefsel of in het geval de IgG-fase I titer groter of gelijk is aan 1:1024 in combinatie met een positieve radiologische test van vaatwand en/of hartklep. Er is sprake van waarschijnlijk chronische Q-koorts bij patiënten met een IgG-fase I titer groter of gelijk aan 1:1024 in combinatie met risicofactoren voor chronische Q-koorts en negatieve beeldvorming. Patiënten worden geclassificeerd met mogelijk chronische Q-koorts indien IgG-fase I titer groter of gelijk is aan 1:1024 in afwezigheid van andere factoren. Langdurige behandeling met antibiotica moet altijd worden gestart in het geval van bewezen chronische Q-koorts. Bij patiënten met waarschijnlijke chronische Q-koorts moet de indicatie voor behandeling met antibiotica worden besproken in een multidisciplinair team. Patiënten met een mogelijke chronische Q-koorts hebben geen indicatie voor antibiotica, maar moeten wel driemaandelijks worden gecontroleerd op klinische manifestaties en microbiologische gegevens.

Na de publicatie van de Nederlandse richtlijn, werd onze aanpak ter discussie gesteld door het hoofd van het Franse referentielaboratorium voor *Rickettsiosis*, professor Raoult. Hij publiceerde een andere indeling, die volgens de auteur gevoeliger zou zijn dan de Nederlandse richtlijn. In zijn publicatie wordt chronische Q-koorts opgedeeld in vier categorieën: definitieve en mogelijke Q-koorts endocarditis, en definitieve en mogelijke Q-koorts vaatwandinfectie. In **hoofdstuk 5**, vergeleken we de twee richtlijnen en toonden aan dat met de richtlijn Raoult ongeveer 30% van de Nederlandse bewezen chronische Q-koorts patiënten zouden worden gemist. Daarnaast zouden ook bijna alle waarschijnlijke en mogelijke gevallen niet worden gediagnosticeerd met de richtlijn van Raoult. Dit resultaat werd voornamelijk toegeschreven aan de waarde van een positieve PCR-test, welke in de Nederlandse richtlijn, mits acute Q-koorts is uitgesloten, een bewezen infectie vaststelt.

Met de Nederlandse richtlijn in de hand werden internist-infectiologen gesteund in hun beslissing om een behandeling met antibiotica wel of niet te starten. Daarbij was de hoogte van de IgG-fase I antistoftiter, gemeten met IFAT, een belangrijk diagnostisch hulpmiddel: bewezen chronische Q-koorts en hoge titer IgG-fase I antistoffen zijn sterk geassocieerd. Echter, de specificiteit van IgG-fase I titer is laag. Of te wel, niet alle patiënten met hoge IgG-fase I titer hebben een bewezen chronische Q-koorts. Daarnaast is de toepasbaarheid van de IgG-fase I titer als marker van het succes van antibiotische behandeling onduidelijk.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we of gebruik van andere serologische technieken additionele informatie kon genereren in het vaststellen van chronische Q-koorts en in de follow-up van patiënten. In deze studie vergeleken we bloedmonsters van 49 chronische Q-koorts patiënten: 30 patiënten bewezen, 14 waarschijnlijk en vijf mogelijke chronische Q-koorts gevallen. Voor het vaststellen van chronische Q-koorts bleken de alternatieve testen, CFT en ELISA, geen geschikte methoden: acht van de 49 patiënten, waar onder vijf bewezen chronische Q-koorts patiënten, werden gemist met CFT. ELISA deed het beter, maar met deze test werden drie, waarschijnlijke chronische Q-koorts patiënten, gemist. Ook het serologisch vervolgen van patiënten met antibiotica met andere technieken dan IFAT kon met dit onderzoek niet worden uitgevoerd. Kortom, op basis van dit onderzoek is geen plaats voor CFT of ELISA in het vaststellen of het vervolgen van chronische Q-koorts patiënten.

Vaatwand infectie

De belangrijkste organen die zijn aangedaan bij chronische Q-koorts zijn de hartkleppen en de vaatwand van de aorta. Vooral infectie van de vaatwand kan leiden tot ernstige complicaties en heeft een hoge kans op sterfte. Vanaf 2010 werden we in onze regio steeds meer geconfronteerd met patiënten met geïnfecteerde vaten. Om deze patiënten beter te herkennen en te behandelen verrichten we een review van publicaties over patiënten met Q-koorts vaatwandinfecties. In **hoofdstuk 7** worden de resultaten van deze review beschreven. Uit de analyse van 58 patiënten kwam naar voren dat pijn en koorts vaak voorkwamen bij presentatie. Daarnaast was vaak bij eerste presentatie al sprake van een ernstige complicatie, zoals fistelvorming, abcessen en trombo-embolische complicaties. Het merendeel (80%) werd naast antibiotisch ook chirurgisch behandeld. Het sterfterisico was 24%, waarbij de sterfte in de conservatief behandelde groep significant hoger was dan in de groep patiënten die een resectie ondergingen van de geïnfecteerde vaatwand. Op basis van deze analyse is voorzichtig te concluderen dat chirurgische interventie een integraal onderdeel van de behandeling van vasculaire wandinfecties bij chronische Q-koorts hoort te zijn.

In **hoofdstuk 8** wordt opnieuw het belang van een chirurgische ingreep geïllustreerd door de beschrijving van een patiënt met een geïnfecteerde aorta ascendens prothese. Een langdurige behandeling met antibiotica was niet succesvol: onder antibiotica was geen afname van de infectie, uiteindelijk volgde stabilisatie na het vervangen van de prothese.

Vanaf 2010 werden we geconfronteerd met tientallen chronische Q-koorts patiënten, vijf patiënten stierven kort na opname als gevolg van ernstige complicaties. Opvallend was dat de meeste patiënten niet met acute Q-koorts waren gediagnosticeerd en zich geen ziektebeeld passend bij acute Q-koorts konden herinneren. Het gevoel dat we slechts een topje van de ijsberg zagen, was de aanleiding om patiënten met risico op chronische Q-koorts te gaan screenen. In **hoofdstuk 9** tonen we aan dat een screeningsprogramma voor chronische Q-koorts na een acute Q-koorts epidemie een goede benadering lijkt te zijn in het detecteren van chronische Q-koorts patiënten in een vroeg stadium. Patiënten die in aanmerking kwamen voor screening waren patiënten met een aneurysma van de aorta, en met aorta-en/of hartklepprothesen. In de groep van symptomatische chronische Q-koorts patiënten die werden gevonden in onze regio bleken deze drie factoren bijna altijd aanwezig te zijn. In een cohort van 763 patiënten werden 10

nieuwe chronische Q-koorts patiënten gevonden, waarvan twee bewezen en acht waarschijnlijke chronische Q-koorts. Prothesen bleek een belangrijke risicofactor te zijn. Alle patiënten hadden vasculaire prothesen van de aorta of van de hartklep. Slechts bij één patiënt werden klinische symptomen, zoals koorts, waargenomen. Bij zeven patiënten werd behandeling met antibiotica gestart. Hoewel een kosten-batenanalyse niet werd uitgevoerd in onze studie is het denkbaar dat een screeningsprogramma, zoals geïnitieerd in onze ziekenhuizen kosteneffectief is. De kosten van serologische tests per patiënt zijn verwaarloosbaar vergeleken met de kosten van de behandeling van symptomatische chronische Q-koorts patiënten.

Conclusie

In dit proefschrift is de waarde van de verschillende diagnostische tests voor acute en chronische Q-koorts onderzocht. Met behulp van serologie en PCR is de diagnose acute Q-koorts adequaat te stellen, vooral wanneer beide testen worden gecombineerd in een algoritme. Door de langdurige halfwaardetijd van antistoffen, zijn aanpassingen in die algoritmen en interpretatie van de testresultaten vereist in postepidemische gebieden. In tegenstelling tot acute Q-koorts is de diagnostiek van de chronische infectie niet altijd gemakkelijk. De huidige microbiologische testen zijn niet altijd toereikend: de gevoeligheid van de PCR-test is laag en de uitslag van een serologische test is slechts een hulpstuk in de diagnostiek en biedt weinig steun als marker voor antibiotische behandeling. De diagnose van chronische Q-koorts is derhalve moeilijk en niet alleen op basis van microbiologische testen te stellen, maar is een gecombineerde diagnose, inclusief klinische aspecten en resultaten van beeldvorming. Nieuwe testen, gebaseerd op verschillende principes, zijn dringend nodig, ook voor de follow-up van chronische Q-koorts patiënten.

Naast diagnostische analyses werden de klinische aspecten van chronische Q-koorts patiënten bestudeerd in dit proefschrift. We lieten zien dat een chirurgische ingreep een vast onderdeel van de behandeling van vasculaire geïnfecteerde patiënten zou moeten zijn. Het bestaan van asymptomatische chronische Q-koorts werd gedemonstreerd tijdens een Q-koorts screening-programma.

Een aantal van de studies in dit proefschrift werden ingebed in de nationale Q-koorts consensusgroep. Deze multidisciplinaire aanpak zou model kunnen staan voor toekomstige uitbraken met opkomende micro-organismen: ten

eerste, het installeren van een team van experts in het veld; ten tweede, het verzamelen en delen van de beschikbare kennis; en ten derde, bepaal samen de belangrijkste 'witte vlekken' waarvoor het onderzoek moet worden gestart.