



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Multidisciplinaire LCI-richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom

Inhoud

Colofon	4
Rapport in het kort	5
Hoofdstuk 1. Totstandkoming van de richtlijn	6
1.1 Aanleiding	6
1.2 Doel van de richtlijn.....	7
1.3 Gebruikers richtlijn	8
1.4 Focus van de richtlijn.....	8
1.5 Werkwijze	8
1.6 Definities.....	12
Hoofdstuk 2. Samenvatting zorgtraject	14
Stap 1 Wees alert op het vóórkomen van QVS.....	14
Natuurlijk beloop van QVS	14
Verschillen en overeenkomsten tussen QVS en ME/CVS	15
QVS en kinderen.....	15
Stap 2 Stel de diagnose	15
Diagnostische criteria	15
Uitsluitingscriteria	16
Stap 3 Inventariseer klachten en ervaren beperkingen	18
Klachten	18
Ervaren beperkingen	18
Stap 4 Bespreek behandelopties	19
Antibiotica.....	19
Cognitieve gedragstherapie.....	19
Overige behandel mogelijkheden	19
Behandel- en begeleidingsopties bij kinderen met QVS	20
Ondersteuning van de patiënt.....	20
Stap 5 Ondersteun bij re-integratie	21
Hoofdstuk 3. Toelichting en verantwoording zorgtraject	23
3.1 Epidemiologie	23
3.1.1 Vóórkomen van QVS bij volwassenen	23
3.1.2 Voorspellende factoren	24
3.1.3 Natuurlijk beloop	25
3.1.4 Overeenkomsten en verschillen QVS en ME/CVS.....	26
3.1.5 Vóórkomen van QVS bij kinderen.....	27
3.2 Diagnose.....	29
3.2.1 Diagnose QVS	29
3.2.2 Uitsluiten chronische Q-koorts.....	31
3.2.3 Uitsluiten andere mogelijke diagnoses	32
3.3 Klachten en ervaren beperkingen	33
3.3.1 Klachten	34
3.3.2 Ervaren beperkingen	35
3.3.3 Impact op werk	36
3.3.4 Inventariseren van klachten en ervaren beperkingen	37
3.4 Behandeling van QVS	38
3.4.1 Behandeling bij volwassenen.....	39
3.4.1.1 Antibiotica.....	39
3.4.1.2 Cognitieve gedragstherapie	40
3.4.1.3 Overige behandel mogelijkheden	42
3.4.2 Behandeling bij kinderen	45
3.4.3 Ondersteuning patiënten	46
3.5 Re-integratie en verzuimbegeleiding	48
3.5.1 Verzuimbegeleiding van werknemers met QVS - kader	48
3.5.2 Verzuimbegeleiding door de bedrijfsarts	49

3.5.3 Zelfstandigen zonder personeel	53
3.5.4 Werknemers zonder werkgever	53
Hoofdstuk 4. Aanbevelingen voor onderzoek.....	54
Hoofdstuk 5. Disseminatie & implementatie	55
Aanbevelingen aan overheid, verzekeraars, koepels van zorgprofessionals.....	56
Literatuurlijst	57
Bijlage 1. Kwaliteitscriteria vanuit patientenperspectief	67
Algemeen	67
Fase 1: Vroege onderkenning en preventie	67
Fase 2: Diagnostiek	68
Fase 3: Individueel zorgplan en behandeling	68
Fase 4: Revalidatie, begeleiding, en re-integratie.....	68
Bijlage 2. Overzichtstabel klachten en ervaren beperkingen	70
Bijlage 3. Belemmerende en bevorderende factoren implementatie	73
Bijlage 4: Stroomdiagram diagnose Q-koortsvermoeidheidssyndroom.....	74
Bijlage 5. Zoekverantwoording.....	Error! Bookmark not defined.

Colofon

Samenstelling werkgroep herziening multidisciplinaire richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS) 2019

Prof. dr. A. Timen <i>voorzitter</i>	Arts M&G/Infectieziektebestrijding, Hoofd Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) RIVM
Dhr. A. van den Akker	Ervaringsdeskundige Q-uestion, Stichting voor mensen met Q-koorts
Dr. C.P. Bleeker-Rovers	Internist-infectioloog Radboudumc Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Drs. M. Chaillet	Medisch adviseur/bedrijfsarts Stigas Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)
Drs. J.A.W. Dekker	Adviseur verzekeringsarts SMZ Den Haag Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde (NVVG)
Drs. R. Deurenberg	Medisch informatiespecialist SIROSS
Dr. J.L.A. Hautvast	Arts M&G, senior onderzoeker Radboudumc
Drs. P. Jacobs	Arts M&G/Infectieziektebestrijding GGD Limburg-Noord Nederlandse Vereniging voor Infectieziektebestrijding (NVIB)
Dr. S.P. Keijmel	Arts-onderzoeker Radboudumc, afdeling Interne geneeskunde / Infectieziekten Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
Prof. dr. H. Knoop	Klinisch psycholoog Afdeling medische psychologie AMC, Nederlands Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid (NKC) Vereniging voor Gedrags-en Cognitieve Therapie (VGCT)
Mw. E. Leclercq	Sociaal verpleegkundige Infectieziektebestrijding GGD Zuid Limburg
Dr. J.J. Maas	Bedrijfsarts-epidemioloog Amsterdam UMC Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)
Mw. N. Maathuis	Adviseur Zorgbelang Brabant Zeeland Q-uestion, Stichting voor mensen met Q-koorts,
Ir. K.G.P. Molendijk <i>secretaris</i>	Bureau/webredacteur LCI, CIb, RIVM
Drs. A. Olde Loohuis	Huisarts Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
Dr. L.M.T. Schouten <i>projectleider</i>	Zelfstandig adviseur en interim project- en programmaleider
Mw. C. Siegers-Siebelink	Physician Assistant interne geneeskunde Jeroen Bosch Ziekenhuis Nederlandse Associatie Physician Assistants
Prof. dr. E. de Vries	Kinderarts-infectioloog/immunoloog Tilburg University Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Rapport in het kort

Deze multidisciplinaire richtlijn beschrijft de kaders voor het vaststellen van de diagnose Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS) en vervolgstappen voor behandeling en re-integratie van patiënten met QVS.

De richtlijn is als volgt ingedeeld:

Deel 1 Totstandkoming van de richtlijn

Deel 1 schetst de kaders van de richtlijn. Aan de orde komt de aanleiding voor het herzien van de richtlijn, voor wie de richtlijn bedoeld is en de werkwijze die is gehanteerd.

Deel 2 Samenvatting zorgtraject

Deel 2 bevat een samenvatting en stroomschema van stappen die nodig zijn om patiënten met QVS te diagnosticeren, klachten en beperkingen te inventariseren en te adviseren over behandeling en re-integratie (samenvatting van adviezen).

Deel 3 Toelichting en verantwoording

Deel 3 geeft een uitgebreide beschrijving van de onderbouwing bij de adviezen van deel 2 en verantwoording van gemaakte keuzes.

De richtlijn is bedoeld voor zorgverleners die in contact komen met mensen met langdurige vermoeidheidsklachten na een acute Q-koortsinfectie en (vermoeden van) QVS, waaronder: huisartsen, internisten, andere medisch specialisten, physician assistants, verpleegkundige specialisten, verpleegkundigen, paramedici, gedragstherapeuten, psychologen en bedrijfs- en verzekeringsartsen. Waar in deze richtlijn gesproken wordt over arts kan ook physician assistant gelezen worden. Een richtlijn blijft altijd een hulpmiddel, in de praktijk zullen zich situaties voordoen waarin de richtlijn niet voorziet en die een individuele beoordeling en aanpak behoeven.

Hoofdstuk 1. Totstandkoming van de richtlijn

1.1 Aanleiding

Q-koorts is een endemische ziekte. De incidentie van acute Q-koorts in Nederland is rond de 15 tot 25 gevallen per jaar. Een deel van de Q-koortspatiënten houdt, na het doormaken en bacteriologisch klaren van een acute Q-koortsinfectie, langdurig klachten. Het gaat hierbij om aanhoudende ernstige vermoeidheid die vaak gepaard gaat met een scala aan andere kenmerkende klachten waaronder een toename van klachten na inspanning, klachten met betrekking tot concentratie en geheugen, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn, keelpijn en/of pijnlijke lymfeklieren. Men spreekt hier van het Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS). QVS is een zeldame ziekte die kan leiden tot beperkingen in het fysiek, sociaal en maatschappelijk functioneren, zowel privé als in het werk.

De lijdensdruk en de beperkingen bij QVS worden nogal eens onderschat. QVS is een syndroom waarover nog veel onbekend en onbegrepen is. Er is geen algemeen aanvaarde theorie over de oorzaak van QVS. De kennis van zorgverleners over QVS is veelal beperkt. Patiënten met QVS zijn regelmatig ontevreden over de zorg die ze krijgen. Ervaringen van patiënten maken duidelijk dat de bejegening door artsen en andere hulpverleners van patiënten met QVS sterk uiteenloopt. Zorgverleners zien over het algemeen weinig QVS-patiënten en hebben dientengevolge weinig ervaring met QVS. Het komt regelmatig voor dat QVS-patiënten meerdere zorgverleners consulteren voordat een diagnose wordt gesteld. Daarnaast loopt de behandeling, begeleiding en beoordeling van patiënten met QVS uiteen. Patiënten voelen zich vaak onbegrepen, ook bij de beoordeling van mogelijke aanspraken op inkomens-, zorg- en andere voorzieningen.

De Stichting voor mensen met Q-koorts, Q-uestion, heeft in het voorjaar van 2010 aan de minister van VWS gevraagd of er een multidisciplinaire richtlijn voor patiënten met langdurige klachten na acute Q-koorts kon worden opgesteld. Dit heeft in 2012 geresulteerd in een multidisciplinaire richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom. De onderhavige richtlijn is een herziene versie van de multidisciplinaire richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom uit 2012.

Herziening richtlijn

Sinds het verschijnen van de eerste richtlijn in 2012 zijn nieuwe onderzoeksgegevens beschikbaar gekomen. De minister van VWS heeft het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb) van het RIVM in 2017 gevraagd de richtlijn te herzien. Het CIb heeft hiervoor medio 2017 een werkgroep samengesteld. De werkgroep bestaat uit een vertegenwoordiging van patiënten en zorgprofessionals vanuit:

- Nederlandse Associatie Physician Assistants (NAPA)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)
- Nederlandse Vereniging voor Infectieziektebestrijding (NVIB)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde (NVVG)
- Q-uestion, Stichting voor mensen met Q-koorts (Q-uestion)
- Vereniging voor Gedragstherapie en Cognitieve Therapie (VGCT)

Belangrijkste wijzigingen

Nieuw en anders in deze richtlijn ten opzichte van de richtlijn uit 2012:

- Overeenkomsten en verschillen van QVS met ME/ CVS (zie paragraaf 3.1.4)
- Vóórkomen van QVS bij kinderen en behandeling van kinderen (zie paragraaf 3.1.5 en 3.4.2).
- Het aanscherpen van de diagnosecriteria voor QVS (zie paragraaf 3.2).
- Het actualiseren van adviezen over behandeling en begeleiding naar aanleiding van nieuwe onderzoeksresultaten (zie paragraaf 3.4).
- Reintegratie- en verzuimbegeleiding: aanpassingen naar aanleiding van gewijzigde wet- en regelgeving (zie paragraaf 3.5)

Patiëntenperspectief

Het perspectief van patiënten op de zorg voor patiënten vormt een essentiële aanvulling bij de totstandkoming van een richtlijn. In Nederland zet Q-uestion, Stichting voor mensen met Q-koorts, zich in voor onder andere QVS-patiënten. Q-uestion organiseert contact met lotgenoten, informeert patiënten, via folders, informatiebijeenkomsten en internet, en behartigt zowel lokaal als landelijk de belangen van patiënten.

In samenspraak met patiënten heeft Q-uestion kwaliteitscriteria opgesteld. Patiënten hebben per criterium de mate van belangrijkheid aangegeven. Hieronder staan de tien kwaliteitscriteria met de hoogste totaalscore op volgorde van belangrijkheid. De volledige set kwaliteitscriteria is te lezen in bijlage 1 van deze richtlijn en op Q-koorts.nl.

Top 10 kwaliteitscriteria vanuit patientenperspectief:

1. De Q-koortspatiënt wordt serieus genomen door de betrokken zorgverlener.
2. De huisarts laat het bloed van de patiënt op de Q-koortsbacterie onderzoeken middels de best beschikbare methode.
3. De zorgverlener erkent QVS als chronische lichamelijke aandoening.
4. De zorgverlener houdt rekening met de ernst van de klachten en de belastbaarheid van de patiënt.
5. De huisarts is alert op Q-koorts bij patiënten (jong en oud) in Nederland.
6. Q-koortspatiënten worden begeleid en behandeld door zorgverleners die verstand hebben van Q-koorts/QVS en ervaring hebben in het behandelen/ondersteunen van Q-koortspatiënten.
7. De zorgverlener is alert op QVS bij patiënten die een acute Q-koortsinfectie hebben doorgemaakt.
8. De huisarts heeft een signalerende rol, onderkent en kent de klachten die mogelijk verband houden met Q-koorts. Hij stelt bij deze klachten zelf nader onderzoek in.
9. De zorgverlener weet dat QVS niet meteen zichtbaar hoeft te zijn, kent de symptomen en klachten, en weet wat de impact en de gevolgen zijn van de aandoening QVS op de patiënt.
10. De patiënt ontvangt uitgebreide (mondelijke en schriftelijke) informatie en voorlichting over QVS, mogelijke klachten, behandelingen en vormen van begeleiding.

1.2 Doel van de richtlijn

Het doel van deze richtlijn is het komen tot betere herkenning, diagnostiek, behandeling en re-integratie en verzuimbegeleiding van patiënten met (vermoeden van) QVS en onderlinge afstemming te bereiken tussen verschillende hulpverlenende instanties. Van belang is dat de arts voldoende kennis van zaken heeft om te bepalen of er sprake is van QVS, klachten en beperkingen te

inventariseren, en de patiënt te informeren over mogelijke behandelopties. Waar in deze richtlijn gesproken wordt over arts kan ook physician assistant gelezen worden.

1.3 Gebruikers richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die in contact komen met mensen met langdurige vermoeidheidsklachten na een acute Q-koortsinfectie en (vermoeden van) QVS, waaronder: huisartsen, internisten, kinderartsen, andere medisch specialisten, physician assistants, verpleegkundig specialisten, verpleegkundigen, paramedici (waaronder fysio- en ergotherapeuten), gedragstherapeuten, psychologen, zorgverleners en counselors in de (psycho-) sociale hulpverlening en bedrijfs- en verzekeringsartsen.

1.4 Focus van de richtlijn

De richtlijn QVS geeft een beschrijving van het vóórkomen van QVS en doet aanbevelingen voor de diagnostiek, het inventariseren van klachten en ervaren beperkingen, behandelopties en de re-integratie van patiënten met QVS. Daarnaast is er bij de richtlijnherziening voor gekozen om ook kinderen en daarmee ook de behandeling van kinderen met QVS apart te bespreken in de richtlijn.

De richtlijn gaat niet in op mogelijke oorzaken van QVS. De werkgroep acht de huidige kennis over oorzaken zo gering en tegenstrijdig, dat hierop geen beleid gebaseerd kan worden. Mogelijke etiologische en predisponerende factoren worden gezocht op onder andere immunologisch, neuro-endocrien, viraal, genetisch en cognitief-gedragsmatig gebied. Tot nu toe heeft dit geen eenduidige wetenschappelijk onderbouwde theorie opgeleverd.

De acute fase van de Q-koortsinfectie wordt in deze richtlijn buiten beschouwing gelaten. Informatie hierover is te vinden in de LCI-richtlijn Q-koorts (LCI 2018). Ook heeft de richtlijn nadrukkelijk geen betrekking op patiënten met chronische Q-koorts. Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn zoals opgesteld door de Nederlandse consensusgroep (Nederlandse consensus chronische Q-koorts 2011).

Waar achtergrondinformatie gegeven wordt over verzuimbegeleiding en sociale wetgeving, is deze niet bedoeld als beoordelingsinstrument in individuele gevallen.

1.5 Werkwijze

Knelpuntenanalyse

Door de werkgroep zijn knelpunten en vragen met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van QVS-patiënten in kaart gebracht. Bekeken is op welke punten de richtlijn zou moeten worden herzien, mede in het licht van bevindingen uit recent onderzoek.

Uitgangsvragen

Op basis van de knelpuntenanalyse zijn door de werkgroep uitgangsvragen geformuleerd die in de richtlijn beantwoord worden (zie kader). De uitgangsvragen zijn voorgelegd aan Zorgverzekeraars Nederland. Voor deze uitgangsvragen is door de informatiespecialist systematisch literatuur gezocht.

Uitgangsvragen

Algemeen

1. Wat is het natuurlijk beloop van QVS?
2. Zijn er verschillen en overeenkomsten tussen QVS en ME/ CVS?
3. Komt QVS voor bij kinderen?

Diagnose

4. Op grond van welke criteria moet de diagnose QVS gesteld worden? Wat is de waarde van Q-detect hierin?

Klachten en beperkingen

5. Welke klachten ervaren QVS-patiënten?
6. Op welke domeinen van functioneren ervaren QVS-patiënten beperkingen?

Behandel mogelijkheden

7. Zijn er nieuwe behandelopties? Wat is het effect van deze behandelingen?
8. Wat zijn begeleiding- en behandelingsopties bij kinderen met QVS?
9. Wat is belangrijk ter ondersteuning van de patiënt? Hoe kan patiënt empowerment worden vormgegeven?

Het re- integratietraject

10. Welke effecten heeft QVS op het functioneren in het algemeen en op werk (of school)? Wat zijn bevorderende en belemmerende factoren voor werk- (of school)hervatting?

Literatuur

In de literatuur is gezocht naar resultaten van wetenschappelijk onderzoek bij patiënten met QVS. Het wetenschappelijk onderzoek over QVS is echter nog beperkt. In de literatuur zijn aanwijzingen te vinden dat verschillende postinfectieuze vermoeidheidssyndromen en ME/ CVS overeenkomsten laten zien met QVS (zie paragraaf 3.1.4). Hoewel er overeenkomsten zijn, worden in de literatuur ook verschillen met ME/ CVS beschreven. Daar waar sprake was van kennishiaten met betrekking tot de uitgangsvragen heeft de werkgroep daarom de vigerende richtlijn 'Diagnose, behandeling, begeleiding en beoordeling van patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS)' (CBO 2013) geraadpleegd.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd, peer reviewed wetenschappelijk onderzoek. Bij de herziening zijn de relevante zoekacties geactualiseerd. Aan de hand van opgestelde uitgangsvragen is er voor elke vraag gezocht in meerdere databases via Ovid SP software, Medline, Embase en voor enkele vragen in PsycINFO (voor details zie bijlage 5).

Er is gezocht vanaf 2010 tot eind september 2017 volgens de PICO-methode (Patient-Intervention-Comparison-Outcome). Voor onderdelen van de PICO is zowel met gecontroleerde trefwoorden als met vrije tekst gezocht. Voor de formulering van de patiëntenpopulatie (P) zijn meerdere alternatieve formuleringen gebruikt:

1. de formulering QFS (Q fever fatigue syndrome) of
2. de formulering van twee componenten, de ziekte of ziekteverwekker en de mogelijke gevolgen. Deze twee componenten zijn met "and" gecombineerd.

Hieronder is als voorbeeld de gebruikte formulering in Medline aangegeven:

1. QFS.tw. or QFS.kf.
 of de twee componenten aanpak
 2. de ziekte of de ziekteverwekker
Q Fever/ or ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. or ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kf. or (rickettsia adj3 burne?ti).tw.*
Coxiella burnetii/ or Coxiella/
and de klachten of mogelijke gevolgen
Health Status/ or "Severity of Illness Index"/ or physical fitness/ or rural health/ or Fatigue/ or Fatigue Syndrome, Chronic/ or fatigue.tw,kf. or chronic disease/ or time/ or time factors/ or exp disease progression/ or (((long?term or persist or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kf. or ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kf. or time.kf. or Myalgia/ or (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. or (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kf.*

De details per uitgangsvraag zijn in bijlage 5 weergegeven.

Bijzonderheden:

- Voor de uitgangsvragen 1, 2, 4 en 7 die nauw aansluiten bij de vraagstelling van het recente systematisch review (Morroy 2016b) is vanaf 2015 de gevonden literatuur bekeken.
- Daarnaast werden uit literatuurlijsten referenties geselecteerd en is in Embase met de specifieke mogelijkheid van het veld met "auteurstrefwoorden" gezocht naar referenties over "Q fever post fatigue syndrome"

De artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden geselecteerd op basis van de volgende inclusiecriteria:

- juiste onderwerp, patiëntenpopulatie, interventies/diagnostiek, uitkomstmaten;
- peer reviewed literatuur;
- artikel geeft antwoord op de vraagstelling.

De geselecteerde artikelen zijn vervolgens full text opgevraagd en na bestudering opnieuw beoordeeld op geschiktheid en verwerkt in onderdeel 3 van deze richtlijn. De aldus gebruikte literatuur is in de referentielijst aangegeven.

Bij de conclusies is de 'mate van bewijs' aangegeven volgens de EBRO-methodiek, waarbij de volgende indeling is gebruikt:

Niveau van bewijs van de literatuur:

A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en van voldoende omvang;
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (vergelijkend cohort-onderzoek, patiënt-controle onderzoek);
C	Niet-vergelijkend onderzoek;
D	Mening van deskundigen.

Niveau van bewijs van de conclusies:

1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2;
---	--

2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3	1 onderzoek van niveau B of C;
4	Mening van deskundigen.

Totstandkoming van de aanbevelingen

De aanbevelingen in deze richtlijn zijn zoveel mogelijk gebaseerd op bewijs uit wetenschappelijke literatuur. Daar waar de beschikbaarheid van wetenschappelijke literatuur over QVS ontbrak zijn adviezen geformuleerd op basis van multidisciplinaire consensus in de werkgroep.

Autorisatie richtlijn

De richtlijn is aan de volgende organisaties ter commentaar en autorisatie voorgelegd:

- Nederlandse Associatie Physician Assistants (NAPA)
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)
- Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB)
- Nederlandse Vereniging voor Infectieziektebestrijding (NVIB)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde (NVVG)
- Q-uestion, Stichting voor mensen met Q-koorts
- Vereniging voor Gedragstherapie en Cognitieve Therapie (VGCT)
- Zorgverzekeraars Nederland (ZN)

NGH, NVAB, NVVG, Q-uestion, VGCT en ZN hebben commentaar geleverd. Dit commentaar is verwerkt in de richtlijn. Autorisatie is in juni 2019 verleend door alle tien genoemde organisaties.

Procedure voor herziening

De Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI) heeft een bestaande procedure voor herziening van richtlijnen. Hierin zal deze multidisciplinaire richtlijn meegenomen worden. Dit houdt in dat uiterlijk vijf jaar na vaststelling van deze richtlijn de werkgroep die de richtlijn heeft ontwikkeld bij elkaar wordt gebracht en bekeken wordt of er inmiddels nieuwe inzichten zijn, nieuwe wetenschappelijke literatuur beschikbaar is of dat er nieuwe knelpunten worden ervaren in de praktijk. Indien nodig wordt de richtlijn vervolgens herzien. Wanneer onderzoeksresultaten daartoe aanleiding geven, wordt in eerdere aanpassing van (delen van) de richtlijn voorzien.

Onafhankelijkheid werkgroepleden

De werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld. De verklaringen liggen ter inzage bij het RIVM.

Kostenimplicaties

In deze richtlijn is geen analyse gemaakt van de verwachte effecten op de kosten van zorg. Bij uitvoering van de aanbevelingen in de richtlijn valt niet te verwachten dat de zorgkosten zullen stijgen. De verwachting is eerder dat door een juiste indicatie en behandeling van patiënten met QVS de zorgkosten zullen dalen.

1.6 Definities

In de richtlijn worden de volgende definities gehanteerd:

Q-koorts

Q-koorts is een infectieziekte die van dieren op mensen kan overgaan (zoönose) en zich vooral verspreidt via de lucht. In Nederland zijn vooral besmette melkgeiten en melkschapen de bron van ziekte bij mensen.

Q-koortsbesmetting en acute Q-koorts

Het merendeel van de Q-koortsbesmettingen verloopt asymptomatisch. Geschat wordt dat dat bij ongeveer 60% van de mensen het geval is. De mensen die wel klachten hebben, hebben vaak een griepachtig ziektebeeld met koorts. Dan spreekt men van een acute Q-koortsinfectie. Soms verloopt de acute Q-koortsinfectie ernstiger en is er sprake van een longontsteking of een leverontsteking. De incubatieperiode is gemiddeld 2 tot 6 weken. Mannen hebben vaker een acute Q-koortsinfectie dan vrouwen en dit geldt ook voor mensen die roken. Na een acute Q-koortsinfectie is vermoeidheid een veel voorkomende klacht.

Na een acute Q-koortsinfectie zijn er drie scenario's mogelijk:

- De patiënt geneest volledig. Op basis van een antistofreactie kan een doorgemaakte acute Q-koortsinfectie in de meeste gevallen gedurende lange tijd worden aangetoond.
- De patiënt ontwikkelt chronische Q-koorts. Dit komt voor bij 1-5% van de patiënten die besmet worden met Q-koorts. Chronische Q-koorts is een ernstige infectie, waarbij de Q-koortsbacterie in het lichaam persisteert.
- De patiënt houdt langdurige klachten van vermoeidheid, vaak in combinatie met een breed scala aan andere klachten, in aansluiting op de acute, dus symptomatische, Q-koortsinfectie en ontwikkelt het Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS). Hierbij is de Q-koortsbacterie niet aantoonbaar in het lichaam.

Chronische Q-koorts

Ongeveer 1-5% van de mensen ontwikkelt na een acute Q-koortsinfectie een chronische infectie. Hoewel de diagnose chronische Q-koorts soms pas jaren later wordt gesteld, is een chronische infectie over het algemeen binnen een jaar na de acute infectie serologisch aantoonbaar. Meestal uit zich dit in de vorm van een endocarditis, mycotisch aneurysma of geïnfecteerde vaatprothese, waarbij langdurige behandeling met antibiotica meestal noodzakelijk is. Ook andere nog zeldzamere uitingsvormen van chronische Q-koorts zijn beschreven. De verschijnselen kunnen nog maanden tot jaren na de initiële besmetting optreden. Chronische Q-koorts kan ook ontstaan bij mensen bij wie de initiële besmetting asymptomatisch is verlopen.

Chronische Q-koorts ontstaat vooral bij patiënten met een al bestaande hartafwijking (klepgebreken of een kunstklep), of vaataandoening (aneurysma of vaatprothese). Immunosuppressie is ook een risicofactor voor chronische Q-koorts. Er zijn aanwijzingen dat vrouwen die tijdens de zwangerschap acute Q-koorts doormaken, een verhoogd risico op het ontwikkelen van een chronische infectie hebben (Million 2010, Kampschreur 2014, Keijmel 2016).

Langdurige klachten

De werkgroep heeft ervoor gekozen om klachten die minimaal zes maanden na een acute Q-koortsinfectie nog bestaan, langdurige klachten te noemen. Er is in de literatuur geen omschrijving gevonden van de tijdsperiode die bij deze klachten

langdurig genoemd wordt. Uit wetenschappelijk onderzoek bij Q-koortspatiënten blijkt dat veel klachten binnen zes maanden spontaan overgaan (Hickie 2006, Limonard 2010a). Dit pleit ervoor om klachten die minimaal zes maanden na de initiële Q-koortsinfectie nog bestaan, langdurige klachten te noemen.

Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS)

Er wordt verondersteld dat ongeveer 20% van de patiënten na een acute, dus symptomatische, Q-koortsinfectie langdurige vermoeidheidsklachten houdt, vaak gecombineerd met een breed scala aan andere kenmerkende klachten (zie paragraaf 3.3.1 en bijlage 2). De vermoeidheid bij QVS, wordt door veel patiënten gekenmerkt als een aanhoudend gevoel van zwakte, uitputting of een gebrek aan energie dan wel het onvermogen om energie te leveren, en beïnvloedt het functioneren zowel lichamelijk als geestelijk. Anders dan de naam doet vermoeden is vermoeidheid meestal niet de enige klacht. QVS is een syndroom met vaak samenhangende klinische verschijnselen of symptomen waarvan de oorzaak (nog) niet bekend is.

QVS is een geheel ander ziektebeeld dan chronische Q-koorts. Bij QVS is er geen sprake van een aantoonbaar actieve infectie zoals bij chronische Q-koorts. Voor de diagnosecriteria van QVS wordt verwezen naar hoofdstuk 3, paragraaf 3.2.1.

Hoofdstuk 2. Samenvatting zorgtraject

Dit hoofdstuk bevat een samenvatting en stroomschema van de stappen die nodig zijn om patiënten met QVS te diagnosticeren, klachten en beperkingen te inventariseren en te adviseren over behandeling en re-integratie. Voor een uitgebreide beschrijving en literatuurverwijzingen, onderbouwing bij de adviezen en verantwoording van gemaakte keuzes wordt verwezen naar hoofdstuk 3.

Stap 1 Wees alert op het vóórkomen van QVS

Natuurlijk beloop van QVS

Tussen 2007-2011 was sprake van een Q-koortsepidemie in Nederland. De ziekte verspreidde zich vanuit het Brabantse dorp Herpen over het hele land en groeide uit tot de grootste beschreven Q-koortsepidemie ter wereld. Er wordt geschat dat er tussen 2007 en 2009 minimaal 32.200 mensen besmet raakten met Q-koorts (Kampschreur 2013, Van der hoek 2012), waarbij ruim 3500 patiënten met een acute Q-koortsinfectie zijn gemeld. Inmiddels is de incidentie van een acute Q-koortsinfectie conform de periode voor de Q-koortsepidemie.

Aangenomen wordt dat ongeveer 20% van de patiënten na een acute Q-koortsinfectie het Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS) ontwikkelt. Er is weinig bekend over het ontstaan van QVS. De ernst van de acute Q-koortsinfectie en bestaande gezondheidsproblemen lijken een risicofactor voor QVS.

Er zijn geen publicaties gevonden die het natuurlijk beloop van QVS beschrijven. Noch is er literatuur over de rol van co-morbiditeit of de prognose na QVS.

Gezien de grote kans dat de klachten spontaan herstellen in de eerste zes maanden na een acute Q-koortsinfectie wordt afgeraden de diagnose QVS eerder dan na zes maanden te stellen.

Aanbevelingen

- Hoewel de verwachting is dat het aantal acute infecties op het huidige niveau zal blijven, zullen klinici alert moeten blijven op de langdurige gevolgen van Q-koorts. De werkgroep adviseert zorgverleners bewust te zijn van het vóórkomen van QVS bij patiënten die een acute Q-koortsinfectie doormaken of recent hebben doorgemaakt.
- Gezien de grote kans dat klachten spontaan herstellen in de eerste zes maanden na een acute Q-koortsinfectie wordt geadviseerd het natuurlijk beloop tot zes maanden na aanvang van de infectie af te wachten. In deze periode biedt de arts ondersteuning van klachten en verkent samen met de patiënt strategieën om met klachten en beperkingen om te gaan. Daarnaast kunnen een aantal algemene gezondheidsadviezen voor het dagelijks leven worden meegegeven. Adviseer patiënten bijvoorbeeld op geleide van klachten, beperkingen en belastbaarheid:
 - Ondanks de vermoeidheid en andere kenmerkende klachten de rol in het dagelijkse leven (inclusief gezin, werk, sociale activiteiten en hobby's) zoveel mogelijk te blijven vervullen, zo nodig aangepast;
 - Te zorgen voor een vast slaap-waakritme, en overdag langdurig slapen te voorkomen;
 - In beweging te blijven door bijvoorbeeld te wandelen of fietsen,

- eventueel in een lager tempo of op een ander niveau;
- o Mentaal actief te blijven;
 - o Fysieke, mentale en sociale activiteiten af te wisselen, en gelijkmatig te verdelen;
 - o Proberen te voorkomen dat de vermoeidheid en andere kenmerkende klachten een centrale plek krijgen in het leven.

Verschillen en overeenkomsten tussen QVS en ME/CVS

Vergelijking tussen QVS en ME/CVS toont overeenkomsten in klachten en beloop gedurende het eerste jaar. Een verschil is het beginpunt van de aandoening; bij QVS is een acute Q-koortsinfectie de uitlokkende factor en bij ME/CVS is vaker onduidelijk wat het beginpunt van de vermoeidheid en andere kenmerkende klachten is. Daarnaast zijn QVS-patiënten t.o.v. patiënten met ME/CVS vaker man, zijn ze gemiddeld ouder en fysiek actiever.

Aanbeveling

De werkgroep acht het zinvol QVS en ME/CVS als aparte entiteiten te beschouwen.

QVS en kinderen

In de literatuur is geen antwoord gevonden op de vraag of QVS voorkomt bij kinderen.

Aanbeveling

Zolang niet vaststaat of QVS bij kinderen voorkomt is het van belang deze diagnose niet te lichtvaardig te stellen. Dit om een andere onderliggende diagnose niet te missen dan wel onnodige medicalisering te voorkomen. Anderzijds is het van belang om de mogelijkheid van deze diagnose niet te lichtvaardig als "niet bij kinderen vóórkomend" te verwerpen.

Stap 2 Stel de diagnose

Diagnostische criteria

Er is sprake van QVS als:

- de vermoeidheid minimaal zes maanden bestaat, en
- er sprake is geweest van een laboratoriumbevestigde acute Q-koortsinfectie; of er is sprake geweest van een doorgemaakte ziekte-episode klinisch suggestief voor een acute Q-koortsinfectie met in een later stadium serologisch bewijs voor een doorgemaakte Q-koortsinfectie (mits er voorafgaand aan de ziekte-episode geen positieve Q-koortserologie aanwezig was), en
- er géén sprake is van chronische Q-koorts; dat wil zeggen recente diagnostiek (< drie maanden) waarbij de IgG fase I titer < 1:1024 was (of <1:512 bij immuungecompromitteerde patiënten of patiënten met een vaatprothese of relevante hartafwijking), en
- er géén somatische of psychiatrische co-morbiditeit anderszins is die de moeheid verklaart, en
- er sprake is van vermoeidheid die aanzienlijke beperkingen in het dagelijks functioneren (werk en/of privé) veroorzaakt, en

- de vermoeidheidsklachten niet aanwezig waren vóór de doorgemaakte acute Q-koortsinfectie en aansluitend daaraan zijn ontstaan of sindsdien duidelijk in ernst zijn toegenomen (het zogenaamde 'knikmoment').

Uitsluitingscriteria

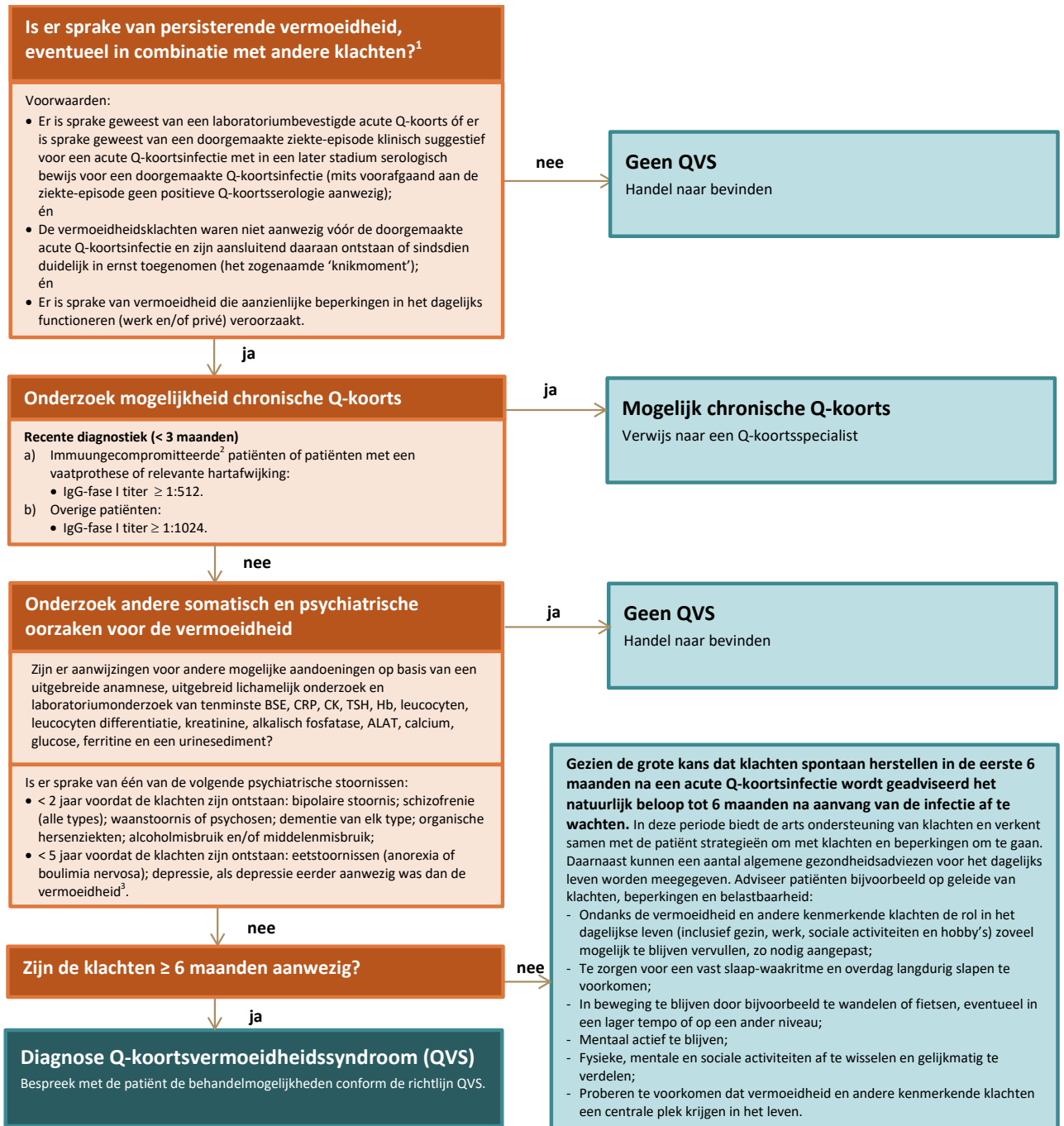
Voordat de diagnose QVS gesteld kan worden moeten chronische Q-koorts en andere aandoeningen uitgesloten worden op basis van een uitgebreide anamnese, uitgebreid lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek (zie het stroomdiagram op pagina 17).

Aanbeveling

Stel de diagnose QVS, indien:

- de vermoeidheid minimaal zes maanden bestaat, en
 - er sprake is geweest van een laboratoriumbevestigde acute Q-koortsinfectie; of er is sprake geweest van een doorgemaakte ziekte-episode klinisch suggestief voor een acute Q-koortsinfectie met in een later stadium serologisch bewijs voor een doorgemaakte Q-koortsinfectie (mits er voorafgaand aan de ziekte-episode geen positieve Q-koortsserologie aanwezig was), en
 - er géén sprake is van chronische Q-koorts; dat wil zeggen recente diagnostiek (< drie maanden) waarbij de IgG fase I titer < 1:1024 was (of <1:512 bij immuungecompromitteerde patiënten of patiënten met een vaatprothese of relevante hartafwijking) (zie paragraaf 3.2.2), en
 - er géén somatische of psychiatrische co-morbiditeit anderszins is die de moeheid verklaart (zie paragraaf 3.2.3), en
 - er sprake is van vermoeidheid die aanzienlijke beperkingen in het dagelijks functioneren (werk en/of privé) veroorzaakt, en
 - de vermoeidheidsklachten niet aanwezig waren vóór de doorgemaakte acute Q-koortsinfectie en aansluitend daaraan zijn ontstaan of sindsdien duidelijk in ernst zijn toegenomen (het zogenaamde 'knikmoment').
-
- Om de diagnose QVS te kunnen stellen is voldoende kennis omtrent QVS bij de arts noodzakelijk. Indien nodig wordt de patiënt doorverwezen naar een ter zake deskundige internist of kinderarts.
 - Serologisch onderzoek voor het aantonen van een doorgemaakte Q-koortsinfectie dient bij voorkeur plaats te vinden middels ImmunoFluorescence Assays (IFA). Er zijn (nog) te weinig gegevens beschikbaar om de Q-detect te gebruiken in de diagnostiek van Q-koorts en derhalve ook in de diagnostiek van QVS.
 - Sluit chronische Q-koorts conform de Nederlandse consensus chronische Q-koorts uit op basis van een recente (<3 maanden) IgG-fase I titer < 1:1024 en bij immuun gecompromitteerde patiënten of patiënten met risicofactoren voor chronische Q-koorts op basis van een IgG-fase I titer < 1:512.
 - Sluit andere mogelijke aandoeningen uit op basis van een uitgebreide anamnese, uitgebreid lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek dat tenminste BSE, CRP, CK, TSH, Hb, leucocyten, leucocyten differentiatie, kreatinine, alkalisch fosfatase, ALAT, calcium, glucose, ferritine en een urinesediment omvat.
 - Huisartsen wordt geadviseerd om ter registratie van de diagnose QVS gebruik te maken van de ICPC-code A04 (moeheid/zwakte) en de standaardtekst te overschrijven met de tekst '*Q-koortsvermoeidheidssyndroom*'.
 - Bedrijfs- en verzekeringsartsen wordt geadviseerd om ter registratie van de diagnose QVS gebruik te maken van de CAS code A489 (late gevolgen van een

infectieziekte), met daarbij in het vrije tekstveld vermelding van 'Q-koortsvermoeidheidssyndroom'.



1. Vermoeidheid komt bij QVS-patiënten bijna nooit voor als geïsoleerde klacht. Veelal wordt een breed scala aan bijkomende klachten gerapporteerd. Zie stap 3 en paragraaf 3.3.1 van de richtlijn voor een beschrijving van kenmerkende klachten.
2. Bij twijfel: raadpleeg een Q-koortsspecialist.
3. Indien de depressieve stoornis een reactie lijkt op de ernstige vermoeidheid en de daaruit voortvloeiende beperkingen dient de diagnose QVS wel overwogen te worden. Wel dient de behandelaar zich bewust te zijn van het feit dat eerst de behandeling van de depressieve stoornis aandacht behoeft. Bij depressieve klachten in reactie op klachten en beperkingen zonder dat sprake is van een depressieve stoornis kan de diagnose QVS gesteld worden en kan de behandeling gericht zijn op QVS.

Figuur 1 Stroomdiagram diagnose Q-koortsvermoeidheidssyndroom (voor grotere versie: zie bijlage 4).

Stap 3 Inventariseer klachten en ervaren beperkingen

Klachten

Bij QVS-patiënten en bij patiënten met klachten die minimaal 6 maanden aanhouden na een acute Q-koortsinfectie, staat vermoeidheid als klacht voorop. De vermoeidheid komt echter bijna nooit voor als geïsoleerde klacht. Veelal wordt een breed scala aan bijkomende klachten gerapporteerd. Patiënten kunnen onder andere de volgende kenmerkende klachten ervaren:

- Niet uitgerust wakker worden
- Toename van klachten na inspanning, ook wel Post Exertional Malaise (PEM) genoemd
- Klachten met betrekking tot concentratie en geheugen
- Hoofdpijn
- Spierpijn
- Gewrichtspijn
- Keelpijn en/of pijnlijke lymfeklieren
- Depressieve klachten

De klachten zijn niet gelimiteerd tot deze lijst. Het klachtenspectrum is zeer divers (zie voor overzicht bijlage 2).

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert zorgverleners het uitgebreide scala aan klachten waarmee QVS-patiënten zich kunnen presenteren te inventariseren en hierop hun behandeling en begeleiding af te stemmen.

Ervaren beperkingen

De vermoeidheid en andere kenmerkende klachten resulteren in een hoge ziektelast. Zo voelen QVS-patiënten (en patiënten met klachten die minimaal 6 maanden aanhouden na een acute Q-koortsinfectie) zich (ook op de lange termijn) minder gezond, ervaren zij minder kwaliteit van leven en beperkingen in fysiek en sociaal functioneren en dagelijkse activiteiten. QVS (en klachten die minimaal 6 maanden aanhouden na een acute Q-koortsinfectie) hebben bij een aanzienlijk deel van de patiënten ook impact op de werkstatus. Er is sprake van een daling van het percentage mensen met betaald werk, een daling van het aantal uren betaald werk, een lager werkvermogen, een lagere tevredenheid met het werk en een grotere behoefte aan herstel na het werk.

Een duidelijke en zorgvuldige inventarisatie van klachten en beperkingen is een voorwaarde voor het zeker stellen van een gedegen zorgtraject. Voor het objectiveren van klachten en beperkingen zijn (gevalideerde) vragenlijsten beschikbaar.

Aanbeveling

- De werkgroep adviseert zorgverleners bij QVS-patiënten rekening te houden met het langdurig aanhouden van een verminderde gezondheid en kwaliteit van leven en op het ervaren van beperkingen op fysiek en sociaal functioneren en dagelijkse activiteiten en hierop hun behandeling en begeleiding af te stemmen.
- De werkgroep adviseert zorgverleners bij QVS-patiënten rekening te houden met de impact van QVS op het werk en het werkvermogen, en met een hogere behoefte aan herstel na het werk, en hierop hun begeleiding af te stemmen.
- De werkgroep adviseert zorgverleners klachten en beperkingen van patiënten met QVS systematisch te inventariseren. Het is van belang bij de patiënt na te

vragen wat de gevolgen van de klachten zijn op het functioneren en participeren in brede zin: welke belemmeringen ervaart de patiënt op lichamelijk, mentaal, emotioneel en/of maatschappelijk gebied. Voor het vervolgen en/of objectiveren van de door de patiënt ervaren klachten en beperkingen kan, waar mogelijk en relevant, gebruik worden gemaakt van gevalideerde vragenlijsten. Geschikte vragenlijsten zijn o.a. de Checklist Individuele Spankracht (CIS), RAND-36, Sociale activiteiten lijst (SAL), 4DKL en BDI-PC.

Stap 4 Bespreek behandelopties

Van belang is dat arts en patiënt samen de mogelijkheden van behandeling en verlichting van klachten verkennen. Naast aandacht voor de vermoeidheidsklachten is het van belang aandacht te hebben voor andere QVS-gerelateerde klachten en beperkingen. Dit geldt bij zowel volwassenen als kinderen met QVS. Het open en volledig informeren over behandelingsmogelijkheden, wat er bekend is over de werkzaamheid en risico's daarvan, en over de ervaringen van patiënten, is daarbij van belang.

Antibiotica

Doxycycline is niet effectief in de behandeling van QVS en heeft een grote kans op bijwerkingen. Er is geen evidence en er zijn geen redenen te veronderstellen dat andere groepen antibiotica wel effectief zullen zijn bij de behandeling van QVS.

Cognitieve gedragstherapie

Cognitieve gedragstherapie (CGT) is voor een deel van de QVS-patiënten een effectieve behandeling voor vermoeidheid op korte termijn. Niet alle QVS-patiënten hebben baat bij CGT. Het is onduidelijk welke factoren therapie succes of non respons voorspellen. Er is geen bewijs voor de positieve effecten van CGT voor de behandeling van vermoeidheid bij QVS-patiënten op lange termijn. Het is onduidelijk welke factoren een rol spelen bij de terugval na een positief effect van CGT. Mogelijk dat herhalingsessies (boostersessies) na afronden van de CGT een langduriger effect kunnen waarborgen. Dit is echter nog niet onderzocht.

Overige behandel mogelijkheden

Er is geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar over de effectiviteit van Graded Exercise Therapie, multidisciplinaire- en/of paramedische behandeling en/of het gebruik van supplementen bij patiënten met QVS.

Aanbeveling

- De werkgroep adviseert behandelaars om samen met de patiënt mogelijkheden tot behandeling te bespreken, verlichting van klachten te bieden en strategieën te verkennen om met de beperkingen om te gaan.
- De werkgroep raadt sterk af om antibiotica voor te schrijven voor de behandeling van QVS.
- Gegeven de positieve effecten op vermoeidheid op korte termijn bij een deel van de patiënten met QVS is het overwegen van cognitieve gedragstherapie (CGT) van belang. De werkgroep adviseert CGT met de patiënt te bespreken en

de mogelijkheid hiertoe aan te bieden aan patiënten met QVS.

- Indien CGT in overleg met de patiënt wordt overwogen adviseert de werkgroep verwijzing naar een gespecialiseerde behandelaar die CGT voor QVS en/of ME/CVS kan bieden.¹
- Te overwegen valt om bij een positief effect van CGT na afronding van de therapie herhalings sessies ('boostersessies') aan te bieden. Mogelijk kunnen boostersessies mensen helpen de geboekte vooruitgang vast te houden. De effectiviteit hiervan is echter nog niet onderzocht.
- De werkgroep is van mening dat bij QVS-patiënten graded exercise therapie, multidisciplinaire of paramedische behandeling kan worden overwogen. De werkgroep adviseert zorgverleners de mogelijkheid hiervan met de patiënt te bespreken.
- De werkgroep adviseert grote terughoudendheid bij complementaire behandelingen i.v.m. het ontbreken van bewijs voor effectiviteit en veiligheid.

Behandel- en begeleidingsopties bij kinderen met QVS

Er is geen literatuur over behandel- en begeleidingsopties bij kinderen met QVS.

Aanbeveling

- De werkgroep raadt het gebruik van antibiotica bij kinderen met QVS sterk af. Dit gezien de grote kans op bijwerkingen en het feit dat er bij volwassenen geen effect van antibiotische behandeling is aangetoond bij QVS.
- Zolang geen gegevens bekend zijn over behandel- en begeleidingsopties bij kinderen met QVS adviseert de werkgroep kinderen door te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum en een integrale aanpak en begeleiding op maat te bieden en de vigerende richtlijn 'Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK) bij kinderen' als leidraad te nemen.

Ondersteuning van de patiënt

Patiënten hebben behoefte aan ondersteuning en informatie over hun aandoening en beschikbare behandelopties. Dit helpt hen hun aandoening beter te begrijpen en vergroot de kwaliteit van leven. Informatie geeft hen handvatten om de zorg te vinden waar zij behoefte aan hebben. Het omvat ook het gesprek aangaan over hoe patiënten met dit alles het beste kunnen omgaan, gegeven hun behoeften, kennis en ervaring en het bieden van begeleiding bij het zoeken van de zorg die zij nodig hebben. Naast medische kennis en informatie over behandelmogelijkheden hebben patiënten ook behoefte aan informatie op financieel vlak en ondersteuning bij terugkeer naar werk, school of opleiding.

Aanbeveling

- De werkgroep adviseert ondersteuning, educatie en counseling van QVS-patiënten en aandacht te hebben voor bijkomende (psychosociale) problematiek.
- De werkgroep adviseert behandelaars aandacht te hebben voor empowerment en sociale steun voor patiënten met QVS.
- Het is belangrijk dat zorgverleners patiënten attenderen op de mogelijkheden van contact met lotgenoten en patiëntenorganisaties zoals Q-uestion.

¹ Voor informatie over gespecialiseerde CGT-behandelaars kan contact worden opgenomen met het Nederlands Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid (NKCV) van het Amsterdam UMC.

Stap 5 Ondersteun bij re-integratie

De wettelijke bepalingen omtrent re-integratie (terugkeren in werk) wordt geregeld in de Wet Verbetering Poortwachter. Werkgever en werknemer zijn beiden verantwoordelijk voor een terugkeer naar werk en moeten in een re-integratiedossier nauwkeurig bijhouden wat hun inspanningen zijn. Gebeurt dat niet, dan kan dat van invloed zijn op de loondoorbetaling en uitkering.

Zowel de werkgever als de zieke werknemer zijn verantwoordelijk voor de re-integratie. Dat betekent dat zij er beiden alles aan moeten doen om de getroffen werknemer zo snel mogelijk weer aan het werk te krijgen. Voor de verzuimbegeleiding moet de werkgever een contract hebben met een geregistreerd bedrijfsarts.

Om te zorgen voor een snelle en effectieve re-integratie is de regeling procesgang eerste en tweede ziektejaar ingesteld. Deze schrijft voor wat werkgever en werknemer moeten doen vanaf de eerste week van de ziekmelding (zie voor gedetailleerde informatie paragraaf 3.5).

Uiterlijk in de 6e week dient de werknemer gezien te worden door de bedrijfsarts voor een verzuimconsult. De bedrijfsarts zal dan de problematiek inventariseren en werkgever en werknemer een re-integratieadvies geven. Het reïntegratie-advies wordt gegeven in de vorm van een probleemanalyse. Dit is een van de formele stukken voor het reïntegratiedossier dat in het kader van de Wet Verbetering Poortwachter moet worden bijgehouden. Dit doet de bedrijfsarts aan de hand van een medische en arbeidsgeneeskundige anamnese waarbij wordt doorgevraagd over de precieze aard van de werkzaamheden, arbeidsomstandigheden, mogelijke infectiebronnen in de (werk)omgeving en ten slotte of er sprake is van co-morbiditeit.

De bedrijfsarts inventariseert het herstelgedrag van de werknemer. Bijvoorbeeld of de werknemer zich onder behandeling heeft gesteld en of de behandeladviezen van de behandelaar worden opgevolgd.

Het behandelingstraject voor QVS-patienten dient gebaseerd te zijn op de richtlijn QVS. Dit betekent dat behandelaars samen met de patiënt mogelijkheden tot behandeling hebben besproken. Dat cognitieve gedragstherapie, graded exercise therapie, multidisciplinaire of paramedische behandeling als mogelijke behandelopties zijn overwogen. Dat verlichting van klachten is geboden en strategieën zijn verkend om met de beperkingen om te gaan.

De bedrijfsarts adviseert werkgever en werknemer om, rekening houdend met de belastbaarheid van de patiënt, een activerend re-integratietraject te volgen en goed te monitoren hoe het gaat, alles te documenteren in een plan van aanpak en om bij stagnatie laagdrempelig aan de bel te trekken.

De bedrijfsarts wordt geadviseerd om bij een verzuimduur vanaf een half jaar periodiek een vragenlijst af te nemen voor het objectiveren van de ernst van de vermoeidheid. De werkgroep beveelt hiervoor de Checklijst Individuele spankracht (CIS-vragenlijst) aan. Daarnaast kunnen eventueel andere vragenlijsten (zoals beschreven in paragraaf 3.3.4) worden gebruikt.

Indien de verwachting is dat werknemer aan het einde van het eerste verzuimjaar nog niet geschikt zal zijn voor zijn arbeid, stelt de bedrijfsarts werkgever en werknemer voor een inzetbaarheidsprofiel te maken en een arbeidsdeskundig onderzoek te laten verrichten.

Na een jaar verzuim volgt de eerstejaarsevaluatie. Indien er tegen het einde van het eerste ziektejaar nog geen definitief zicht is op duurzame werkhervatting in

(mogelijk aangepaste) eigen of (andere) passende werkzaamheden bij de eigen werkgever, stellen werkgever en werknemer het plan van aanpak bij, mede gericht op de inzet van een werkhervatting bij een andere werkgever (tweede spoor).

Het eerste spoor (hervatting bij eigen werkgever) wordt pas afgesloten als uit het arbeidsdeskundig rapport blijkt dat dit traject geen toegevoegde waarde meer heeft.

De werkgever moet alle re-integratie inspanningen bijhouden in een re-integratiedossier. Dit vormt de basis van het re-integratieverslag dat aan het einde van het re-integratietraject moet worden opgemaakt en dat dient om te beoordelen of werkgever en werknemer voldoende hebben gedaan om terugkeer naar werk mogelijk te maken. Leiden alle inspanningen niet tot terugkeer naar het werk, dan moet de werknemer een WIA-aanvraag indienen bij het UWV. Voordat een eventuele WIA-uitkering wordt toegekend, beoordeelt het UWV of aan de re-integratie-inspanningen is voldaan.

Hoofdstuk 3. Toelichting en verantwoording zorgtraject

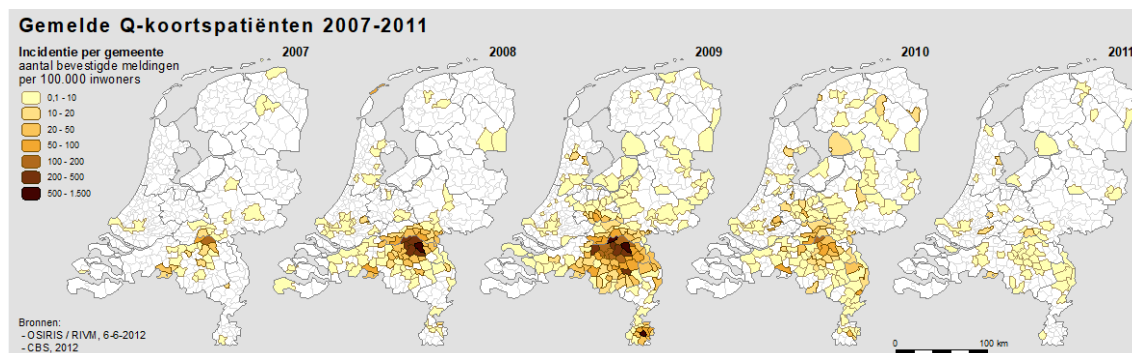
3.1 Epidemiologie

3.1.1 Vóórkomen van QVS bij volwassenen

Wetenschappelijke onderbouwing

In 1956 werden in Nederland de eerste drie gevallen van acute Q-koorts beschreven (Westra 1958, Richardus 1984). Sinds 1975 is Q-koorts bij mensen een meldingsplichtige ziekte. Tot en met 2006 was Q-koorts in Nederland een zeldzame ziekte met tussen de 5-30 nieuwe patiënten per jaar. Uit retrospectief onderzoek zijn aanwijzingen gekomen dat er sinds 2005 al een toename in het aantal ziekenhuisopnames waarneembaar was die gerelateerd kon worden aan besmette bedrijven (Van den Wijngaard 2011).

Tussen 2007-2011 was sprake van een Q-koortsepidemie in Nederland. De ziekte verspreidde zich vanuit het Brabantse dorp Herpen over het hele land en groeide uit tot de grootste beschreven Q-koortsepidemie ter wereld. Er wordt geschat dat er tussen 2007 en 2009 minimaal 32.200 mensen besmet raakten met Q-koorts (Kampschreur 2013, Van der Hoek 2012), waarbij ruim 3500 patiënten met een acute Q-koortsinfectie zijn gemeld. Inmiddels is de incidentie van een acute Q-koortsinfectie conform de periode voor de Q-koortsepidemie.



Figuur 2: Gemelde Q-koortspatiënten 2007 – 2011 (Bron: RIVM.nl)

Het aantal gemelde patiënten was het hoogst in 2009 (2.354). Vanaf eind 2009 zijn veterinaire maatregelen getroffen (ruiming drachtige dieren op besmette bedrijven eind 2009 en voorjaar 2010 en vaccinatieplicht vanaf 2010 voor een groot aantal geiten- en schapenbedrijven). Na 2010 is het aantal ziektegevallen sterk afgenomen tot ongeveer 12-22 gevallen per jaar in de afgelopen jaren.

	Totaal aantal meldingen van acute Q-koorts per kalenderjaar
2018	17 ²
2017	22
2016	12
2015	22
2014	28

² Stand over 2018 per 10 januari 2019.

2013	19
2012	66
2011	81
2010	504
2009	2354
2008	1000
2007	168

Bron: RIVM.nl en Atlasinfectieziekten.nl

Veel patiënten beschrijven na de acute episode nog een periode van vermoeidheid en andere kenmerkende klachten. Aangenomen wordt dat ongeveer 20% van de patiënten na een acute Q-koortsinfectie het Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS) ontwikkelt (Ayres 1996, Marmion 1996, Marmion 2002, Marmion 2009, Morroy 2011, Shannon 1992, Wildman 2002).

Conclusie

Niveau 3	Ongeveer 20% van de patiënten die een acute Q-koortsinfectie doormaakt ontwikkelt QVS.
----------	--

Aanbeveling

Hoewel de verwachting is dat het aantal acute infecties op het huidige niveau zal blijven, zullen klinici alert moeten blijven op de langdurige gevolgen van Q-koorts.
--

3.1.2 Voorspellende factoren

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is weinig bekend over het ontstaan van QVS. Specifieke aanwijzingen voor psychologische of microbiologische voorspellende factoren voor het ontstaan van QVS zijn er niet (Morroy 2016b). Bewijs dat genetische factoren een rol spelen bij het ontstaan van vermoeidheid en andere kenmerkende klachten na Q-koorts, is erg beperkt, en behoeft meer aandacht (Morroy 2016b).

De ernst van de acute Q-koortsinfectie lijkt een belangrijke voorspeller voor persisterende vermoeidheid en QVS (Hickie 2006, Morroy 2016b, Hopper 2016, Hulme 2017). De ernst van de acute Q-koortsinfectie lijkt een voorspeller voor langere duur van de klachten (Hopper 2017). Daarnaast zijn bestaande gezondheidsproblemen geassocieerd met een afgenomen gezondheidsstatus en vermoeidheid op langere termijn (Morroy 2012, Van Loenhout 2015b). Leeftijd, geslacht en opleidingsniveau hebben geen invloed (Morroy 2011).

Uit onderzoek naar voorspellers van postinfectieuze vermoeidheid, niet specifiek QVS, blijkt dat reeds aanwezige gezondheidsproblemen en vermoeidheidsklachten, fysiek disfunctioneren, het aantal symptomen, de ernst van de vermoeidheid, de mate van ervaren psychische distress, bepaalde opvattingen en gedrag (zoals nemen van bedrust of een alles of niets reactie) het chronisch worden van de vermoeidheid te voorspellen. Een goede conditie tijdens de infectie vermindert het risico op postinfectieuze vermoeidheid (Hulme 2017).

Conclusie

Niveau -	Er is weinig bekend over het ontstaan van QVS.
----------	--

Niveau 3	De ernst van de acute Q-koortsinfectie en bestaande gezondheidsproblemen lijken een risicofactor voor persistente vermoeidheid en QVS.
----------	--

Aanbeveling

De werkgroep adviseert zorgverleners bewust te zijn van het vóórkomen van QVS bij patiënten die een acute Q-koortsinfectie doormaken of recent hebben doorgemaakt.
--

3.1.3 Natuurlijk beloop

Wetenschappelijke onderbouwing

De meeste patiënten met een acute Q-koortsinfectie herstellen spontaan of na behandeling met antibiotica, vaak binnen een week. Een deel van de patiënten behoudt langduriger klachten, onder andere van vermoeidheid. Uit wetenschappelijk onderzoek bij Q-koortspatiënten blijkt dat veel klachten binnen zes maanden spontaan overgaan (Hickie 2006, Limonard 2010). In een minderheid van de patiënten herstellen de klachten ook nog spontaan na deze periode.

Er zijn geen gepubliceerde studies gevonden die het natuurlijk beloop van QVS beschrijven. Wel is literatuur beschikbaar over het beloop van vermoeidheid na een acute Q-koortsinfectie, waarbij de diagnose QVS niet is vastgesteld.

Na een acute Q-koortsinfectie rapporteert 69% van de patiënten klachten van vermoeidheid. Na 6 maanden rapporteert nog 52% van de patiënten vermoeidheid en na 12 maanden 26% (Limonard 2010). Sommige studies rapporteren hogere percentages patiënten met ernstige vermoeidheid na een acute Q-koortsinfectie (Van Loenhout 2014, Van Loenhout 2015b). Ook bij langdurige follow-up blijkt vermoeidheid nog steeds vaak voor te komen (Morroy 2011, Van Loenhout 2015b, Van Loenhout 2015c). Er is zelfs een publicatie waarbij vermoeidheid beschreven wordt tot 74 maanden na de initiële infectie (Penttila 1998). Dit zijn geen van alle prospectief opgezette studies en er is geen rekening gehouden met co-morbiditeit.

Er is geen relevante literatuur gevonden over de rol van co-morbiditeit bij het verdere beloop van vermoeidheidsklachten na een acute Q-koortsinfectie. Ook is geen literatuur over de prognose bij QVS aangetroffen. Uit een recente nog niet gepubliceerde studie (*ongepubliceerde data*, Reukers et al 3) naar de impact van QVS op het werk blijkt dat het aantal QVS-patiënten met betaald werk daalt over de jaren na de acute Q-koortsinfectie, en dat patiënten een verminderd werkvermogen, een lagere werktevredenheid en een grotere behoefte aan herstel na werk ervaren in vergelijking met een controlegroep uit de algemene bevolking (zie paragraaf 3.3.3). Ondanks dat geen onderscheid gemaakt kon worden tussen QVS-patiënten die behandeld werden en QVS-patiënten met een natuurlijk beloop, toont dit onderzoek wel aan dat de prognose in zijn algemeenheid niet gunstig is.

Conclusie

Niveau 3	Na een acute Q-koortsinfectie is vermoeidheid een veel voorkomende klacht. In de eerste zes maanden na een acute Q-koortsinfectie is de kans op spontaan herstel groot.
Niveau -	Er zijn geen gepubliceerde studies gevonden die het natuurlijk beloop van QVS beschrijven.

Niveau -	Er is geen literatuur gevonden over de rol van co-morbiditeit noch over de prognose na QVS.
----------	---

Overwegingen

Gezien de grote kans dat de klachten spontaan herstellen in de eerste zes maanden na een acute Q-koortsinfectie wordt afgeraden de diagnose QVS eerder dan na zes maanden te stellen. Met adviezen over hoe om te gaan met de symptomen hoeft niet gewacht te worden tot de diagnose gesteld is (Turnbull 2007). Aangeraden wordt de patiënt in ieder geval een aantal algemene gezondheidsadviezen te geven. Deze zijn afgeleid uit het onderzoek naar voorspellers voor het chronisch worden van vermoeidheid na een acute infectie en evidence-based gedragsinterventies die worden toegepast bij chronische vermoeidheid (Hulme 2017).

Aanbeveling

Gezien de grote kans dat klachten spontaan herstellen in de eerste zes maanden na een acute Q-koortsinfectie wordt geadviseerd het natuurlijk beloop tot zes maanden na aanvang van de infectie af te wachten.

In deze periode biedt de arts ondersteuning van klachten en verkent samen met de patient strategieën om met klachten en beperkingen om te gaan. Daarnaast kunnen een aantal algemene gezondheidsadviezen voor het dagelijks leven worden meegegeven. Adviseer patiënten bijvoorbeeld op geleide van klachten, beperkingen en belastbaarheid:

- Ondanks de vermoeidheid en andere kenmerkende klachten de rol in het dagelijkse leven (inclusief gezin, werk, sociale activiteiten en hobby's) zoveel mogelijk te blijven vervullen, zo nodig aangepast
- Te zorgen voor een vast slaap-waakritme, en overdag langdurig slapen te voorkomen;
- In beweging te blijven door bijvoorbeeld te wandelen of fietsen, eventueel in een lager tempo of op een ander niveau;
- Mentaal actief te blijven;
- Fysieke, mentale en sociale activiteiten af te wisselen en activiteiten gelijkmatig te verdelen;
- Proberen te voorkomen dat de vermoeidheid en andere kenmerkende klachten een centrale plek krijgen in het leven.

3.1.4 Overeenkomsten en verschillen QVS en ME/ CVS

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur zijn aanwijzingen te vinden dat verschillende postinfectieuze vermoeidheidssyndromen als ME/ CVS op te vatten zijn (Hickie 2006). Verschillende onderzoekers wijzen op de overeenkomsten tussen QVS en ME/ CVS (Yakubo 2013, Keijmel, 2015). Ook het beloop gedurende het eerste jaar na de infectie lijkt bij QVS niet anders dan bij ME/ CVS (Wildman 2002). Er zijn meerdere onderzoeken die beschrijven dat een deel van de patiënten, die na een acute Q-koortsinfectie vermoeidheid ontwikkelt, uiteindelijk voldoet aan de internationale criteria van ME/ CVS (Fukuda 1994) met percentages variërend van 8 tot 42% (Ayres 2002, Ayres 1998, Marmion 1996, Wildman 2002).

Er zijn slechts een beperkt aantal onderzoeken gedaan naar de overeenkomsten en verschillen tussen ME/ CVS en klachten na een acute Q-koortsinfectie of QVS. Een vergelijking van patiënten die een acute Q-koortsinfectie hadden doorgemaakt (n=84) met gematchte controles (n=85) liet zien dat patiënten weliswaar ernstiger

moe waren, maar niet vaker voldeden aan de criteria voor ME/CVS (Strauss 2012). Een cross-sectionele studie waar 62 ME/CVS-patiënten vergeleken werden met 6 QVS-patiënten liet geen verschillen in genexpressie zien (Zhang 2010). Een recente Nederlandse studie heeft de klachten, het functioneren, en het laboratoriumonderzoek van goed gedefinieerde QVS- en ME/CVS-patiënten vergeleken (Keijmel 2015). Er werden 88 QVS-patiënten vergeleken met 173 ME/CVS-patiënten. Hieruit bleek dat het percentage vrouwen lager was bij QVS-patiënten dan bij ME/CVS-patiënten. QVS-patiënten hadden gemiddeld een hoger BMI en bleken gemiddeld ouder. QVS-patiënten bleken minder additionele symptomen te hebben. QVS-patiënten rapporteerden minder vaak gevoelige lymfeklieren. Er was geen verschil in ernst van vermoeidheid, functionele beperkingen of psychologische distress. Er werden geen relevante verschillen gevonden in uitkomsten van laboratoriumonderzoek.

Bij ME/CVS spelen factoren een rol die de vermoeidheid in stand kunnen houden. Zo zijn bij ME/CVS de volgende herstelbelemmerende factoren beschreven: fysieke inactiviteit of periodieke overactiviteit, een sterke somatische attributie, verhoogde aandacht voor lichamelijke sensaties, een negatieve self-efficacy (gevoel van controle over vermoeidheid) en gebrek aan sociale steun of juist een omgeving die te veel nadruk legt op de vermoeidheid (Vercoulen 1998, Prins 2005). Vergelijking van deze factoren tussen QVS- en ME/CVS-patiënten liet zien dat QVS-patiënten lichamelijk actiever waren en sterkere somatische attributies hadden (Keijmel 2015). Het model van in stand houdende factoren van ME/CVS bleek niet te passen bij QVS. QVS-patiënten bleken actiever, en vaker fluctuerend actief. Daarnaast zijn QVS-patiënten vaker man en gemiddeld ouder.

Een ander verschil is het beginpunt van de aandoening; in QVS is een acute Q-koortsinfectie de uitlokkende factor en bij ME/CVS is vaker onduidelijk wat het beginpunt van de vermoeidheid is. Deze uitlokkende factor heeft ook gevolgen voor de opvattingen van de patiënt met QVS. Hij/zij kan namelijk het ontstaan van de klachten toeschrijven aan de Q-koortsinfectie. Bij ME/CVS-patiënten is minder vaak een duidelijke uitlokkende factor aan te wijzen.

Conclusie

Niveau 3	Vergelijking tussen QVS en ME/CVS toont overeenkomsten in klachten en beloop gedurende het eerste jaar. Een verschil is het beginpunt van de aandoening; in QVS is acute Q-koorts de uitlokkende factor en bij ME/CVS is vaker onduidelijk wat het beginpunt van de vermoeidheid is. Daarnaast zijn QVS-patiënten vaker man, zijn ze gemiddeld ouder en fysiek actiever.
----------	--

Aanbeveling

De werkgroep acht het zinvol QVS en ME/CVS als aparte entiteiten te beschouwen.

3.1.5 Vóórkomen van QVS bij kinderen

Wetenschappelijke onderbouwing

Enkele gepubliceerde Q-koortscohorten omvatten wel een aantal kinderen, maar bespreken deze niet apart. Dupuis et al (1985) beschrijven een korte epidemie in 415 personen door een besmette kudde schapen, waarvan 191 personen duidelijk symptomatisch waren. Van deze symptomatische personen bleven er velen klachten van ernstige vermoeidheid en anorexie met gewichtsverlies houden gedurende een flink aantal weken (precieze aantal en duur is niet vermeld). Van de 80 kinderen in dit cohort bleven er 70 asymptomatisch. Of er kinderen bij waren met langdurige ernstige vermoeidheid wordt niet vermeld.

Diverse artikelen zijn verschenen over een cohort van 30 personen (gemiddelde leeftijd 29 jaar, range 15-77 jaar) rond Dubbo, Australië, waarvan 8 met acute Q-koorts (en 17 met Epstein Barr en 5 met Ross River-virusinfecties) (Bennett 1998, Hickie 2006, Vollmer-Conna 2008, Hopper 2016, Galbraith 2011). Hier wordt ook voor kinderge relateerde informatie naar verwezen. Bij nadere analyse blijkt echter dat alle Q-koortspatiënten uit dit Dubbo-cohort volwassenen waren.

Daarnaast wordt in de literatuur een cohort van 20 kinderen beschreven met een acute Q-koortsinfectie en 1 met chronische Q-koorts (3-14 jaar, in het zuidwesten van Queensland, Australië (Barralet 2004). Alle kinderen herstelden, maar twee kinderen hadden terugkerende symptomen, en drie kinderen waren ernstig vermoeid gedurende drie maanden of meer (precieze duur is niet vermeld). Een Japanse casestudie beschrijft een 13-jarige jongen die langdurig ernstig vermoeid was (nog niet volledig hersteld na 6 maanden) na een acuut ziektebeeld met negatieve serologie maar positieve serum PCR op Q-koorts; de bron van infectie konden de auteurs niet identificeren (Yakubo 2013).

In een review uit 2002 wordt de casuïstiek van alle tot dan toe gepubliceerde kinderen met een acute Q-koortsinfectie en chronische Q-koorts samengevat (Maltezou 2002). De duur van de klachten en het al dan niet vóórkomen van chronische vermoeidheid als klacht wordt in dit review niet besproken. Ook in andere publicaties wordt voor wat betreft kinderen naar dit review verwezen (Terheggen 2006). In een review over chronisch vermoeidheidssyndroom bij kinderen (Anbu 2009) wordt beschreven dat enkele gevallen geassocieerd zijn met Epstein Barr virus, Q-koorts en virale meningitis. Hierbij wordt gerefereerd naar White (2004), die zich ook op referenties baseert. Bij nazoeken blijken in de oorspronkelijke referenties geen kinderen met chronische vermoeidheid specifiek na Q-koorts te zijn beschreven.

In de systematische review over QVS uit 2016 (Morroy 2016b) worden kinderen niet besproken. Een scoping review uit 2017 bespreekt artikelen over het postinfectieus chronisch vermoeidheidssyndroom, o.a. bij Q-koorts, met een gemiddelde leeftijd variërend van 16 tot 48 jaar (precieze aantal patiënten met Q-koorts en hun leeftijd niet vermeld) (Hulme 2017).

Conclusie

Niveau -	In de literatuur is geen antwoord te vinden op de vraag of QVS voorkomt bij kinderen.
----------	---

Overwegingen

Het feit dat geen gegevens in de literatuur te vinden zijn over het vóórkomen van QVS bij kinderen is geen bewijs dat QVS bij kinderen niet voorkomt.

Aanbeveling

Zolang niet vaststaat of QVS bij kinderen voorkomt is van belang deze diagnose niet te lichtvaardig te stellen. Dit om een andere onderliggende diagnose niet te missen dan wel onnodige medicalisering te voorkomen. Anderzijds is het van belang om de mogelijkheid van deze diagnose niet te lichtvaardig als "niet bij kinderen vóórkomend" te verwerpen.

3.2 Diagnose

3.2.1 Diagnose QVS

Wetenschappelijke onderbouwing

Na een acute Q-koortsinfectie houdt een deel van de patiënten langdurig last van ernstige vermoeidheid en andere kenmerkende klachten, zonder dat de Q-koortsbacterie aantoonbaar is in het lichaam. Aangenomen wordt dat dit ongeveer 1 op de 5 patiënten na een acute Q-koortsinfectie betreft (Ayres 1996, Marmion 2002, Marmion 1996, Marmion 2009, Morroy 2011, Shannon 1992, Wildman 2002). De term Q-koorts vermoeidheidssyndroom werd geïntroduceerd in 1992 (Shannon 1992). Er volgden geen internationale consensus criteria ten aanzien van de diagnose. In de eerdere versie van de landelijke LCI-richtlijn QVS uit 2012 werden voor het eerst diagnose criteria opgesteld, voortvloeiend uit de tot dan toe gepubliceerde literatuur over QVS. Inmiddels zijn deze criteria vigerend binnen Nederland en is er in het buitenland aansluiting gezocht bij deze criteria.

Zoals in paragraaf 3.1.3 beschreven is, is er tot 6 maanden na een acute Q-koortsinfectie een goede kans op herstel van de vermoeidheidsklachten en andere kenmerkende klachten terwijl de kans op herstel na 6 maanden aanzienlijk kleiner is. Om die reden wordt geadviseerd om de diagnose QVS niet te stellen binnen 6 maanden na de acute Q-koortsinfectie. Andere oorzaken van chronische vermoeidheid dienen zoveel mogelijk uitgesloten te worden voordat de diagnose QVS gesteld wordt (zie paragraaf 3.2.2 en 3.2.3).

Voor de diagnostiek van een acute Q-koortsinfectie is een richtlijn beschikbaar (LCI 2018). Serologisch onderzoek voor het aantonen van een doorgemaakte Q-koortsinfectie kan plaats vinden middels ImmunoFluorescence Assays (IFA). De IFA is op de langere termijn na een Q-koortsinfectie sensitiever voor het aantonen van een doorgemaakte Q-koortsinfectie dan ELISA of CBR. Inmiddels is bekend dat bij 12-20% van de patiënten met een bewezen acute Q-koortsinfectie na 10 jaar de antistoffen dalen tot onder de detectiegrens van de IFA (Wiolders 2015).

Een nieuwe ontwikkeling in de diagnostiek van een infectie door *C. burnetii* is de interferon-gamma release assay (IGRA; onder meer de Q-detect assay van Innatoss, Oss) waarmee de cellulaire immuunrespons wordt aangetoond.

Ten aanzien van de Q-detect sluit de werkgroep aan bij de landelijke richtlijn Q-koorts (LCI 2018). Er zijn tot op heden twee artikelen gepubliceerd waarbij de IGRA is geëvalueerd waaruit blijkt dat de humorale en de cellulaire immuunrespons op *C. burnetii*-infectie uiteen lopen (Schoffelen 2013a, Schoffelen 2013b). Er zijn materialen afgenomen voor een vergelijkend onderzoek tussen IFA en de Q-detect in een goed omschreven cohort (Wiolders 2015), maar de resultaten van deze vergelijking zijn (nog) niet gepubliceerd. De Q-detect zou mogelijk een rol kunnen krijgen in het aantonen van een doorgemaakte Q-koortsinfectie bij patiënten met een uiteindelijk negatief geworden serologie. Hiervoor is op dit moment nog onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing.

Conclusies

Niveau 4	<p>Er is sprake van QVS als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • de vermoeidheid minimaal zes maanden bestaat, en • er sprake is geweest van een laboratoriumbevestigde acute Q-koortsinfectie; of er is sprake geweest van een doorgemaakte ziekte-episode klinisch suggestief voor een acute Q-koortsinfectie met in een later stadium serologisch bewijs voor een
----------	---

	<p>doorgemaakte Q-koortsinfectie (mits er voorafgaand aan de ziekte-episode geen positieve Q-koortsserologie aanwezig was), en</p> <ul style="list-style-type: none"> • er géén sprake is van chronische Q-koorts; dat wil zeggen recente diagnostiek (< drie maanden) waarbij de IgG fase I titer < 1:1024 was (of <1:512 bij immuungecompromitteerde patiënten of patiënten met een vaatprothese of relevante hartafwijking), en • er géén somatische of psychiatrische co-morbiditeit anderszins is die de moeheid verklaart, en • er sprake is van vermoeidheid die aanzienlijke beperkingen in het dagelijks functioneren (werk en/of privé) veroorzaakt, en • de vermoeidheidsklachten niet aanwezig waren vóór de doorgemaakte acute Q-koortsinfectie en aansluitend daaraan zijn ontstaan of sindsdien duidelijk in ernst zijn toegenomen (het zogenaamde 'knikmoment').
Niveau 4	Serologisch onderzoek voor het aantonen van een doorgemaakte Q-koortsinfectie kan plaats vinden middels ImmunoFluorescence Assays (IFA). De IFA is sensitiever in het na langere termijn aantonen van een doorgemaakte Q-koortsinfectie dan ELISA of CBR.
Niveau -	Er zijn (nog) te weinig gegevens beschikbaar om de Q-detect te gebruiken in de diagnostiek van Q-koorts en derhalve ook in de diagnostiek van QVS

Overwegingen

Belang van de diagnose

Als een patiënt aan de criteria voldoet is het stellen van de diagnose QVS belangrijk. Voor de arts geeft het een basis om de patiënt te informeren over de aandoening en de behandelopties. Voor de patiënt kan de diagnose de angst voor mogelijke andere oorzaken van de klachten wegnemen. Daarnaast biedt het een basis voor vervolgstappen in het zorgtraject. Ook zorgt het voor herkenning en erkenning van klachten en ervaren beperkingen en maakt de diagnose het makkelijker om de omgeving te informeren over de aandoening. Een diagnose vormt tevens het startpunt voor het communiceren over behoeften, zoeken naar steun en het leren over de ziekte (Royal Australasian College of Physicians 2002, Drachler 2009).

Voor het stellen van de diagnose QVS is voldoende kennis bij de arts nodig omtrent QVS. Indien nodig wordt de patiënt doorverwezen naar een ter zake deskundige internist of kinderarts. Patiënten hebben soms het gevoel dat hun klachten niet serieus worden genomen of dat de arts weinig meelevend is. Bij patiënten die te maken hebben met een specialist in een gespecialiseerd centrum wordt dit veel minder ervaren en voelen patiënten zich meer begrepen (Prins 2000). Patiënten hebben behoefte aan een arts die informatie en feedback geeft, expertise heeft, interesse toont, naar de patiënt luistert, mogelijke behandelopties bespreekt en de patiënt aanmoedigt om vragen te stellen (Drachler 2009).

Registratie van de diagnose

Huisartsen worden geadviseerd om voor de registratie van de diagnose QVS gebruik te maken van de ICPC-code A04 (moeheid/zwakte) en de standaardtekst te overschrijven met de tekst "Q-koortsvermoeidheidssyndroom" (Versluis 1997). Bedrijfs- en verzekeringsartsen kunnen gebruik maken van de CAS code A489, met daarbij in het vrije tekstveld vermelding van 'QVS'. Weliswaar kan er op dit moment geen medische associatie gevonden worden tussen de diagnose QVS en een persisterende infectie, maar in verband met het belang van melding van

beroep gebonden aandoeningen door de bedrijfsarts wordt door de werkgroep toch de keuze gemaakt om de veroorzaker tot uiting te laten komen in de codering van de diagnose.

Aanbeveling

Om de diagnose QVS te kunnen stellen is voldoende kennis omtrent QVS bij de arts noodzakelijk. Indien nodig wordt de patiënt doorverwezen naar een ter zake deskundige internist of kinderarts.

Stel de diagnose QVS, indien:

1. de vermoeidheid minimaal zes maanden bestaat, en
2. er sprake is geweest van een laboratoriumbevestigde acute Q-koortsinfectie; of er is sprake geweest van een doorgemaakte ziekte-episode klinisch suggestief voor een acute Q-koortsinfectie met in een later stadium serologisch bewijs voor een doorgemaakte Q-koortsinfectie (mits er voorafgaand aan de ziekte-episode geen positieve Q-koortsserologie aanwezig was), en
3. er géén sprake is van chronische Q-koorts; dat wil zeggen recente diagnostiek (< drie maanden) waarbij de IgG fase I titer < 1:1024 was (of <1:512 bij immuungecompromitteerde patiënten of patiënten met een vaatprothese of relevante hartafwijking) (zie paragraaf 3.2.2), en
4. er géén somatische of psychiatrische co-morbiditeit anderszins is die de moeheid verklaart (zie paragraaf 3.2.3), en
5. er sprake is van vermoeidheid die aanzienlijke beperkingen in het dagelijks functioneren (werk en/of privé) veroorzaakt, en
6. de vermoeidheidsklachten niet aanwezig waren vóór de doorgemaakte acute Q-koortsinfectie en aansluitend daaraan zijn ontstaan of sindsdien duidelijk in ernst zijn toegenomen (het zogenaamde 'knikmoment').

Serologisch onderzoek voor het aantonen van een doorgemaakte Q-koortsinfectie dient bij voorkeur plaats te vinden middels ImmunoFluorescence Assays (IFA). Er zijn (nog) te weinig gegevens beschikbaar om de Q-detect te gebruiken in de diagnostiek van Q-koorts en derhalve ook in de diagnostiek van QVS.

Huisartsen wordt geadviseerd om ter registratie van de diagnose QVS gebruik te maken van de ICPC-code A04 (moeheid/zwakte) en de standaardtekst te overschrijven met de tekst '*Q-koortsvermoeidheidssyndroom*'.

Bedrijfs- en verzekeringsartsen wordt geadviseerd om ter registratie van de diagnose QVS gebruik te maken van de CAS code A489 (late gevolgen van een infectieziekte), met daarbij in het vrije tekstveld vermelding van '*Q-koortsvermoeidheidssyndroom*'.

3.2.2 Uitsluiten chronische Q-koorts

Wetenschappelijke onderbouwing

Chronische Q-koorts is een ander ziektebeeld dat uit een Q-koortsbesmetting (zowel na een acute Q-koortsinfectie als na een asymptomatisch doorgemaakte Q-koortsbesmetting) kan voortkomen en waarbij vermoeidheid als klacht kan voorkomen. Voor het stellen van de diagnose QVS is het noodzakelijk chronische Q-koorts uit te sluiten.

Chronische Q-koorts kan maanden tot jaren na een acute Q-koortsinfectie ontstaan. Dit gebeurt bij 1 tot 5% van de geïnfecteerde patiënten met endocarditis en

vaatinfecties als meest beschreven uitingsvormen (Delsing 2009). Dit kan asymptomatisch verlopen en indien er wel symptomen zijn, zijn die vaak weinig specifiek: koorts, (nacht)zweeten, vermoeidheid, anorexie en vermagering. Patiënten met chronische Q-koorts moeten voor behandeling en follow-up worden verwezen naar een specialist met expertise op het gebied van chronische Q-koorts (Persoon 2010). De diagnose chronische Q-koorts is een gecombineerde diagnose gebaseerd op *C. burnetii*-diagnostiek (PCR en IFA-fase I IgG-antistoffen), aanwezigheid van risicofactoren, klinische symptomen en beeldvorming.

Voor het uitsluiten van chronische Q-koorts is het belangrijk dat de IgG-fase I titer < 1:1024 is en dat dit recent, in de afgelopen drie maanden, bepaald is. Bij immuungecompromitteerde patiënten of patiënten met een aneurysma, vaatprothese, ernstige hartafwijking of kunstklep is een IgG fase I-titer van \geq 1:512 reden om door te verwijzen. Een richtlijn voor het stellen van de diagnose chronische Q-koorts is opgesteld door de Nederlandse consensusgroep ("Nederlandse consensus chronische Q-koorts") (Wegdam 2011). Tevens verwijst de werkgroep naar de LCI-richtlijn Q-koorts (LCI 2018).

Conclusie

Niveau 2	Chronische Q-koorts moet worden uitgesloten voordat de diagnose QVS gesteld kan worden.
----------	---

Aanbeveling

Sluit chronische Q-koorts (conform de Nederlandse consensus chronische Q-koorts) uit op basis van een recente (<3 maanden) IgG-fase I titer < 1:1024 en bij immuun gecompromitteerde patiënten of patiënten met risicofactoren voor chronische Q-koorts op basis van een IgG-fase I titer < 1:512.
--

3.2.3 Uitsluiten andere mogelijke diagnoses

Wetenschappelijke onderbouwing

Ernstige langdurige vermoeidheid kan ook ontstaan bij o.a. chronische infecties, endocriene ziekten, systeemziekten, maligniteiten, neurologische aandoeningen (o.a. MS), narcolepsie, slaap-apnoe en iatrogene oorzaken, bijvoorbeeld bijwerkingen van geneesmiddelen. Deze aandoeningen moeten redelijkerwijs worden uitgesloten door middel van een uitgebreide anamnese, uitgebreid lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek waarbij tenminste BSE, CRP, CK, TSH, Hb, leucocyten, leucocyten differentiatie, kreatinine, alkalisch fosfatase, ALAT, calcium, glucose, ferritine en een urinesediment worden gedaan. Op indicatie moet gericht aanvullend onderzoek verricht worden of moet de patiënt verwezen worden voor verder poliklinisch onderzoek. Elk onverklaard onderzoeksresultaat dat sterk doet denken aan een ziekte die de moeheid kan verklaren, en dat nog niet volledig is geanalyseerd, is een reden om de diagnose QVS (nog) niet te stellen (Reeves 2003).

Tijdelijke uitsluitdiagnoses zijn aandoeningen of problemen die net ontdekt zijn en nog behandeld moeten worden (bijvoorbeeld hypothyreoïdie, onbehandelde of instabiele diabetes mellitus, actieve infecties, ~~slaapdeprivatie~~), klachten/symptomen die weer overgaan (tijdens zwangerschap tot drie maanden post-partum, tot zes maanden na grote operaties, tot drie maanden na kleinere operaties), en ernstige aandoeningen waarvan onduidelijk is of de gevolgen binnen vijf jaar opgelost zijn en morbide obesitas (BMI >40) (Malouff 2008, Reeves 2003).

De diagnose QVS kan niet betrouwbaar gesteld worden bij één van de volgende psychiatrische stoornissen indien dit korter dan twee jaar bestaat voordat de klachten van QVS zijn ontstaan (Bleijenberg 2010, Malouff 2008, Reeves 2003): bipolaire stoornis; schizofrenie (alle types); waanstoornis of psychosen; dementie van elk type; organische hersenziekten; alcohol- en/of middelenmisbruik.

Tevens kan de diagnose QVS niet betrouwbaar gesteld worden bij één van de volgende psychiatrische stoornissen, indien dit korter dan vijf jaar bestaat voordat de klachten van QVS zijn ontstaan: eetstoornissen (anorexia of boulimia nervosa); depressie, als depressie eerder aanwezig was dan de vermoeidheid (Reeves 2003). Voor andere psychiatrische- en/of persoonlijkheidsstoornissen is geen evidence voorhanden. In elk van deze gevallen is het van belang dat de zorgverlener afweegt welke problematiek op de voorgrond staat en aandacht (i.c. diagnostiek en/of behandeling) behoeft.

Indien de depressieve stoornis een reactie lijkt op de ernstige vermoeidheid en de daaruit voortvloeiende beperkingen dient de diagnose QVS wel overwogen te worden. Wel dient de behandelaar zich bewust te zijn van het feit dat eerst de behandeling van de depressieve stoornis aandacht behoeft. Bij depressieve klachten in reactie op klachten en beperkingen zonder dat sprake is van een depressieve stoornis kan de diagnose QVS gesteld worden en kan de behandeling gericht zijn op QVS.

Conclusies

Niveau 4	Voordat de diagnose QVS gesteld kan worden moeten andere aandoeningen uitgesloten worden op basis van een uitgebreide anamnese, uitgebreid lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek.
----------	--

Aanbeveling

Sluit andere mogelijke aandoeningen uit op basis van een uitgebreide anamnese, uitgebreid lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek dat tenminste BSE, CRP, CK, TSH, Hb, leucocyten, leucocyten differentiatie, kreatinine, alkalisch fosfatase, ALAT, calcium, glucose, ferritine en een urinesediment bevat.

3.3 Klachten en ervaren beperkingen

In de literatuur wordt niet altijd onderscheid gemaakt tussen patiënten met persisterende klachten na een episode van acute Q-koortsinfectie en patiënten met QVS. Een (grote) groep Q-koortspatiënten heeft geen QVS, maar wel langdurige klachten. Daarnaast worden (internationaal) wisselende diagnose criteria voor QVS gehanteerd. De werkgroep heeft er derhalve voor gekozen om de tekst van dit hoofdstuk te richten op zowel patiënten met QVS als patiënten die minimaal 6 maanden na een episode van acute Q-koortsinfectie nog klachten en of beperkingen ervaren.

In de literatuursearch zijn daarom zowel artikelen meegenomen die klachten en beperkingen van patiënten met QVS beschrijven als artikelen die ingaan op klachten en beperkingen van patiënten die minimaal 6 maanden ervoor een acute Q-koortsinfectie doormaakten (i.e. patiënten die ≥ 6 maanden geleden werden geïnfecteerd met *C. burnetii*).

3.3.1 Klachten

Wetenschappelijke onderbouwing

In de literatuur wordt een breed scala aan klachten beschreven die langer dan zes maanden na een acute Q-koortsinfectie kunnen aanhouden (voor overzicht van klachten zie bijlage 2). Vermoeidheid blijkt telkens de meest op de voorgrond staande klacht te zijn. De vermoeidheid komt echter bijna nooit voor als geïsoleerde klacht. Veelal wordt een breed scala aan bijkomende klachten gerapporteerd.

In een vergelijkende studie uit 2015 (Keijmel 2015), toonden QVS-patiënten (volgens Nederlandse diagnose criteria QVS), naast vermoeidheid, langdurig de volgende klachten:

- Niet uitgerust wakker worden (93%)
- Toename van klachten na inspanning, ook wel post exertional malaise (PEM) genoemd (93%)
- Klachten met betrekking tot concentratie en geheugen (80-87%)
- Hoofdpijn (83%)
- Spierpijn (73%)
- Gewrichtspijn (62%)
- Keelpijn en/of pijnlijke lymfeklieren (24-39%)
- Depressie (26%) (op basis van een score van > 4 op de Beck Depression Inventory (BDI) – versie primary care, wat een indicatie is voor de aanwezigheid van klinische relevante depressieve klachten)

Bij patiënten met persisterende klachten die minimaal zes maanden na een acute Q-koortsinfectie aanhouden (al dan niet gediagnosticeerd met QVS, volgens andere dan Nederlandse diagnose criteria) worden in andere vergelijkende studies de volgende klachten beschreven: vermoeidheid, spierpijn, gewrichtspijn, klachten met betrekking tot concentratie en geheugen, slaapproblemen, hoofdpijn, wazig zicht, verhoogd (nacht)zweeten, hoest, keelpijn, kortademigheid (bij inspanning), pijn op de borst, verhoogde prikkelbaarheid, depressieve klachten/wisselende stemming, toename van klachten na inspanning, spierfasciculatie of -spasmen, duizeligheid, lichtintolerante, nasale en bronchiale congestie, alcoholintolerantie en een koortsgevoel (zie bijlage 2 voor een volledig overzicht en referenties).

Conclusie

Niveau 2	Bij QVS-patiënten en bij patiënten met klachten die minimaal 6 maanden aanhouden na een acute Q-koortsinfectie, staat vermoeidheid als klacht voorop. Daarnaast ervaren veel patiënten een breed scala aan andere klachten.
----------	---

Aanbeveling

De werkgroep adviseert zorgverleners het uitgebreide scala aan klachten waarmee QVS-patiënten zich kunnen presenteren te inventariseren en hierop hun behandeling en begeleiding af te stemmen.

3.3.2 Ervaren beperkingen

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat de vermoeidheid en andere kenmerkende klachten na een acute Q-koortsinfectie resulteren in een hoge ziektelast en een grote negatieve impact hebben op de gezondheidstoestand van patiënten.

In een Nederlandse vergelijkende studie (Van Loenhout 2014) rapporteerden Q-koortspatiënten 12 maanden na aanvang van hun ziekte beperkingen op verschillende domeinen van gezondheid. Patiënten ervaren meer klachten, meer beperkingen in (dagelijkse) activiteiten, minder kwaliteit van leven, en minder tevredenheid met relaties in vergelijking met gezonde mensen. Een vergelijkende studie uit Canada (Hatchette 2003) laat zien dat Q-koortspatiënten 27 maanden na een acute Q-koortsinfectie meer beperkingen ondervonden in vergelijking met een groep die geen acute Q-koortsinfectie had doorgemaakt. Patiënten ervaren een lagere algehele gezondheid, minder fysiek en sociaal functioneren, en minder vitaliteit.

Ander onderzoek bij patiënten met klachten die minimaal 6 maanden na aanvang van een acute Q-koortsinfectie aanhouden bevestigen deze bevindingen (Hopper 2016, Limonard 2016, Van Loenhout 2015a, Van Loenhout 2015b, Van Loenhout 2015c, Strauss 2012, Morroy 2012, Limonard 2010b, Powell 1960). Voor een volledig overzicht van beperkingen en referenties zie bijlage 2.

Drie recent afgeronde studies in Nederland, welke nog niet gepubliceerd zijn, komen tot de volgende resultaten:

- Een meta-analyse, waarin gegevens van acht Nederlandse studies gezamenlijk werden geanalyseerd, bestudeerde het verloop van 'vermoeidheid', 'kwaliteit van leven', 'fysiek functioneren' en 'sociaal functioneren' van 2313 Q-koortspatiënten (waarvan 228 QVS-patiënten, 135 chronische Q-koortspatiënten en 1950 'overige Q-koortspatiënten') van vlak na aanvang van de acute Q-koortsinfectie tot 9 jaar nadien. De studie toont dat de groep QVS-patiënten gemiddeld genomen in de eerste maanden na aanvang van de acute Q-koortsinfectie de meeste last ervaren van vermoeidheid en beperkte kwaliteit van leven, in vergelijking met chronische Q-koortspatiënten en met de 'overige Q-koortspatiënten'. Het fysiek en sociaal functioneren van de groep QVS-patiënten in de eerste maanden na infectie was slechter dan dat van 'overige Q-koortspatiënten'. Tijdens de periode van aanvang van de acute Q-koortsinfectie tot 9 jaar nadien rapporteerde de groep QVS-patiënten geen verbetering in kwaliteit van leven, vermoeidheid en sociaal functioneren. Het fysiek functioneren van deze groep verslechterde met de jaren. Bij de groep 'overige Q-koortspatiënten' bleek vermoeidheid met de jaren minder aanwezig te zijn. Bij deze groep bleven de kwaliteit van leven en het fysiek functioneren met de jaren gelijk (*ongepubliceerde data*, Jaarsveld 2018).
- In een vergelijkende studie waarin QVS-patiënten 5 tot 9 jaar na aanvang van de acute Q-koortsinfectie onderzocht werden, rapporteerden QVS-patiënten meer beperkingen in hun kwaliteit van leven, minder tevredenheid met hun leven en een verminderd sociaal functioneren dan mensen uit de algemene bevolking (*ongepubliceerde data*, Reukers et al 1).
- In een vergelijkende pilotstudie waarin QVS-patiënten 5 tot 9 jaar na aanvang van de acute Q-koortsinfectie onderzocht werden, rapporteerden QVS-patiënten meer cognitieve klachten in vergelijking met een groep uit de algemene bevolking. Bij neuropsychologische testen werden geen verschillen gezien op het gebied van 'snelheid van informatie verwerken, episodisch geheugen, werkgeheugen en executieve functies' in vergelijking met een groep uit de algemene bevolking (*ongepubliceerde data*, Reukers et al 2).

Conclusie

Niveau 2	QVS-patiënten (en patiënten met klachten die minimaal 6 maanden na aanvang van de acute Q-koorts aanhouden) voelen zich minder gezond, ervaren minder kwaliteit van leven en ervaren beperkingen in fysiek en sociaal functioneren en dagelijkse activiteiten.
<i>Recente data ongepubliceerd</i>	QVS-patiënten rapporteren -ook op langere termijn- geen verbetering in ervaren kwaliteit van leven, vermoeidheid en sociaal functioneren en ervaren een verslechtering van fysiek functioneren met de jaren. Deze uitkomsten zijn gebaseerd op onderzoek van patiënten, 5 tot 9 jaar na de acute Q-koortsinfectie.
<i>Recente data ongepubliceerd</i>	QVS-patiënten ervaren -ook op langere termijn- meer cognitieve klachten dan de algemene bevolking. In neuropsychologische testen worden geen verschillen gezien op snelheid van informatieverwerking, episodisch geheugen, werkgeheugen en uitvoerende functies. Deze uitkomsten zijn gebaseerd op onderzoek van patiënten, 5 tot 9 jaar na de acute Q-koortsinfectie.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert zorgverleners bij QVS-patiënten rekening te houden met het langdurig aanhouden van een verminderde gezondheid en kwaliteit van leven en op het ervaren van beperkingen op fysiek en sociaal functioneren en dagelijkse activiteiten en hierop hun behandeling en begeleiding af te stemmen.

3.3.3 Impact op werk

Wetenschappelijke onderbouwing

Enkele studies hebben de impact van Q-koorts op werk onderzocht (Powell 1960, Morroy 2012, Van Loenhout 2015a). Een vergelijkende studie onder 248 Q-koortspatiënten, met werk voorafgaand aan hun ziekte, laat zien dat 3 maanden na aanvang van een acute Q-koortsinfectie 45% van de patiënten minder werkte dan voor de Q-koortsepisode. Twaalf maanden na aanvang van de ziekte werkte 19% van de patiënten minder (bij deze patiënten was een eventuele QVS-diagnose niet bekend). De 19% patiënten die minder werkten rapporteerden (meerdere) fysieke klachten, ervoeren meer verdriet in reactie op hun ziekte, hadden vaker voorheen gerookt, hadden hun alcoholgebruik vaker gematigd en vaker een aanvullende behandeling voor de effecten van Q-koorts ondergaan (Van Loenhout 2015a).

In een recente vergelijkende studie (*ongepubliceerde data*, Reukers et al 3) daalde het aantal QVS-patiënten met betaald werk met 37% (van 78% 1 jaar voorafgaand aan het hebben van een acute Q-koortsinfectie tot 41% 4 jaar na aanvang van Q-koorts). In de algemene bevolking daalde dat percentage met 4% (van 82% naar 78%). Het aantal betaalde uren werk daalde bij werkende QVS-patiënten met gemiddeld 13 uur per week (van 35 naar 22 uur betaald werk van 1 jaar voorafgaand tot 4 jaar na aanvang van Q-koorts). De daling in de algemene bevolking betrof in diezelfde periode 3 uur (van 31 naar 28 uur) Op moment van meedoen aan deze studie (tussen 5 en 9 jaar na aanvang van de Q-koorts) rapporteerden QVS-patiënten een significant lager werkvermogen, lagere

tevredenheid met werk, en hogere behoefte aan herstel na werk, vergeleken met de algemene bevolking.

Conclusie

Niveau 2	Q-koorts heeft bij een aanzienlijk deel van de patiënten impact op werkstatus.
Niveau 2	Twaalf maanden na aanvang van de acute Q-koortsinfectie verricht een vijfde van de Q-koortspatiënten minder betaald werk dan daarvoor.
<i>Recente data ongepubliceerd</i>	Bij QVS-patiënten is 4 jaar na aanvang van de acute Q-koortsinfectie sprake van een daling van het percentage mensen met betaald werk, een daling van het aantal uren betaald werk, een lager werkvermogen, lagere tevredenheid met werk en een hogere behoefte aan herstel na werk.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert zorgverleners bij QVS-patiënten rekening te houden met de impact van QVS op het werk en het werkvermogen en met een hogere behoefte aan herstel na het werk en hierop hun begeleiding af te stemmen.

3.3.4 Inventariseren van klachten en ervaren beperkingen

Wetenschappelijke onderbouwing

Een duidelijke en zorgvuldige inventarisatie van klachten en beperkingen is een voorwaarde voor het zeker stellen van een gedegen zorgtraject. Een uitgebreide anamnese blijft het belangrijkste instrument voor de behandelaar om klachten en ervaren beperkingen van patiënten in kaart te brengen. Daarbij kan gebruik worden gemaakt van (gevalideerde) vragenlijsten.

Checklist Individuele Spankracht (CIS)

Voor het vaststellen van de ernst van de vermoeidheid kan gebruik worden gemaakt van de 'Checklist Individuele Spankracht' (CIS). Dit is een instrument bestaande uit 20 vragen en 4 subschalen. Een van de subschalen met 8 vragen meet de ernst van de vermoeidheid. Een score van 35 of hoger (op de subcategorie vermoeidheid) geeft ernstige vermoeidheid aan (Worm-Smeitink 2017).

RAND-36 en/of Sociale Activiteiten Lijst (SAL)

De beperkingen in het dagelijks leven kunnen in de klinische praktijk het best met behulp van de anamnese ingeschat worden. Als men de beperkingen in het dagelijks leven wil vaststellen met vragenlijsten kan het overwogen worden de RAND-36 (met name de subschaal fysiek functioneren en pijn) en/of de Sociale Activiteiten Lijst (SAL, vertaling van de engelstalige Work and Social Adjustment Scale) te gebruiken (Worm-Smeitink 2016).

De SAL score wordt berekend door alle items bij elkaar op te tellen. Een score tussen 10 en 20 is geassocieerd met significante functionele beperkingen (Mundt, 2002). De gemiddelde score in een groep Nederlandse patiënten met CVS/ME was 24 met een standaard deviatie van 7,1 (Worm-Smeitink 2016).

De RAND-36 is een verkorte versie van de RAND Health Insurance Study Questionnaire en is vrijwel identiek aan de Medical Outcome Study (MOS) Short-Form-36 (SF-36). De RAND-36/SF-36 wordt veelvuldig gebruikt voor het meten van

ervaren gezondheid of gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven. Het instrument bevat schalen voor fysiek functioneren, sociaal functioneren, rolbeperkingen door fysieke of emotionele problemen, mentale gezondheid, energie, pijn en algemene gezondheidsbeleving. Een hoge score komt overeen met een betere gezondheidstoestand. Een score van 65 of lager op de Rand schaal fysiek functioneren is een indicatie voor de aanwezigheid van significante fysieke beperkingen (Van der Zee 2012).

VierDimensionale KlachtenLijst (4DKL)

Om psychosociale klachten te inventariseren wordt in de huisartsenpraktijk veelal gebruik gemaakt van de VierDimensionale KlachtenLijst (4DKL). De 4DKL is een vragenlijst bestaande uit 50 items, gericht op psychosociale klachten (Terluin 2008, Terluin 2014). De lijst is ontwikkeld in de huisartsenpraktijk en maakt onderscheid tussen specifieke 'distress'-klachten, depressie, angst, en somatisatie. Hoe hoger een patiënt scoort op de vragenlijst, des te meer psychosociale klachten hij/zij ondervindt in zijn/haar dagelijkse handelingen. Voor interpretatie en afkappunten raadpleeg de webstie van het Nederlands Huisartsen Genootschap (www.nhg.org).

De Beck Depression Inventory (BDI) –primary care versie

De Beck Depression Inventory-Primary Care (BDI-PC) versie is te gebruiken om te screenen op de aanwezigheid van klinisch relevante depressieve klachten. Het voordeel van de BDI-PC versie is dat deze meer geschikt is voor screening op depressieve klachten bij patiënten met lichamelijke klachten als gevolg van een andere (somatische) aandoening. Een score van 4 of hoger wijst op de aanwezigheid van klinisch relevante stemmingsklachten. De vragenlijst bestaat uit 7 items en is bedoeld voor personen van 14 jaar of ouder (Beck 1997, Arnau 2001). Een nadeel van het gebruik is dat er kosten aan verbonden zijn.

Conclusie

Niveau 3	Voor het objectiveren van klachten en beperkingen zijn gevalideerde vragenlijsten beschikbaar.
----------	--

Aanbeveling

De werkgroep adviseert zorgverleners klachten en beperkingen van patiënten met QVS systematisch te inventariseren. Het is van belang bij de patient na te vragen wat de gevolgen van de klachten zijn op het functioneren en participeren in brede zin: welke belemmeringen ervaart de patiënt op lichamelijk, mentaal, emotioneel en/of maatschappelijk gebied. Voor het vervolgen en/of objectiveren van de door de patiënt ervaren klachten en beperkingen kan, waar mogelijk en relevant, gebruik worden gemaakt van gevalideerde vragenlijsten. Geschikte vragenlijsten zijn o.a. de CIS, RAND-36, SAL, 4DKL en BDI-PC.
--

3.4 Behandeling van QVS

Van belang is dat arts en patiënt samen de mogelijkheden van behandeling en verlichting van klachten verkennen. Naast aandacht voor de vermoeidheidsklachten is het van belang aandacht te hebben voor andere QVS-gelateerde klachten en beperkingen. Dit geldt bij zowel volwassenen als kinderen met QVS. Het open en volledig informeren over behandelingsmogelijkheden, wat er bekend is over de werkzaamheid en risico's daarvan, en over de ervaringen van patiënten, is daarbij van belang.

In de literatuur is gezocht naar (effectieve) behandelingen en de mogelijkheid tot ondersteuning van QVS-patiënten. Deze paragraaf beschrijft achtereenvolgens de behandelopties waarvoor wetenschappelijk onderzoek bij patiënten met QVS voorhanden is (antibiotica en CGT) en gaat daarna in op behandelopties waarvoor geen wetenschappelijk bewijs bij QVS-patiënten voorhanden is, maar waar individuele QVS-patiënten in de praktijk in meer of mindere mate wel gebruik van maken. Het betreft hier graded exercise therapie, multidisciplinaire behandeling, paramedische behandeling en complementaire behandeling.

3.4.1 Behandeling bij volwassenen

3.4.1.1 Antibiotica

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn meerdere artikelen gevonden over het gebruik van antibiotica voor de behandeling van QVS (Morroy 2016b). Er is slechts één gerandomiseerd, dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang gedaan (bewijskracht niveau A2 (Keijmel 2017)). Alle andere behandelstudies (Arashima 2004, Arashima 2012, Arashima 2013, Iwakami 2005, Ledina 2007, Yakubo 2012, Yakubo 2016) betroffen niet vergelijkend onderzoek met kleine aantallen patiënten (bewijskracht niveau C).

De kwaliteit van de niet vergelijkende studies (Arashima 2004, Arashima 2012, Arashima 2013, Iwakami 2005, Ledina 2007, Yakubo 2012, Yakubo 2016) is zeer matig. Er wordt geen duidelijke beschrijving gegeven van de criteria voor of definitie van QVS. Het betreft vaak kleine aantallen patiënten. Ook wordt gerapporteerd dat er patiënten zijn met een positieve PCR, indicatief voor chronische Q-koorts. Het is dus de vraag of deze studies wel betrekking hebben op QVS-patiënten (Arashima 2004, Iwakami 2005). Daarnaast werden in deze studies patiënten geïncludeerd met een klachtenduur van 1-4 maanden (Arashima 2004, Iwakami 2005), terwijl bekend is dat er een groot percentage patiënten een vermindering van ernstige vermoeidheid ervaart in het eerste half jaar na de acute Q-koortsinfectie.

In de recente en tot op heden enige gerandomiseerde gecontroleerde trial is het effect onderzocht van langdurig doxycycline gebruik op de ernst van vermoeidheid bij QVS-patiënten (Keijmel 2017, Keijmel 2013). Er was sprake van een duidelijk omschreven groep met QVS-patiënten, die allen voldeden aan de criteria van QVS volgens de multidisciplinaire LCI-richtlijn QVS (LCI 2012). In dit onderzoek werden zowel cognitieve gedrags therapie als doxycycline 200mg/dag vergeleken met een placebo over een periode van 6 maanden. Doxycycline bleek geen effect te hebben op de ernst van vermoeidheid, beperkingen in het dagelijkse leven en psychosociale distress in vergelijking met placebo. Klinisch significante verbetering trad op bij 31% van de QVS-patiënten, ten opzichte van 46% bij patiënten na placebo behandeling. In de groep behandeld met doxycycline traden de meeste bijwerkingen op, waarbij ook de meeste bijwerkingen per patiënt werden gezien. Het ging met name om gastro-intestinale bijwerkingen, spier- en gewrichtsklachten, huidafwijkingen en infecties. Er zijn geen onderzoeken gedaan naar het effect van andere groepen antibiotica bij QVS dan hierboven genoemd. Echter, aangezien doxycycline het meest effectieve antibioticum is tegen *C. burnetii* en het middel van eerste keus is bij zowel een acute Q-koortsinfectie als gecombineerd met hydroxychloroquine bij chronische Q-koorts, is er geen reden om aan te nemen dat een ander antibioticum wel effectief zal zijn bij QVS-patiënten.

Conclusie

Niveau 2	Doxycycline is niet effectief in de behandeling van QVS en heeft een grote kans op bijwerkingen.
Niveau 4	Er is geen evidence en er zijn geen redenen aan te nemen dat andere groepen antibiotica wel effectief zullen zijn bij de behandeling van QVS.

Aanbeveling

De werkgroep raadt sterk af om antibiotica voor te schrijven voor de behandeling van QVS.

3.4.1.2 Cognitieve gedragstherapie

Wetenschappelijke onderbouwing

Cognitieve gedragstherapie (CGT) is een psychotherapeutische behandelmethodede waarbij getracht wordt klachten te verminderen door verandering van doen en denken. Het behandelprotocol voor QVS dat getoetst is in de studie van Keijmel et al. is gericht op het zodanig veranderen van opvattingen en gedrag dat de vermoeidheid en de beperkingen bij QVS afnemen. Het model dat ten grondslag ligt aan CGT voor QVS doet geen uitspraak over de oorzaak van QVS, alleen over de rol van gedragsfactoren bij het aanhouden van klachten. Belangrijke onderdelen van CGT zijn het hanteren van een vast slaap-waak ritme en het reguleren van activiteiten. Graded Activity, het geleidelijk en systematisch opbouwen van activiteiten, is onderdeel van CGT. Het CGT protocol voor QVS is afgeleid van het protocol voor ME/CVS. Graded activity wordt vaak verward met Graded Exercise Therapie (GET). Bij GET wordt ook geleidelijk lichamelijke activiteit opgebouwd maar dan zodanig dat ook de lichamelijke conditie verbetert. Dit wordt niet beoogd met Graded Activity. Bovendien omvat Graded Activity niet alleen de opbouw van lichamelijke activiteiten, maar ook van sociale en mentale activiteiten.

In een gerandomiseerde gecontroleerde trial naar de behandeling van QVS-patiënten is gekeken naar het effect van CGT (Keijmel 2017, Keijmel 2013). In vergelijking met placebo bleek dat er een significante verbetering optrad in de ernst van de vermoeidheid na behandeling met CGT. Klinisch significante verbetering van de vermoeidheid werd bereikt bij 56% van de patiënten in vergelijking met 46% bij de placebo behandeling. Ook werd een significante verbetering gezien in psychologische distress. Er was een afname in ervaren beperkingen na CGT, maar het verschil met de placeboconditie was niet statistisch significant.

Ook werd de veiligheid van CGT voor QVS onderzocht (Keijmel 2017). Er kwamen geen andere bijeffecten voor dan gerapporteerd in de placebogroep. Als belangrijkste bijeffecten, naast infecties (niet meer dan in de placebo- of doxycycline-groep), rapporteerden 28% van de QVS-patiënten spier- en gewrichtspijn. Het aantal gerapporteerde bijeffecten was het laagst in de CGT groep en er traden geen ernstige bijeffecten op. Dit komt overeen met eerder gepubliceerde literatuur over de veiligheid van CGT voor CVS. Hoewel er patiënten zijn met ME/CVS die aangeven dat volgend op CGT sprake is van een verslechtering van het functioneren en/of een klachtentoename, blijkt uit gecontroleerde en gerandomiseerde studies dat ernstige bijeffecten en verergering van klachten weinig vóórkomen en niet vaker vóórkomen dan bij niet behandelen (Gezondheidsraad 2018, Keijmel 2017, White 2011, Heins 2010).

Uit de resultaten van de follow-up van de Qure-studie (Keijmel 2017) blijken de gemiddelde vermoeidheidsscores één jaar na het afronden van behandeling met CGT, doxycycline of placebo niet verschillend. Ondanks een positief effect op

vermoeidheid direct na het afronden van de behandeling met CGT, was het gemiddelde effect van CGT op de langere termijn (na 1 jaar) niet blijvend (Raijmakers 2018). Het is nog onduidelijk waarom het effect niet blijvend is bij QVS-patiënten, daar waar bij ME/ CVS vaak langdurige positieve effecten worden waargenomen (Janse 2017). Er zijn geen aanwijzingen dat de behandeling minder effectief is als de patiënt al langer QVS heeft.

Er is geen andere gepubliceerde literatuur gevonden over de prognose na behandeling van QVS.

Conclusie

Niveau 2	CGT is voor een deel van de QVS-patiënten een effectieve behandeling voor vermoeidheid op korte termijn.
Niveau 3	Er is geen bewijs voor de positieve effecten van de behandeling van vermoeidheid van QVS-patiënten met CGT op lange termijn. Het is onduidelijk welke factoren een rol spelen bij de terugval na een positief effect van CGT.
Niveau 2	Niet alle QVS-patiënten hebben baat bij CGT. Het is onduidelijk welke factoren therapie succes of non respons voorspellen.
Niveau 2	CGT is een veilige behandeling voor patiënten met QVS.

Overwegingen

Het protocol voor CGT voor QVS dat gebruikt werd in de studie van Keijmel et al. (Keijmel 2017, Keijmel 2013) komt overeen met dat van ME/ CVS. Ook in ME/ CVS, worden positieve effecten van CGT gevonden. Bij ME/ CVS nemen niet alleen de vermoeidheid en psychologische distress, maar ook de beperkingen significant af (Castell, 2011, Price 2008, Malouff 2008).

Aandachtspunten bij behandeling met CGT voor QVS

Zoals voor elke behandeling, geldt ook voor CGT dat de patiënt in alle vrijheid zelf besluit of hij/zij de behandeling wil volgen.

Patiënten die bezig zijn met een juridische beroepsprocedure over mate van arbeidsongeschiktheid of ziekte wordt CGT (zolang de procedure loopt) zeer dringend afgeraden. Op basis van onderzoek bij ME/ CVS is gebleken dat er een significant slechtere uitkomst is van CGT indien patiënten verwickeld zijn in een juridische beroepsprocedure bij aanvang van de CGT. Het belemmert de kans op therapie succes (Prins 2002).

Hoewel het behandelprotocol t.a.v. CGT voor QVS-patiënten gebaseerd is op ME/ CVS, is de ervaring in de praktijk dat het helpt als de behandelaar ervaring heeft met de behandeling van QVS-patiënten (en niet alleen met ME/ CVS-patiënten).

De effectiviteit van andere vormen van CGT (groepsbehandeling of internettherapie) is voor QVS niet onderzocht, wel voor ME/ CVS. Daar kan het tot vermindering van vermoeidheid en beperkingen leiden (Janse 2018, Wiborg 2015).

Mogelijk dat herhalings sessies (boostersessies) na afronden van de CGT een langduriger effect kunnen waarborgen. Dit is echter nog niet onderzocht.

Hoewel in studieverband niet is aangetoond dat CGT schadelijke (bij)effecten teweegbrengt bij patiënten met QVS (Keijmel 2017), zijn er patiënten met QVS die

aangeven dat CGT bij hen heeft geresulteerd in lichamelijke achteruitgang en daarmee een averechts effect sorteert (bron: besloten facebook-site patiënten).

Aanbeveling

- Gegeven de positieve effecten op vermoeidheid op korte termijn bij een deel van de patiënten met QVS is het overwegen van cognitieve gedragstherapie (CGT) van belang. De werkgroep adviseert cognitieve gedragstherapie (CGT) met de patiënt te bespreken en de mogelijkheid hiertoe aan te bieden aan patiënten met QVS.
- Indien CGT in overleg met de patiënt wordt overwogen adviseert de werkgroep verwijzing naar een gespecialiseerde behandelaar die CGT voor QVS en/of ME/CVS kan bieden.³
- Te overwegen valt om bij een positief effect van CGT na afronding van de therapie herhalingsessies ('boostersessies') aan te bieden. Mogelijk kunnen boostersessies mensen helpen de geboekte vooruitgang vast te houden. De effectiviteit hiervan is echter nog niet onderzocht.

3.4.1.3 Overige behandelmogelijkheden

Graded Exercise Therapy

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij Graded Exercise Therapy (GET) staat een stapsgewijze en gecontroleerde toename van de inspanningsintensiteit centraal. GET is gebaseerd op maatwerk op geleide van de belastbaarheid van de patiënt. Het doel hiervan is de lichamelijke activiteit stapsgewijs te verhogen en de conditie van de patiënt te verbeteren. Na het vaststellen van een basisniveau van haalbare fysieke activiteit, wordt eerst de duur en daarna de intensiteit van de activiteit langzaam opgevoerd volgens een van tevoren bepaald, op de persoon afgestemd, schema. GET is niet systematisch onderzocht voor de behandeling van QVS-patiënten.

Conclusie

Niveau -	Er is geen literatuur beschikbaar over de effectiviteit van Graded Exercise Therapie bij patiënten met QVS.
----------	---

Overwegingen

GET kan een positief effect hebben op vermoeidheid en beperkingen (Castell 2011, Fuller 2018, Song 2018, O'Dwyer 2017). Er is geen bewijs dat GET uitkomsten verslechtert of dat er andere schadelijke bijwerkingen zijn (Hoving 2018). De Nederlandse richtlijn voor ME/CVS (CBO 2013) noemt GET als mogelijke behandeloptie die in Nederland echter weinig systematisch wordt toegepast bij ME/CVS (CBO 2013). De richtlijn constateert dat de grootte van het effect van GET op zowel vermoeidheid als lichamenlijk functioneren bij ME/CVS nogal varieert en de kwaliteit van het bewijs voor effect in de meeste gevallen 'laag' en in een enkel geval 'matig' is.

Het ontbreken van evidence laat onverlet dat individuele QVS-patienten baat kunnen hebben bij GET.

³ Voor informatie over gespecialiseerde CGT-behandelaars kan contact worden opgenomen met het Nederlands Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid (NKCV) van het Amsterdam UMC.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij QVS-patiënten Graded Exercise Therapie (GET) kan worden overwogen. De werkgroep adviseert zorgverleners de mogelijkheid van GET aan te bieden en met de patiënt te bespreken. De werkgroep verwijst voor de toepassing hiervan naar de protocollen zoals beschreven in de gepubliceerde studies in ME/CVS.

Multidisciplinaire behandeling

Wetenschappelijke onderbouwing

Onder multidisciplinaire behandeling wordt verstaan: behandeling waarbij meerdere disciplines, vanuit een gezamenlijk doel, betrokken zijn in de zorg voor patiënten. Een behandelteam kan bestaan uit internisten, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, oefentherapeuten, diëtisten en psychologen, waar nodig aangevuld met andere disciplines. Deze behandelingen worden aangeboden door sommige revalidatiecentra. GET kan een onderdeel zijn van een multidisciplinaire behandeling. Er is gezocht naar onderbouwing of multidisciplinaire behandeling te verkiezen is boven monodisciplinaire behandeling bij patiënten met QVS. Hierover is geen literatuur beschikbaar behoudens enkele kwalitatief zeer matige case-reports vanuit een Japanse studiegroep (Arashima 2013, Yakubo 2016, Yakubo 2012) waarin gebruik gemaakt wordt van antibiotica, psychofarmaca, en in één case-report CGT (Yakubo 2016).

Conclusie

Niveau -	Er is geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar over de effectiviteit van multidisciplinaire behandeling bij patiënten met QVS.
----------	---

Overwegingen

Er zijn verschillende studies gedaan naar de effecten van multidisciplinaire behandeling bij patiënten met ME/CVS, met inconsistente uitkomsten. Er is een recente gecontroleerde en gerandomiseerde studie die de positieve effecten van multidisciplinaire behandeling bij ME/CVS-patiënten beschrijven (Vos-Vromans 2016). De multidisciplinaire behandeling bestond uit een combinatie van CGT, graduele reactivatie, lichaamsawareness therapie, pacing en sociale re-integratie. Een discussiepunt van dit onderzoek is dat de CGT conditie waarmee vergeleken werd minder effectief was dan in andere studies waarin CGT werd onderzocht. Het ontbreken van evidence laat onverlet dat individuele QVS patiënten baat kunnen hebben bij multidisciplinaire behandeling.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij QVS-patiënten verwijzing naar een gespecialiseerd centrum voor multidisciplinaire (of multi-modale) behandeling kan worden overwogen. De werkgroep adviseert zorgverleners de mogelijkheid van verwijzing naar een gespecialiseerd centrum voor multidisciplinaire behandeling aan te bieden en met de patiënt te bespreken.

Paramedische behandelingen

Wetenschappelijke onderbouwing

Naast bovengenoemde behandelopties is er meer aandacht ontstaan voor paramedische behandelingen voor QVS-patiënten, waaronder ergotherapie (Cup 2017) en fysiotherapie via een beweegprogramma (Q-support, 2018). De ergotherapierichtlijn betreft geen evidence based richtlijn. De resultaten van het beweegprogramma zijn wisselend. Wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit van beweegtherapie bij QVS patiënten ontbreekt vooralsnog. Benadrukt wordt dat dit een andere behandeling is dan GET, hoewel het er wel vanaf geleid is.

Conclusie

Niveau -	Er is geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar over de effectiviteit van paramedische behandeling bij patiënten met QVS.
----------	---

Overwegingen

Opvallend veel QVS patiënten maken gebruik van paramedische behandeling. In het beweegprogramma volgen patiënten onder begeleiding van een fysiotherapeut met kennis van Q-koorts een programma op maat dat aansluit bij de mogelijkheden en belemmeringen van de patiënt.⁴ Wetenschappelijk onderzoek naar de effectiviteit ontbreekt vooralsnog. Het ontbreken van evidence laat onverlet dat individuele QVS patiënten baat kunnen hebben bij paramedische behandeling.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat bij QVS-patiënten paramedische behandeling kan worden overwogen. De werkgroep adviseert zorgverleners de mogelijkheid van paramedische behandeling aan te bieden en met de patiënt te bespreken.

Complementaire behandeling

Wetenschappelijke onderbouwing

Net als bij ME/ CVS hebben QVS-patiënten er veel voor over om zich beter te voelen. Bij ME/ CVS blijkt dat bijna tweederde van de patiënten op eigen initiatief bepaalde behandelingen probeert, zonder begeleiding vanuit de reguliere zorg (CBO 2013). In de ME/ CVS-richtlijn wordt geconcludeerd dat er onvoldoende, uit experimenteel, vergelijkend onderzoek verkregen bewijs is dat het gebruik van supplementen – zoals vitamine B12, vitamine C, co-enzym Q10, magnesium, NADH, multivitaminepreparaten en mineralen – bij mensen met ME/ CVS effectief is (CBO 2013). Studies ten aanzien van supplementen voor QVS zijn niet gevonden.

In de literatuur zijn drie case-reports gevonden waarin een complementaire behandeling (op basis van Kampo extract granules) werd gebruikt in de behandeling bij QVS-patiënten (Yakubo 2016, Morroy 2016b, Yakubo 2013-2, Yakubo 2013-1). Deze studies zijn van zeer lage kwaliteit en hebben belangrijke beperkingen. Zo is het onduidelijk of het daadwerkelijk gaat over QVS-patiënten. Op basis van de bevindingen kan geen uitspraak worden gedaan over de effectiviteit en veiligheid voor gebruik bij QVS. Een belangrijk hiaat bij complementaire zorg is het vinden van betrouwbare informatie. De gedachte 'baat

⁴ Op de website van Q-support (www.q-support.nu) is een overzicht van gespecialiseerde fysiotherapeuten te vinden.

het niet, dan schaadt het niet' hoeft niet op te gaan bij complementaire behandeling. Sommige complementaire behandelingen hebben wel degelijk een negatieve invloed op de gezondheid (www.lareb.nl).

Conclusie

Niveau -	Er is geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar over de effectiviteit en veiligheid van gebruik van supplementen bij QVS.
Niveau -	Er is geen uit experimenteel of vergelijkend onderzoek verkregen bewijs dat het gebruik van complementaire behandelingen bij patiënten met QVS effectief en veilig is.

Aanbeveling

De werkgroep adviseert grote terughoudendheid bij complementaire behandeling bij QVS i.v.m. het ontbreken van bewijs voor effectiviteit en veiligheid.

3.4.2 Behandeling bij kinderen

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen gerandomiseerde gecontroleerde studies beschikbaar naar het effect van antibiotica bij kinderen met QVS. In een review over de klinische symptomen van Q-koorts wordt de antibiotische behandeling van een acute Q-koortsinfectie, ook bij kinderen, beschreven, maar niet de behandelopties bij post-infectieuze aanhoudende symptomen (Terheggen 2007). Morroy et al. (Morroy 2016b) beschrijven in hun review over QVS uitgebreid de behandel- en begeleidingsopties bij QVS, maar niet bij kinderen. Er is één case-report van een 13-jarige jongen met langdurige klachten na een acute Q-koortsinfectie die antibiotisch behandeld werd; dit had geen effect op de algehele malaise (Yakubo 2013b).

Er is geen literatuur beschikbaar over de effectiviteit van cognitieve gedrags therapie (CGT) bij kinderen met QVS. Ook is geen literatuur beschikbaar over de effectiviteit van graded exercise therapie (GET), paramedische-, multidisciplinaire en/of andere behandelopties bij kinderen met QVS. Noch is literatuur beschikbaar over de verschillen in behandeling tussen QVS en ME/CVS bij kinderen.

Overwegingen

Er is wel literatuur over de behandeling van kinderen en adolescenten met ME/CVS. Een recente review concludeerde dat er het meeste bewijs is voor de effectiviteit van CGT voor ME/CVS bij jongeren (Knight 2013). In Nederland is een internetversie van CGT voor jongeren met ME/CVS ontwikkeld die effectief bleek (Nijhof 2012), met goede resultaten bij de lange termijn follow-up (Nijhof 2013). De Nederlandse richtlijn voor ME/CVS noemt CGT als eerste keus behandeling voor jongeren met ME/CVS, inclusief educatie en leefstijladviezen (CBO 2013). GET als monotherapie wordt niet aanbevolen bij kinderen met ME/CVS. CGT en internettherapie voor jongeren met ME/CVS wordt gegeven door het Nederlands Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid (NKCV). Er zijn daarnaast revalidatieprogramma's voor jongeren met ME/CVS, de effectiviteit hiervan is niet onderzocht (NVK, 2019: Richtlijn Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK) bij kinderen).

Conclusie

Niveau -	In de literatuur is geen antwoord te vinden op de vraag wat begeleiding- en behandelopties zijn bij kinderen met QVS.
----------	---

Aanbevelingen

De werkgroep raadt het gebruik van antibiotica bij kinderen met QVS sterk af. Dit gezien de grote kans op bijwerkingen en er bij volwassenen geen effect van antibiotische behandeling is aangetoond bij QVS.

Zolang geen gegevens bekend zijn over behandel- en begeleidingsopties bij kinderen met QVS adviseert de werkgroep kinderen door te verwijzen naar een gespecialiseerd centrum, en een integrale aanpak en begeleiding op maat te bieden en de vigerende richtlijn 'Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK) bij kinderen' als leidraad te nemen.

3.4.3 Ondersteuning patiënten

Van belang is dat arts en patiënt samen de mogelijkheden van behandeling, verlichting van klachten en ondersteuning verkennen. Educatie over QVS en de bijkomende klachten is van belang voor QVS-patiënten (Arashima 2012, Morroy 2016b, Keijmel 2012). Aandacht voor de algehele fysieke en mentale status van patiënten is essentieel om bijkomende problemen, waaronder o.a. depressieve klachten, te herkennen en te kunnen behandelen (Arashima 2013, Yakubo 2012). Er is geen wetenschappelijke literatuur gevonden rondom empowerment en social support voor QVS-patiënten.

Conclusie

Niveau 4	Het is van belang QVS-patiënten voor te lichten over QVS en ondersteuning te bieden bij het hanteren van klachten en beperkingen.
Niveau -	Er is geen wetenschappelijke literatuur beschikbaar over empowerment en social support bij QVS.

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat conform de literatuur over empowerment en social support bij chronische ziekten, adequate steun en begeleiding van wezenlijk belang is voor QVS-patiënten en zijn of haar naasten. Dit aspect verdient serieuze aandacht in de behandeling van patiënten.

De relatie tussen arts en patiënt is een samenwerkingsrelatie waarin 'gezamenlijke besluitvorming' centraal staat. Het open en volledig informeren over behandelingsmogelijkheden, wat er bekend is over de werkzaamheid en risico's daarvan en over de ervaringen van patiënten, is een voorwaarde om deze samenwerkingsrelatie daadwerkelijk gestalte te geven. De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en de Wet kwaliteit, klachten en geschillen zorg (WKKGZ) bieden hiervoor het wettelijk kader.

Dit omvat onder meer exploratie van de klachten en beperkingen die QVS-patiënten ondervinden; erkenning van lijden en verlies; informatie over de mogelijkheden van behandeling, psychosociale begeleiding en verlichting van klachten. Het omvat ook het gesprek aangaan over hoe patiënten met dit alles het best kunnen omgaan, gegeven hun behoeften, kennis en ervaring en het bieden van begeleiding bij het zoeken van de zorg die zij nodig hebben.

In een systematische review naar de behoeften van ME/CVS-patiënten komt naar voren dat patiënten behoefte hebben aan strategieën om zelf met de aandoening om te leren gaan. Men heeft behoefte aan acceptatie en aanpassing van de eigen kijk op de aandoening, aan ontwikkeling van strategieën om met de beperkingen om te gaan en om weer sociaal actief te worden of dit te blijven (Drachler 2009).

Voor QVS-patiënten bestaat de training: 'Chronische Q-koorts en QVS, hoe ga ik daarmee om...?', begeleid door een ervaringsdeskundige en professionele trainer. De training is gebaseerd op de cursus 'Herstellen doe je zelf'. Deze cursus is in 1996 ontwikkeld door ervaringsdeskundigen en professionals en is oorspronkelijk bedoeld voor mensen met ernstige psychiatrische problematiek. De cursus is gebaseerd op de herstelvisie. Dit is een cliëntenperspectief op herstel, geïntroduceerd in de jaren '80, dat er vanuit gaat dat iedereen controle kan herwinnen over het leven, hoop kan ontwikkelen voor de toekomst en een betekenisvol leven kan leiden. De cursus 'Herstellen doe je zelf' sorteert positieve effecten op het herstel van mensen met (ernstige) psychische problemen. Een gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek, dat plaatsvond binnen 13 GGz instellingen en cliëntenorganisaties in Nederland, liet zien dat deelnemers hoger scoorden op empowerment, hoop en (zelf)vertrouwen dan mensen die niet deelnamen. De effecten hielden minstens drie maanden na afloop van de cursus aan (van Gestel-Timmermans 2012). Over de effectiviteit van de training bij QVS-patiënten zijn geen gegevens bekend.

Belang van informatievoorziening

Patiënten hebben informatie over hun aandoening en beschikbare behandelopties nodig. Dit helpt hen hun aandoening beter te begrijpen en vergroot de kwaliteit van leven. Informatie geeft hen handvatten om de zorg te vinden waar zij behoefte aan hebben. Naast medische kennis en informatie over behandelmogelijkheden hebben patiënten ook behoefte aan informatie op financieel vlak en begeleiding bij terugkeer naar werk, school of opleiding. Deze informatie moet op meerdere manieren toegankelijk zijn (op papier en digitaal) (Drachler 2009, Turnbull 2007).

Steungroepen en patiëntenorganisaties

Steungroepen en patiëntenorganisaties kunnen een waardevolle bron van informatie en contact met ervaringsdeskundigen zijn (Drachler 2009). In Nederland zetten Q-uestion, Stichting voor mensen met Q-koorts en Q-support, zich in voor onder andere QVS-patiënten. Q-uestion organiseert contact met lotgenoten (digitaal en via bijeenkomsten), informeert patiënten via telefoon, folders en informatiebijeenkomsten en behartigt zowel lokaal als landelijk de belangen van patiënten (www.Q-koorts.nl).

Aanbevelingen

- De werkgroep adviseert behandelaars om samen met de patiënt mogelijkheden tot behandeling te bespreken, verlichting van klachten te bieden en strategieën te verkennen om met de beperkingen om te gaan.
- De werkgroep adviseert ondersteuning, educatie en counseling van QVS-patiënten en aandacht te hebben voor bijkomende (psychosociale) problematiek.
- De werkgroep adviseert behandelaars aandacht te hebben voor empowerment en sociale steun voor patiënten met QVS.
- Het is belangrijk dat zorgverleners patiënten attenderen op de mogelijkheden van contact met lotgenoten en patiëntenorganisaties zoals Q-uestion.

3.5 Re-integratie en verzuimbegeleiding

De informatie in deze paragraaf betreft QVS-patiënten met een betaalde baan die als gevolg van klachten niet, of slechts gedeeltelijk, hun functie kunnen uitoefenen. Daarom wordt in de tekst expliciet de term 'werknemers' gebruikt.

Als een werknemer arbeidsongeschikt wordt, gelden er veel regels. Een groot deel van de regels ziet toe op de begeleiding van de zieke werknemer op zodanige wijze dat terugkeer in het eigen of ander passend werk wordt gerealiseerd. Is de werknemer langdurig arbeidsongeschikt dan beoordeelt UWV bij de aanvraag van de WIA-uitkering of de werknemer voldoende aan re-integratie tijdens ziekte heeft gedaan. Deze toets wordt de poortwachertoets genoemd.

3.5.1 Verzuimbegeleiding van werknemers met QVS - kader

Algemeen

Indien er sprake is van ziekteverzuim zal de werkgever een afspraak laten inplannen tussen de bedrijfsarts en de werknemer. De bedrijfsarts zal dan de problematiek inventariseren en aan de werkgever en werknemer een re-integratieadvies geven. Indien er een redelijk vermoeden bestaat dat er sprake is van een beroepsziekte, dan moet dit door de bedrijfsarts gemeld worden bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten. Voor de meldingscriteria wordt verwezen naar de [NCVB-registratie-richtlijn Q-koorts](#) (NCVB 2016). Hiervoor kan de CAS-code A489 gebruikt worden, met in het vrije tekstveld vermelding van 'QVS'.

Vernieuwde arbowet

Sinds de invoering van de vernieuwde arbowet in juni 2017 is de positie van de bedrijfsarts veranderd. Vóór 2017 werd van de bedrijfsarts verwacht werkgever en werknemer bij te staan in het re-integratietraject. Sinds 2017 is dit veranderd in adviseren (Arboportaal 2017). Dit betekent dat de primaire verantwoordelijkheid voor het re-integratietraject bij de werkgever en de werknemer ligt.

Eigen regie model

Daarbij hanteren veel werkgevers tegenwoordig het zgn. "eigen regie model". Dit betekent dat de werkgever zelf bepaalt wanneer de bedrijfsarts en werknemer met elkaar in gesprek gaan. De consequentie hiervan is dat de bedrijfsarts geen beslisser meer is (Falke Verbaan, zonder jaartal). Voorts zijn er werkgevers die voor de reguliere verzuimbegeleiding van zgn. casemanagers of re-integratie-coaches gebruik maken (NVAB 2013).

De taak van de verzekeringsarts is om aan het einde van de wachttijd van twee jaar de re-integratie inspanningen van werkgever en werknemer te toetsen in een zgn. RIV-beoordeling en vast te stellen of er sprake is van een consistent geheel van medisch objectief vast te stellen stoornissen (ten gevolge van ziekte/gebrek), beperkingen daardoor en een belemmering om in arbeid te participeren. Daar aan voorafgaande beoordeelt de verzekeringsarts samen met de arbeidsdeskundige of er geen re-integratiekansen zijn gemist (UWV 2013, UWV 2018, SZW 2017).

Sinds de piek van acute Q-koortsinfecties in 2007-2008-2009 is er sprake geweest van een groot aantal QVS gerelateerde verzuimgevallen (Powell 1960, Morroy 2012, Van Loenhout 2015a, ongepubliceerde data Reukers et al 3). Een deel van deze werknemers is weer werkzaam in de eigen functie of heeft een andere functie (zogenoemd 'tweede spoor') gevonden. Andere werknemers zijn (gedeeltelijk) arbeidsongeschikt gebleven. Over de verdeling van aantallen zijn in de literatuur geen gegevens gevonden. Omdat een werkgever van rechtswege na twee jaar

ziekteverzuim ontslag mag aanvragen, zal dat voor een deel van deze werknemers hebben betekend dat ze hun baan hebben verloren.

3.5.2 Verzuimbegeleiding door de bedrijfsarts

Begeleiding door de bedrijfsarts tot zes maanden

Uiterlijk in de 6e week dient de werknemer gezien te worden door de bedrijfsarts voor een verzuimconsult. De bedrijfsarts zal dan de problematiek inventariseren en werkgever en werknemer een re-integratieadvies geven. Het reïntegratie-advies wordt gegeven in de vorm van een probleemanalyse. Dit is een van de formele stukken voor het reïntegratiedossier dat in het kader van de Wet Verbetering Poortwachter moet worden bijgehouden. Dit doet de bedrijfsarts aan de hand van een medische en arbeidsgeneeskundige anamnese waarbij wordt doorgevraagd over de precieze aard van de werkzaamheden, arbeidsomstandigheden, mogelijke infectiebronnen in de (werk)omgeving en ten slotte of er sprake is van co-morbiditeit. In uiterlijk de 8e week moeten werkgever en werknemer samen een Plan van Aanpak opstellen (dit is weer een van de formele stukken voor het reïntegratiedossier dat moet worden bijgehouden).

De bedrijfsarts inventariseert het herstelgedrag van de werknemer. Bijvoorbeeld of de werknemer zich onder behandeling heeft gesteld en of de behandeladviezen van de behandelaar worden opgevolgd.

De bedrijfsarts adviseert werkgever en werknemer een activerend re-integratietraject te volgen en goed te monitoren hoe het gaat, alles te documenteren in een plan van aanpak en om bij stagnatie laagdrempelig aan de bel te trekken.

Voorts wordt vooralsnog geadviseerd om de vinger aan de pols te houden, eventueel medische informatie op te vragen bij de behandelaar en de werknemer te adviseren contact te houden met zijn werkomgeving.

Zeker in de beginfase van een verzuimepisode is het belangrijk dat er sprake is van een activerend beleid, dat het contact met het werk zoveel mogelijk intact blijft en indien er mogelijkheden zijn tot het verrichten van aangepaste werkzaamheden deze zoveel mogelijk te benutten.

Begeleiding door de bedrijfsarts bij verzuim van zes maanden tot een jaar

Het behandelingstraject voor QVS-patienten dient gebaseerd te zijn op de richtlijn QVS. Dit betekent dat behandelaars samen met de patiënt mogelijkheden tot behandeling hebben besproken. Dat cognitieve gedragstherapie, graded exercise therapie, multidisciplinaire of paramedische behandeling als mogelijke behandelopties zijn overwogen. Dat verlichting van klachten is geboden en strategieën zijn verkend om met de beperkingen om te gaan.

Waar hiervan is afgeweken, dient dit goed onderbouwd te zijn. De bedrijfsarts wordt in zulke gevallen geadviseerd schriftelijke medische informatie op te vragen bij de behandelaar met een verzoek om te onderbouwen waarom er van de richtlijn is afgeweken.

Voor een goede bedrijfsgeneeskundige begeleiding is de volgende informatie van de behandelaar relevant:

1. Medische onderbouwing van de diagnose QVS?
2. Wat was de behandeling tot nu toe?
3. Wat is het effect van deze behandeling?
4. Indien er sprake is van onvoldoende effect, wat is dan het behandelplan?

Indien er op grond van de medische informatie desondanks twijfels blijven bestaan t.a.v. de onderbouwing over het niet opvolgen van de richtlijn, wordt werkgever en werknemer geadviseerd een deskundigenoordeel aan te vragen "doet de werknemer genoeg aan zijn re-integratie".

Gedurende het gehele re-integratietraject is het belangrijk dat het curatieve en re-integratietraject voldoende op elkaar zijn afgestemd. Om goed de vinger aan de pols te kunnen houden wordt een spreekuur frequentie van een keer per vier à zes weken geadviseerd.

Checklijst Individuele spankracht

De bedrijfsarts wordt geadviseerd om bij een verzuimduur van een half jaar een vragenlijst af te nemen. De commissie beveelt hiervoor de Checklijst Individuele spankracht ([CIS-vragenlijst](#)) aan. Daarnaast kunnen eventueel andere vragenlijsten (zoals beschreven in paragraaf 3.3.4) worden gebruikt. Het afnemen van een vragenlijst is bedoeld als een nulmeting. Vervolgens wordt geadviseerd dit een aantal keer te herhalen, bijvoorbeeld rond 9-10 maanden, rond 15 maanden en ten tijde van het einde wachttijd actueel oordeel. Uiteraard kan er van dit schema worden afgeweken worden indien er daartoe medische gronden zijn.

Tijdens de spreekuurconsulten inventariseert de bedrijfsarts de volgende zaken:

- Het herstelgedrag van de werknemer. Bijvoorbeeld of de werknemer zich onder behandeling heeft gesteld en of de behandeladviezen van de behandelaar worden opgevolgd. De bedrijfsarts adviseert werkgever en werknemer een activerende re-integratietraject te volgen en goed te monitoren hoe het gaat en alles te documenteren in een plan van aanpak en om laagdrempelig bij stagnatie aan de bel te trekken.
- Of er sprake is van belemmerende factoren van herstel en werkhervatting en adviseert zo nodig tijdelijke aanpassing van het werk. Vanaf het moment dat het verzuim een half jaar duurt adviseert de bedrijfsarts werkgever en werknemer zich ook te oriënteren op andere functies binnen hetzelfde bedrijf of buiten het bedrijf.
- Of er sprake is van herstelbelemmerende factoren in de omgeving van het werk. Als de eisen van het werk te hoog worden gesteld zal de werknemer met QVS eerder het idee krijgen geen invloed op zijn klachten te hebben. Als er geen of te weinig eisen worden gesteld vanuit het werk kan dit leiden tot inactiviteit. Een goede balans tussen enerzijds het medisch herstel en anderzijds het stap voor stap opvoeren van de werkgerelateerde belasting is dan ook belangrijk.
- Evalueert bij iedere aanpassing van het curatieve zorgplan aansluitend of ook het re-integratietraject moet worden aangepast. Gestreefd wordt het zorgplan en re-integratietraject zoveel mogelijk parallel te laten lopen;
- Ten slotte is het belangrijk dat er bij de werkgever begrip en draagvlak is. De bedrijfsarts wordt dan ook geadviseerd, rekening houdend met het medisch beroepsgeheim en met toestemming van de werknemer, de werkgever voldoende informatie te verstrekken over het beloop van QVS.

Arbeidsdeskundig onderzoek als opmaat naar de eerstejaarsevaluatie

Indien de verwachting is dat werknemer aan het einde van het eerste verzuimjaar nog niet geschikt zal zijn voor zijn arbeid, stelt de bedrijfsarts werkgever en werknemer voor om bij 9 à 10 maanden verzuim een inzetbaarheidsprofiel te maken en een arbeidsdeskundig onderzoek te laten verrichten. Bij het objectiveren van de ernst van de vermoeidheid kan de CIS-vragenlijst herhaald worden en kan er aanvullende medische informatie bij de behandelaar worden opgevraagd.

Begeleiding bij verzuim na circa één jaar

Na een jaar verzuim volgt de eerstejaarsevaluatie. Indien er tegen het einde van het eerste ziektejaar nog geen definitief zicht is op een duurzame werkhervatting in (mogelijk aangepaste) eigen of (andere) passende werkzaamheden bij de eigen werkgever, stellen werkgever en werknemer het plan van aanpak bij, mede gericht op de inzet van een werkhervatting bij een andere werkgever (tweede spoor).

Het 'eerste spoor' (hervatting bij eigen werkgever) wordt pas afgesloten als uit het arbeidsdeskundig rapport blijkt dat dit traject geen toegevoegde waarde meer heeft.

Het tijdig bespreekbaar maken van andere werkzaamheden wordt aanbevolen omdat het voor zowel werkgever als werknemer emotioneel kan zijn en acceptatie enige tijd kan kosten. Om deze reden wordt dan ook aanbevolen om al in maand 9 à 10 een arbeidsdeskundige in consult te vragen, zeker bij complexe functies of een ingewikkeld belastbaarheidsprofiel van de werknemer.

Naast arbeidsdeskundige interventies kan parallel ook een beroepskeuzetraject of het aanbieden van een stage en/of het inschakelen van een re-integratiebureau worden overwogen.

Ook is het tijdig starten (bij aanvang van het tweede ziektejaar) van een tweede spoor van belang voor de werkgever om niet het risico te lopen van een door UWV opgelegde loonsanctie (verlenging wettelijke loondoorbetalingsverplichting van een jaar) ten tijde van een WIA-aanvraag.

Gedurende het re-integratietraject is het belangrijk dat er een goede balans gevonden wordt tussen enerzijds medisch herstel en anderzijds het (fase-contingent) stap-voor-stap opvoeren van de werkgerelateerde belasting. Een goede afstemming tussen de behandelaar en de bedrijfsarts is dan ook aangewezen.

Laat minimaal elk half jaar door werknemer een CIS-vragenlijst invullen; op die wijze kan op een objectieve wijze in beeld worden gebracht of, en zo ja in welke mate met name de ernst van de (ervaren) vermoeidheid wijzigt.

De bedrijfsarts monitort de voortgang van het re-integratietraject en houdt vinger aan de pols en stimuleert werkgever en werknemer tot een activerend beleid. De HR-adviseur adviseert werkgever en werknemer t.a.v. rechtspositionele zaken. Indien er naar de mening van de bedrijfsarts sprake is van een niet activerend beleid, of dat er naar zijn mening re-integratiekansen worden gemist, wordt geadviseerd een deskundigenoordeel aan te vragen bij het UWV.

Anderzijds, indien werkgever en werknemer van mening zijn dat er geen sprake is van benutbare mogelijkheden en de bedrijfsarts wel van is mening dat er sprake is van benutbare mogelijkheden, kan werkgever en/of werknemer op eigen initiatief een deskundigenoordeel bij het UWV aanvragen.

Verlengde loondoorbetalingsperiode

Indien er wel sprake is van een verbetering van de belastbaarheid, maar dit herstel zodanig langzaam verloopt dat het re-integratietraject niet binnen de wachttijd van twee jaar kan worden afgerond, kunnen de werkgever en werknemer overwegen de WIA-beoordeling uit te stellen door een aanvraag bij UWV in te dienen. Dit kan tot een door werkgever en werknemer overeengekomen termijn. Indien in de aanvraag geen termijn wordt overeengekomen, stelt UWV de termijn vast op één jaar. We spreken hier van een vrijwillige verlenging van de loondoorbetalingsverplichting, die zinvol is als er zicht is op substantieel herstel van arbeidsmogelijkheden gedurende (de vrijwillige) verlengde loondoorbetalingsperiode;

Einde wachttijd Actueel Oordeel en medische bijlage na twee jaar

Bij twee jaar (gedeeltelijke) arbeidsongeschiktheid volgt de eindevaluatie (einde tweedejaars Actueel Oordeel). In dat kader verzoekt werkgever en werknemer de bedrijfsarts een zgn. einde wachttijd actueel oordeel en medische bijlage te maken. Aan de hand van dit Actueel Oordeel zal het UWV zelf een oordeel geven over de begeleiding, de inzet van de werknemer en de ondernomen stappen om weer in het arbeidsproces te komen. In de medische gegevens bij het actueel oordeel geeft de bedrijfsarts een overzicht van de medische feiten door de tijd waarbij in elk geval de (tussen-)resultaten van de begeleiding aan bod komen, inclusief het beloop van de hoofdklacht aan de hand van resultaten van de afgenomen vragenlijsten en opgevraagde medische informatie van de behandelaar.

Adequaat re-integratietraject?

Om tot een goed stap-voor-stap re-integratietraject te komen zal er een inschatting gemaakt worden over de "passendheid" van de functie. Hiervoor zullen werkgever en werknemer de bedrijfsarts verzoeken na anderhalf jaar verzuim een tweede inzetbaarheidsprofiel (IZP) te maken van de (gedeeltelijk) verzuimende werknemer. De arbeidsdeskundige kan dit dan vergelijken met het eerdere IZP en een bijstelling arbeidsdeskundig onderzoek maken, wat als basis kan dienen voor het actueel oordeel. Desgewenst kan de bedrijfsarts na anderhalf jaar verzuim wederom een CIS-vragenlijst afnemen en medische informatie opvragen bij de behandelaar.

UWV-beoordeling van de WIA-aanvraag

Na indiening van een WIA-aanvraag zal UWV in eerste instantie beoordelen of de re-integratie voldoende voortvarend ter hand is genomen door werkgever en werknemer. Bij deze beoordeling worden ook de door de bedrijfsarts gegeven adviezen betrokken. Behandelen- en begeleidingsadviezen worden dan op adequaatheid en tijdigheid beoordeeld. Er zal met andere woorden (als hervatting in eigen werk niet of onvoldoende lukt) óók gekeken worden of er op tijd begonnen is met oriënteren op andersoortige werkzaamheden (zgn. tweede spoor). Behoud van de werknemer voor de arbeidsmarkt is in de optiek van UWV immers verreweg het belangrijkste.

Een extra loondoorbetalingsverplichting van een jaar wordt opgelegd aan een werkgever, indien er naar het oordeel van UWV re-integratiekansen gemist zijn. Deze regel geldt overigens niet in die situaties dat de werknemer geen actuele werkgever (meer) heeft (zoals bij zieke uitzendkrachten, werklozen of beëindigde arbeidsovereenkomsten).

Pas als duidelijk is dat de re-integratie voldoende adequaat ter hand is genomen en de werknemer nog (gedeeltelijk of geheel) verzuimt, zal de verzekeringsarts - in samenspraak met de arbeidsdeskundige van UWV - de belastbaarheid in kaart brengen. Daarbij maakt de verzekeringsarts gebruik van volgende afwegingskaders:

1. Wet verbetering poortwachter criteria
2. LCI-richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom
3. NVMG-richtlijn Participatiegedrag
4. UWV-standaard Duurbelastbaarheid in Arbeid, UWV, 2015
5. Richtlijn Chronisch Zieken en Werk, Coronel Instituut, 2016.

Voor beoordeling van het verdere beloop van de klachten en ervaren belemmeringen wordt de verzekeringsarts geadviseerd werknemer te verzoeken een CIS-vragenlijst in te vullen. Deze kan dan vergeleken worden met de eerder bij de bedrijfsarts afgenomen vragenlijsten. Op die wijze krijgt werknemer meer regie over het beoordelingsproces bij UWV.

3.5.3 Zelfstandigen zonder personeel

Voor zelfstandigen zonder personeel (ZZP-ers) kunnen dezelfde regels gelden als voor werknemers bij een werkgever, afhankelijk van de polisvoorwaarden van de afgesloten arbeidsongeschiktheidsverzekering. Het is dan veelal de verzekeringsarts die de ZZP-er begeleidt in plaats van de bedrijfsarts.

3.5.4 Werknemers zonder werkgever

Voor de werknemers zonder actuele werkgever gelden dezelfde regels als bovenstaand. Het betreft ziekmelding van de werknemers met een WW-uitkering, zieke uitzendkrachten en de werknemers die bij afloop van een dienstverband (bij voorbeeld een jaarcontract) ziek uit dienst gaan. De rol van de bedrijfsarts wordt bij deze werknemers vervuld door een verzekeringsarts van UWV in het kader van de uitvoering van de Ziektewet. Voor werknemers die ziek uit dienst gaan, kan de adviserende rol ook vervuld worden door een andere arts (bedrijfs- of verzekeringsarts) indien de werkgever zogeheten eigen risicodragers is voor de uitvoering van de Ziektewet.

Hoofdstuk 4. Aanbevelingen voor onderzoek

De aanbevelingen in deze richtlijn zijn zoveel mogelijk gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek. De werkgroep heeft hierbij diverse kennislacunes gesignaleerd. QVS is een syndroom waarover nog veel onbekend en onbegrepen is.

Onderstaand volgt een puntsgewijze (niet-limitatieve) opsomming van een aantal lacunes. Hieruit voortvloeiend doet de werkgroep aanbevelingen voor verder onderzoek naar onder andere:

Oorzaak dan wel oorzaken van QVS

- (Neuro)biologische correlaten van persisterende vermoeidheid en andere kenmerkende klachten na een acute Q-koortsinfectie.
- Hoe persisterende vermoeidheid en andere kenmerkende klachten voorkomen kunnen worden na een acute Q-koortsinfectie.

Diagnose van QVS

- De ontwikkeling en validatie van biomedische markers en diagnostische tests.

Behandelmogelijkheden bij QVS

- Nieuwe behandelingen op grond van bevindingen uit immunologisch onderzoek bij QVS.
- Effectiviteit van paramedische- en multidisciplinaire behandeling bij QVS.
- Effectiviteit van CGT bij QVS. Mogelijkheden om de effectiviteit van CGT op langere termijn te vergroten. Effectiviteit van boostersessies na afronding van CGT bij QVS.
- Onderzoek naar de effectiviteit van graded exercise therapie bij QVS.
- Interventies gericht op arbeidsparticipatie bij patiënten met QVS.
- De vraag of QVS bij kinderen voorkomt. Als uit toekomstig onderzoek blijkt dat QVS bij kinderen voorkomt dan is het belangrijk aansluitend verder onderzoek te doen naar (de effectiviteit van) behandel- en begeleidingsopties bij kinderen met QVS.

Hoofdstuk 5. Disseminatie & implementatie

In de dagelijkse praktijk spelen allerlei bevorderende en belemmerende factoren een rol die bepalen of de in de richtlijn beschreven aanbevelingen zullen worden opgevolgd of niet. Succesvolle verspreiding en implementatie van de richtlijn in de praktijk vereist dat deze beïnvloedende factoren vroegtijdig worden herkend en – waar mogelijk – worden ondervangen.

Vanuit de literatuur worden zeven domeinen onderscheiden die het implementatieproces kunnen beïnvloeden:

1. de richtlijn zelf (bijvoorbeeld: de aanbevelingen zijn niet helder geformuleerd)
2. de individuele professional (bijvoorbeeld: lacunes in kennis, attitude of vaardigheden),
3. de patiënt (bijvoorbeeld niet-toepasbaarheid van richtlijnen voor bepaalde patiënten subgroepen, wensen en voorkeuren),
4. interacties tussen professionals (bijvoorbeeld: onenigheid tussen professionals over beste praktijken, teamcultuur),
5. incentives en beschikbare middelen (bijvoorbeeld: het ontbreken van bepaalde voorzieningen),
6. het vermogen tot organisatorische veranderingen (bijvoorbeeld: institutionele traagheid, gevestigde belangen) en,
7. de sociale, politieke en wettelijke context (bijvoorbeeld: knelpunten m.b.t. vergoeding) (Flottorp 2013).

De werkgroep heeft tijdens haar vergaderingen de belangrijkste belemmerende en bevorderende factoren voor implementatie van de richtlijn QVS geïdentificeerd (zie tabel in bijlage 3).

Hieruit zijn aandachtspunten en activiteiten voor de herziening en disseminatie en een voorstel voor implementatie van de richtlijn opgesteld.

Fase 1 Herziening van de richtlijn (2017-2019)

In de verschillende stappen van de herziening van de richtlijn heeft de werkgroep zoveel mogelijk rekening gehouden met de toepassing van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de daarin opgenomen aanbevelingen.

Alle aanbevelingen in de richtlijn zijn getoetst op helderheid en toepasbaarheid in de Nederlandse zorgsetting. Om de leesbaarheid en toegankelijkheid van de richtlijn te vergroten is daarnaast in de richtlijntekst gewerkt met een overzicht van uitgangsvragen (paragraaf 1.5) een flowdiagram (Hoofdstuk 2, stap 2) en een samenvatting met de belangrijkste bevindingen en aanbevelingen (Hoofdstuk 2). In de richtlijn staat bovendien aangegeven welke onderdelen van de richtlijn werden herzien dan wel toegevoegd (paragraaf 1.1). Daarnaast is een versie voor patiënten ontwikkeld.

De richtlijn is in januari 2019 ter commentaar voorgelegd en vervolgens in juli 2019 geautoriseerd (paragraaf 1.5).

Fase 2 Verspreiding van de richtlijn (medio 2019)

Het verspreiden van de richtlijn onder de doelgroep is een tweede belangrijke stap voor succesvolle implementatie van de richtlijn. Ten behoeve van de disseminatie van de richtlijn QVS heeft de werkgroep de volgende activiteiten ingezet.

- De richtlijn is/wordt actief verspreid onder de doelgroep.

- Voor patiënten is een afgeleide tekst van de richtlijn ontwikkeld en deze zal op papier en digitaal verspreid worden o.a. via de website www.Q-koorts.nl
- De digitale versie van de richtlijn wordt beschikbaar gesteld op in ieder geval de website van de LCI (lci.rivm.nl).
- De richtlijn wordt aangeboden aan het kwaliteitsregister van Zorginstituut Nederland.
- De richtlijn wordt toegevoegd aan de landelijke richtlijnen database (www.richtlijnen database.nl) waarbij de richtlijn is opgedeeld in verschillende delen voor het makkelijk vinden van informatie.
- In de tijdschriften Medisch Contact, Huisarts en Wetenschap en het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde wordt aandacht besteed aan de herziene richtlijn.
- Er is een nieuwsbericht geplaatst op lci.rivm.nl. Daarnaast zijn de beroepsverenigingen en patientenverenigingen uitgenodigd nieuwsberichten te plaatsen via de hun geëigende kanalen.
- Er worden lezingen op congressen en symposia gehouden.

Fase 3 Implementatie van de richtlijn (vanaf medio 2019)

Richtlijnen die ontwikkeld en verspreid zijn, vinden meestal niet vanzelf hun weg in de dagelijkse praktijk. Het enkel verspreiden van de richtlijn (disseminatie) volstaat niet altijd om daadwerkelijke toepassing in de dagelijkse praktijk te garanderen.

Een systematische aanpak en gerichte (implementatie) activiteiten zijn meestal noodzakelijk om daadwerkelijk gebruik in de praktijk te waarborgen.

Hieronder doet de werkgroep aanbevelingen aan overheid, verzekeraars en koepels van zorgprofessionals die op landelijk en regionaal niveau kunnen worden opgepakt om te bevorderen dat de richtlijn QVS succesvol wordt geïmplementeerd.

Aanbevelingen aan overheid, verzekeraars, koepels van zorgprofessionals

- Maak onderzoeksbudget vrij voor een betere onderbouwing van de diagnose QVS en onderzoek naar het ontstaan van QVS en behandelmogelijkheden van QVS.
- Neem de klachten van patiënten met QVS serieus en erken dat QVS gepaard gaat met substantiële functionele beperkingen. Zorg dat vooroordelen en onwetendheid bij zorgverleners worden weggenomen. Besteed in opleiding en bij- en nascholing van artsen en andere zorgverleners aandacht aan QVS.
- Stimuleer de mogelijkheden voor consultatie van en doorverwijzing naar gespecialiseerde centra, gegeven het beperkte aantal patiënten.
- Realiseer uitbreiding en geografische spreiding van gespecialiseerde behandelcentra waar CGT voor QVS (met follow-up contacten) geboden kan worden. Om de benodigde ervaring op te doen in de behandeling van de klachten en de expertise te onderhouden is het advies om hierbij aansluiting te zoeken bij GGZ-instellingen of ziekenhuizen waar ook CGT voor ME/CVS wordt aangeboden en de informatie over gespecialiseerde behandelcentra centraal te beheren, bij het NKCVC of het Radboud Q-koorts Expertise Centrum.
- Waarborg een gecoördineerd zorgaanbod. Stem het aanbod van CGT voor QVS af met het overige zorgaanbod voor QVS (zoals bijvoorbeeld de medische zorg van het Radboud Q-koorts Expertise Centrum van het Radboudumc of re-integratietrajecten voor werk).

Literatuurlijst

- Anbu, AT, Cleary AG (2009). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy in children. *Paediatrics and Child Health* 19(2): 84-89
- Arashima Y, Kato K, Komiya T, Kumasaka K, Matsukawa Y, Murakami M, Takahashi K, Ikeda T, Arakawa Y (2004). Improvement of chronic nonspecific symptoms by long-term minocycline treatment in Japanese patients with *Coxiella burnetii* infection considered to have post-Q fever fatigue syndrome. *Intern Med.* 2004; 43(1):49–54. Epub 2004/02/18. PMID: 14964579.
- Arashima Y, Yakubo S, Nagaoka H, Komiya T, Murakami M, Nakayama T, Kato K (2012). A Patient in Whom Treatment for *Coxiella burnetii* Infection Ameliorated a Depressive State and Thoughts of Impending Death. *International Medical Journal.* Mar 2012, 19. 65-66.
- Arashima Y, Yakubo S, Ueda Y, Munemura T, Komiya T, Isa H, Nakayama T (2013). A first case of asthma thought to be caused by coxiella burnetti infection. *International Medical Journal.* 20. 699-700.
- Arboportaal (2017). Nieuwe Arbowet: Belangrijkste wijzigingen op een rij. <https://www.arboportaal.nl/campagnes/nieuwe-arbowet/belangrijkste-wijzigingen>
- Arnau RC, Meagher MW, Norris MP, Bramson R (2001). Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II with primary care medical patients. *Health Psychol* 2001; 20(2):112- 119.
- Ayres JG, Wildman M, Groves J, Ment J, Smith EG, Beattie JM (1989). Long-term follow-up of patients from the 1989 Q fever outbreak: no evidence of excess cardiac disease in those with fatigue. *QJM.* 2002; 95 (8):539–46. Epub 2002/07/30. PMID: 12145393.
- Ayres JG, Smith EG, Flint N (1996). Protracted fatigue and debility after acute Q fever. *Lancet*, 1996. 347:p 978-979
- Ayres JG, Flint N, Smith EG, Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, Ward D, Marmion BP (1998). Post-infection fatigue syndrome following Q fever. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* 91. 105-23.
- Barralet JH, Parker NR (2004). Q fever in children: an emerging public health issue in Queensland. *Medical Journal of Australia* 2004; 180 (11): 596-597.
- Beck AT, Guth D, Steer RA, Ball R (1997). Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behaviour Research and Therapy.* 1997;35:785–91.
- Bennett BK, Hickie IB, Vollmer-Conna US, Quigley B, Brennan CM, Wakefield D, Douglas MP, Hansen GR, Tahmindjis AJ, Lloyd AR (1998). The Relationship between Fatigue, Psychological and Immunological Variables in Acute Infectious Illness. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*,32(2), 180 - 186. <https://doi.org/10.3109/00048679809062727>
- Bleijenberg G, van der Meer JWM (2010). Chronic Fatigue Syndrome, chapter 389 uit: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition, 2010.
- Bleijenberg G, Knoop H (2011). Chronic fatigue syndrome: where to PACE from here? *Lancet* 2011 Mar 5; 377(9768):786-8
- Brooke RJ, van Lier A, Donker GA, W VDH, Kretzschmar ME (2014). Comparing the impact of two concurrent infectious disease outbreaks on The Netherlands

population, 2009, using disability-adjusted life years. *Epidemiol Infect.* 2014;1-10. Epub 2014/01/31. doi: 10.1017/s0950268813003531. PubMed PMID: 24476696.

- Castell BD, Kazantzis N, Moss-Morris RE (2010). Cognitive behavioral therapy and graded exercise for chronic fatigue syndrome: A meta-analysis. *Clin Psychol: Sci Pract.* 2011;18(4):311–24. doi:10.1111/j.1468-2850.2011.01262.x
- CBO. Richtlijn 'Diagnose, behandeling, begeleiding en beoordeling van patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS)' (2013)
- Cope H, David A, Pelosi A, Mann A (1994). Predictors of chronic "postviral" fatigue. *Lancet.* 1994 Sep 24;344 (8926):864-8
- Cope H, David A, Pelosi A, Mann A (1995). Chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 1995 Jan 14;345(8942):131.
- Coronel Instituut (2016). Richtlijn Chronisch Zieken en Werk.
- Cup EHC, Satink T. (2017). Ergotherapierichtlijn QVS – Coaching bij activiteiten van het dagelijks leven. Radboudumc & Hogeschool van Arnhem en Nijmegen. Nijmegen 2017.
- Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, Nabuurs-Franssen M, Sprong T, Van der Ven AJ, Kullberg BJ (2009). Q-koorts, een potentieel ernstige ziekte. *Ned. Tijdschr Geneesk* 2009. 153:A112
- Drachler ML, Leite JC, Hooper L, Hong CS, Pheby D, Nacul L, Lacerda E, Champion P, Killet A, McArthur M, Poland F (2009). The expressed needs of people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *BMC Public Health* 2009, 9:458.
- Dupuis G, Péter O, Pedroni D, Petite J (1985). Clinical aspects observed during an epidemic of 415 cases of Q fever. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1985 Jun 15;115(24):814-8.
- Eldin C, Melenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, Mege J, Marin M, Raoult D (2017). From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):115-190.
- Evers S, Goossens M, de Vet H, van Tulder M, Ament A (2005). Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care.* 2005;21(2):240-5. PubMed PMID: 15921065.
- Falke Verbaan. Eigen-Regiemodel. <https://www.falkeverbaan.nl/eigen-regiemodel/2/>
- Flottorp SA, Oxman AD, Krause J, Musila NR, Wensing M, Godycki-Cwirko M, Baker R, Eccles MP (2013). A checklist for identifying determinants of practice: a systematic review and synthesis of frameworks and taxonomies of factors that prevent or enable improvements in healthcare professional practice. *Implementation Science.* 2013;8:35
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A (1994). The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Ann Intern Med.* 1994; 121(12):953–9. Doi: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009 PMID: 7978722
- Fuller JT, Hartland MC, Maloney LT, Davison K (2018). Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: a systematic review of meta-analyses of clinical trials. *Br J Sports Med.* 2018 Oct;52(20):1311.
- Galbraith S, Cameron B, Li H, Lau D, Vollmer-Conna U, Lloyd AR (2011). Peripheral blood gene expression in postinfective fatigue syndrome following

- from three different triggering infections. *Journal of Infectious Diseases* 2011 Nov 15; 204(10):1632-40. doi: 10.1093/infdis/jir612. Epub 2011 Sep 29
- Gezondheidsraad (2018). ME/CVS. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/07.
 - Harris RJ, Storm PA, Lloyd A, Arens M, Marmion BP (2000). Long-term persistence of *Coxiella burnetii* in the host after primary Q fever. *Epidemiol Infect.* 2000; 124(3):543-9. Epub 2000/09/12. PubMed PMID: 10982079; PubMed Central PMCID: PMCPMC2810941.
 - Hatchette TF, Hayes M, Merry H, Schlech WF, Marrie TJ (2013). The effect of *C. burnetii* infection on the quality of life of patients following an outbreak of Q fever. *Epidemiol Infect.* 2003; 130(3):491-5. Epub 2003/06/27. PubMed PMID: 12825734; PubMed Central PMCID: PMCPMC2869986.
 - Harvey-Sutton PL (1995). Post-Q fever syndrome. *Med J Aust.* 1995; 162(3):168. Epub 1995/02/06. PubMed PMID: 7854246.
 - Heins MJ, Knoop H, Prins JB, Stulemeijer M, van der Meer JWM, Bleijenberg G (2010). Possible detrimental effects of cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. *Psychotherapy & Psychosomatics* 2010. 79[4], 249-256
 - Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, Reeves WC, Lloyd A (2006). Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006 333(7568):575
 - Hopper B, Cameron B, Li H, Graves S, Stenos J, Hickie I, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Lloyd AR (2016). The natural history of acute Q fever: a prospective Australian cohort. *QJM.* 2016 Oct; 109(10):661-668. Epub 2016 Apr 1.
 - Hoving J, Schaafsma F, Verbeek J, Kok R (2018). Oefentherapie effectief bij chronische vermoeidheidssyndroom: In samenwerking met Cochrane Insurance Medicine en Cochrane Work. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde.* 26. 70-72. 10.1007/s12498-018-0028-9.
 - Hulme K, Hudson J, Rojczyk P, Little P, Moss-Morris R (2017). Biopsychosocial risk factors of persistent fatigue after acute infection: A systematic review to inform interventions. *Journal of Psychosomatic Research* 99 2017, 120-129.
 - Hutting N, Raaijmakers T, Heerkens Y (2018). [Werkwijzer Q-koorts](#). Q-support, 2018
 - Iwakami E, Arashima Y, Kato K, Komiya T, Matsukawa Y, Ikeda T, Arakawa Y, Oshida S (2006). Treatment of Chronic Fatigue Syndrome with Antibiotics: Pilot Study Assessing the Involvement of *Coxiella burnetii* Infection. *Internal medicine (Tokyo, Japan).* 44. 1258-63. 10.2169/internalmedicine.44.1258.
 - Jaarsveld CHM van, DFM Reukers, R Akkermans, SP Keijmel, G Morroy, ASG van Dam, PC Wever, CCH Wienders, J van der Velden, JAF van Loenhout and JLA Hautvast. The burden of disease of Q-fever: a meta-analysis with individual patient data up to nine years after acute infection. Abstract ESCAIDE Conference November 2018.
 - Janse A, Nikolaus S, Wiborg JF, Heins M, van der Meer JWM, Bleijenberg G, Tummers M, Twisk J, Knoop H (2017). Long-term follow-up after cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2017. 97: p. 45-51.
 - Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G, Donders R, Knoop H (2018). Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2018 Feb; 212(2):112-118.

- Kadota Y, Cooper G, Burton AR, Lemon J, Schall U, Lloyd A, Vollmer-Conna U (2010). Autonomic hyper-vigilance in post- infective fatigue syndrome. *Biol Psychol.* 2010; 85(1):97–103. doi: 10.1016/j.biopsycho.2010.05.009
- Kampschreur LM, Hagens JC, Wielders CC, Elsmann P, Lestrade PJ, Koning OH, Oosterheert JJ, Renders NH, Wever PC (2013). Screening for *Coxiella burnetii* seroprevalence in chronic Q fever high-risk groups reveals the magnitude of the Dutch Q fever outbreak. *Epidemiol Infect.* 2013. 141: p. 847 - 851.
- Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RHH, Wegdam-Blans MCA, Bleeker-Rovers CP, De Jager-Leclercq MGL, Hoepelman AIM, Van Kasteren ME, Buijs J, Renders NHM, Nabuurs-Franssen MH, Oosterheert JJ, Wever PC (2014). Chronic Q Fever in the Netherlands 5 Years after the Start of the Q Fever Epidemic: Results from the Dutch Chronic Q Fever Database. *Journal of Clinical Microbiology* Apr 2014, 52 (5) 1637-1643; DOI: 10.1128/JCM.03221-13
- Kato K, Arashima Y, Asai S, Furuya Y, Yoshida Y, Murakami M, Takahashi Y, Hayashi K, Katayama T, Kumasaka K, Arakawa Y, Kawano K (1998). Detection of *Coxiella burnetii* specific DNA in blood samples from Japanese patients with chronic nonspecific symptoms by nested polymerase chain reaction. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1998;21(2):139-44. Epub 1998/07/31. PubMed PMID: 9685003.
- Keijmel SP, Morroy G, Delsing CE, Bleijenberg G, Bleeker-Rovers CP, Timen A (2012). Persistent fatigue following Q fever. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 156(48): A5258.
- Keijmel SP, Delsing CE, Sprong T, Bleijenberg G, van der Meer JW, Knoop H, Bleeker-Rovers CP. (2013). The Qure study: Q fever fatigue syndrome-- response to treatment; a randomized placebo-controlled trial. *BMC Infectious Diseases* 2013 Mar 27;13: 157
- Keijmel SP, Saxe J, van der Meer JW, Nikolaus S, Netea MG, Bleijenberg G, Bleeker-Rovers CP, Knoop H. (2015). A comparison of patients with Q fever fatigue syndrome and patients with chronic fatigue syndrome with a focus on inflammatory markers and possible fatigue perpetuating cognitions and behaviour. *Journal of Psychosomatic Research* 79(4): 295-302.
- Keijmel SP, Raijmakers RP, Schoffelen T, Salet MC, Bleeker-Rovers CP (2016). A fatal case of disseminated chronic Q fever: a case report and brief review of the literature. *Infection.* 2016. 44(5): p. 677-82.
- Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, van der Meer JWM, Donders RT, Leclercq M, Kampschreur LM, van den Berg M, Sprong T, Nabuurs-Franssen MH, Knoop H, Bleeker-Rovers CP (2017). Effectiveness of Long-term Doxycycline Treatment and Cognitive-Behavioral Therapy on Fatigue Severity in Patients with Q Fever Fatigue Syndrome (Qure Study): A Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 64(8): 998-1005
- Knight SJ, Scheinberg A, Harvey AR (2013). Interventions in pediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *J Adolesc Health.* 2013 Aug;53(2):154-65. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.03.009. Epub 2013 May 1
- Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR (2017). Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 25;4:CD003200. doi: 10.1002/14651858
- LCI (2012). Multidisciplinaire LCI-richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS) 2012. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/q-koortsvermoeidheidssyndroom>
- LCI (2018). LCI-richtlijn Q-koorts. www.lci.rivm.nl/richtlijnen/q-koorts.

- Ledina D, Bradarić N, Milas I, Ivić I, Brncić N, Kuzmicić N (2007). Chronic fatigue syndrome after Q fever. *Medical Science Monitor* 13(7): CS88-CS92
- Limonard GJ, Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, Wijkmans C, Besselink R, Horrevorts AM, Schneeberger PM, Groot CA (2010a). One-year follow-up of patients of the ongoing Dutch Q fever outbreak: clinical, serological and echocardiographic findings. *Infection*. 2010a; 38(6): 471–7. Epub 2010/09/22. Pmid: 20857313; PubMed Central PMCID: PMC3003145.
- Limonard GJ, Peters JB, Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, Besselink R, Groot CA, Dekhuijzen PN, Vercoulen JH (2010b). Detailed analysis of health status of Q fever patients 1 year after the first Dutch outbreak: a case-control study. *QJM*. 103(12):953-8. Epub 2010/08/31. doi: 10.1093/qjmed/hcq144. PubMed PMID: 20802011.
- Limonard GJ, Peters JB, Besselink R, Groot CA, Dekhuijzen PN, Vercoulen JH, Nabuurs-Franssen MH (2016). Persistence of impaired health status of Q fever patients 4 years after the first Dutch outbreak.
- Malouff JM, Thorsteinsson EB, Rooke SE, Bhullar N, Schutte NS (2008). Efficacy of cognitive behavioral therapy for chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review* 2008. 28[5], 736-745.
- Maltezou HC, Raoult D (2002). Q fever in children. *The Lancet Infectious Diseases* 2002 Nov; 2(11):686-91
- Marmion BP, Harris RJ, Storm PA, Semendric L (2002) Q fever: still a mysterious disease. *QJM*, 2002. 95(12)P. 832-3
- Marmion BP, Shannon M, Maddocks I, Storm P, Penttila I (1996). Protracted debility and fatigue after acute Q fever. *Lancet*. 1996; 347(9006):977–8. Epub 1996/04/06. PMID: 8598796.
- Marmion BP (2009). A guide to Q fever and Q fever vaccination. In *CSL Biotherapies*. Australia. 2009:p. 44-47
- Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D (2010). Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis*. 2010. 10(8):527-35.
- Morroy G, Peter JB, Van Nieuwenhof M, Bor HJ, Hautvast JLA, Van der Hoek W, Wijkmans CJ, Vercoulen JH (2011). The health status of Q-fever patients after long-term follow-up. *BMC Infect Dis*, 2011. 11:p. 97
- Morroy G, Bor HH, Polder J, Hautvast JL, van der Hoek W, Schneeberger PM, Wijkmans CJ (2012). Self-reported sickleave and long-term health symptoms of Q-fever patients. *Eur J Public Health*. 2012; 22(6):814–9. Epub 2012/02/09. Doi: 10.1093/eurpub/cks003 PMID: 22315459
- Morroy G, Van Der Hoek W, Nanver ZD, Schneeberger PM, Bleeker-Rovers CP, Van Der Velden J, Coutinho RA (2016a). The health status of a village population, 7 years after a major Q fever outbreak. *Epidemiol Infect*. Apr; 144(6):1153-62. doi: 10.1017/S0950268815002472. Epub 2015 Nov 12.
- Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, Langendam M, Timen A, Bleeker-Rovers CP (2016b). Fatigue following acute Q-fever: A systematic literature review. *PLoS ONE* 11 (5): e0155884
- Moss-Morris R, Spence MJ, Hou R (2011). The pathway from glandular fever to chronic fatigue syndrome: can the cognitive behavioural model provide the map? *Psychol Med*. 2011, 41(5): 1099-107
- NCVB (2016). Registratierichtlijn C004 - Q-koorts als beroepsziekte. <https://www.beroepsziekten.nl/registratierichtlijnen/beroepsziekten-door-biologische-agentia/q-koorts>.

- Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, Kimpen JL, van de Putte EM (2012). Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Apr 14;379(9824):1412-8. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60025-7. Epub 2012 Mar 3
- Nijhof SL, Priesterbach LP, Uiterwaal CS, Bleijenberg G, Kimpen JL, van de Putte EM (2013). Internet-based therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: long-term follow-up. *Pediatrics*. 2013 Jun;131(6):e1788-95. doi: 10.1542/peds.2012-2007. Epub 2013 May 13
- NVAB (2013). Leidraad Casemanagement bij ziekteverzuimbegeleiding. NVAB, juni 2013. <https://www.nvab-online.nl/richtlijnen-en-kennisdocumenten/procedurele-leidraden/Leidraad-Casemanagement-bij-ziekteverzuimbegeleiding>
- NVK (2019). Richtlijn onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK) bij kinderen.
- O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F (2017). Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Oct;47(2):204-215
- Penttila IA, Harris RJ, Storm P, Haynes D, Worswick DA, Marmion BP (1998). Cytokine dysregulation in the post-Q-fever fatigue syndrome. *QJM*. 1998;91(8):549-60. Epub 1999/01/20. Pmid:9893758.
- Persoon M (2010). Q-koorts in Nederland: klinisch beeld, diagnostiek en therapie. *Huisarts&Wetenschap* 2010: 53(5)
- Powell O (1960). "Q" fever: clinical features in 72 cases. *Aust Ann Med*. 1960;9:214-23.
- Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V (2008). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [3], 2008. CD001027
- Prins JB, Bazelmans E, Van der Werf S, Van der Meer JWM, Bleijenberg G (2002). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: predictors of treatment outcome. In: Sivik T, Byrne D, Lipsitt DR, Christodoulou GN, Dienstfrey (eds). *Psycho-neuro-endocrinology, a common language for the whole human body*. Amsterdam: Elsevier, 2002, 1241: 131-135
- Prins JB, Bleijenberg G, Klein Rouweler E, van Weel C, van der Meer JWM (2000). Doctor-patient relationship in primary care of chronic fatigue syndrome: perspectives of the doctor and the patient. *J Chronic Fatigue Syndrome* 2000. 7:3-15
- Q-support (2018). Folder Beweegprogramma Q-koortspatienten.
- Q-support. Training Chronische Q-koorts of QVS. Hoe ga ik daarmee om ...?
- Q-support (2018). Werkinstructie fysiotherapie bij mensen met Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS).
- Raijmakers R, Keijmel S, Breukers E, Bleijenberg G, Van der Meer J, Bleeker-Rovers C, Knoop H (2018). Long-term effect of cognitive behavioural therapy and doxycycline treatment for patients with Q fever fatigue syndrome: one-year follow-up of the Qure study. *Journal of Psychosomatic Research* 116 · November 2018
- Raoult D (2002). Q fever: still a mysterious disease. *QJM*. 2002;95(8):491-2. Epub 2002/07/30. PubMed PMID: 12145387.
- Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G, Evengard B, White PD, Nisenbaum R, Unger ER; International Chronic Fatigue Syndrome

- Study Group (2003). Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res.* 2003; 3(1):25. doi: 10.1186/1472-6963-3-25 PMID: 14702202; PubMed Central PMCID: PMC317472
- Reilly S, Northwood JL, Caul EO (1990). Q fever in Plymouth, 1972-88. A review with particular reference to neurological manifestations. *Epidemiol Infect.* 1990;105(2):391-408. Epub 1990/10/01. PubMed PMID: 2209742; PubMed Central PMCID: PMCPmc2271878.
 - Reukers DFM, Van Jaarsveld CHM, Knoop H, Bleeker-Rovers CP, Akkermans R, De Grauw W, Van der Velden K, Van Loenhout JAF, Hautvast JLA (1). Explaining the long-term impact of chronic Q fever and Q fever fatigue syndrome on psychosocial functioning: a 2 comparison with diabetes and the general population. Submitted 2018.
 - Reukers DFM, J Aaronson, JAF van Loenhout, B Meyering, K van der Velden, JLA Hautvast, CHM van Jaarsveld, RPC Kessels (2). Cognitive performance of patients with chronic Q fever or Q fever fatigue syndrome. Submitted 2018.
 - Reukers DFM, JAF van Loenhout, I Roof, TF Senden, SP Keijmel, CP Bleeker-Rovers, CHM van Jaarsveld, JLA Hautvast, K van der Velden (3). Impact of Q fever fatigue syndrome on work status of patients. Submitted 2018.
 - Richardus JH, Schaap GJP, Donkers A, Dumas AM, Huisman J (1984). Q-koorts in Nederland; een beschrijving van 33 ziektegevallen waargenomen tussen 1979 en 1983. *Ned Tijdschr Geneesk* 1984; 128: nr 48.
 - RIVM Atlastinfectieziekten, www.atlastinfectieziekten.nl/Q-koorts
 - RIVM Onderwerpen Q-koorts, www.rivm.nl/Onderwerpen/Q/Q_koorts
 - Schoffelen T, Herremans T, Sprong T, Nabuurs-Franssen M, Wever PC, Joosten LA, Netea MG, van der Meer JW, Bijlmer HA, van Deuren M (2013). Limited humoral and cellular responses to Q fever vaccination in older adults with risk factors for chronic Q fever. *J Infect.* 2013 Dec;67(6):565-73. Doi: 10.1016/j.jinf.2013.08.008. Epub 2013 Aug 22.
 - Schoffelen T, Joosten LA, Herremans T, de Haan AF, Ammerdorffer A, Rümke HC, Wijkmans CJ, Roest HI, Netea MG, van der Meer JW, Sprong T, van Deuren M (2013). Specific interferon γ detection for the diagnosis of previous Q fever. *Clin Infect Dis.* 2013 Jun;56(12):1742-51. Doi: 10.1093/cid/cit129. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23463641
 - Shannon M (1992). The post Q fever fatigue syndrome: an epidemiological study (dissertation). 1992, University of Adelaide: Adelaide.
 - Song YY, Hu RJ, Diao YS, Chen L, Jiang XL (2018). Effects of Exercise Training on Restless Legs Syndrome, Depression, Sleep Quality, and Fatigue Among Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2018 Apr;55(4):1184-1195.
 - Strauss B, Loschau M, Seidel T, Stallmach A, Thomas A (2012). Are fatigue symptoms and chronic fatigue syndrome following Q fever infection related to psychosocial variables? *J Psychosom Res.* 2012; 72(4): 300-4.
 - SZW (Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid) (2017). Regeling procesgang eerste en tweede ziektejaar. <https://www.arboportaal.nl/externe-bronnen/wetgeving/regeling-procesgang-eerste-en-tweede-ziektejaar>
 - Terheggen U, Leggat PA (2007). Clinical manifestations of Q fever in adults and children. *Travel Med Infect Dis.* 2007 May;5(3):159-64. Epub 2006 Jul 26

- Terluin B, Terluin M, Prince K, Van Marwijk HWJ (2008). De Vierdimensionale Klachtenlijst (4DKL) spoort psychische problemen op. *Huisarts en Wetenschap* 2008; 51: 251-5
- Terluin B, Oosterbaan DB, Brouwers EPM, van Straten A, van de Ven PM, Langerak W, van Marwijk HWJ (2014). To what extent does the anxiety scale of the Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) detect specific types of anxiety disorder in primary care? A psychometric study. *BMC Psychiatry* 2014; 14(1):121
- The Royal Australasian College of Physicians (2002). Chronic Fatigue Syndrome, clinical practice guidelines – 2002
- Thomas HV, Thomas DR, Salmon RL, Lewis G, Smith AP (2004). Toxoplasma and coxiella infection and psychiatric morbidity: a retrospective cohort analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4:32. Epub 2004/10/20. doi: 10.1186/1471-244x-4-32. PubMed PMID: 15491496; PubMed Central PMCID: PMC526777.
- Turnbull N, Shaw EJ, Baker R, Dunsdon S, Costin N, Britton G, Kuntze S and Norman R (2007). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) in adults and children. London: Royal College of General Practitioners.
- UWV (2013). Zo ga je goed voorbereid naar de verzekeringsspecialist. <https://perspectief.uwv.nl/artikelen/goed-voorbereid-naar-de-verzekeringsspecialist>
- UWV (2018). Werkwijzer Poortwachter. <https://www.uwv.nl/werkgevers/Images/werkwijzer-poortwachter.pdf>
- UWV (2015). UWV-standaard Duurbelastbaarheid in Arbeid.
- Van Asseldonk MA, Prins J, Bergevoet RH (2013). Economic assessment of Q fever in the Netherlands. *Prev Vet Med*. 2013;112(1-2):27-34. Epub 2013/07/23. doi: 10.1016/j.prevetmed.2013.06.002. PubMed PMID: 23866818.
- Van Dam ASG, van Loenhout JAF, Peters JB, Rietveld A, Paget WJ, Akkermans RP, Olde Loohuis A, Hautvast JLA, Van der Velden J (2014). A cross-sectional study to assess the long-term health status of patients with lower respiratory tract infections, including Q fever. *Epidemiol Infect*. 2014;1-7. Epub 2014/03/15. doi: 10.1017/S0950268814000417. PubMed PMID: 24625631.
- Van den Wijngaard CC, Dijkstra F, van Pelt W, van Asten L, Kretzschmar M, Schimmer B, Nagelkerke NJ, Vellema P, Donker GA, Koopmans MP (2011). In search of hidden Q-fever outbreaks: linking syndromic hospital clusters to infected goat farms. *Epidemiol Infect*. 2011 Jan; 139(1):19-26.
- Van der Hoek W, Hogema BM, Dijkstra F, Rietveld A, Wijkmans CJ, Schneeberger PM, Zaaijer HL (2012). Relation between Q fever notifications and *Coxiella burnetii* infections during the 2009 outbreak in The Netherlands. *Euro Surveill*, 2012. 17(3): p. 20058.
- Van der Zee KI, Sanderman R (2012). Het meten van de algemene gezondheidstoestand met de Rand-36. Een handleiding. Research Institute SHARE, 2e druk 2012. UMCG/Rijksuniversiteit Groningen. ISBN 90 72156 60 9
- Van Gestel-Timmermans JAWM, Brouwers EPM, Van Nieuwenhuizen C (2012). Herstellen doe je zelf: Evaluatie van een cliëntgestuurde cursus. *Tijdschrift voor Rehabilitatie*, 21(3), 32-41
- Van Loenhout JA, van Tiel HH, van den Heuvel J, Vercoulen JH, Bor H, van der Velden K, Paget WJ, Hautvast JL (2014). Serious long-term health consequences of Q-fever and Legionnaires' disease. *J Infect*. 2014. Epub 2014/01/29. Pmid:24468188.

- Van Loenhout JA, Hautvast JL, Akkermans RP, Donders NC, Vercoulen JH, Paget WJ, Van der Velden K (2015a). Work participation in Q-fever patients and patients with Legionnaires' disease: A 12-month cohort study. 2015b Scand J Public Health. 2015;43(3):294-301. doi: 10.1177/1403494815571030. PubMed PMID: 25724468.
- Van Loenhout JA, Hautvast JL, Vercoulen JH, Akkermans RP, Wijkmans CJ, van der Velden K, Paget WJ (2015b). Q-fever patients suffer from impaired health status long after the acute phase of the illness: results from a 24-month cohort study. 2015a J Infect. 2015 ;70(3):237-46. Pmid:25452036
- Van Loenhout JA, Wielders CC, Morroy G, Cox MJ, van der Hoek W, Hautvast JL, Paget WJ, Van der Velden J. (2015c). Severely impaired health status of non-notified Q fever patients leads to an underestimation of the true burden of disease. 2015c Epidemiol Infect. 2015:1-8. Epub 2015/01/15. Pmid:25582890.
- Van Woerden HC, Healy B, Llewelyn MB, Matthews IP (2011). A nested case control study demonstrating increased chronic fatigue six years after a Q fever outbreak. Microbiol Res. 2011;2(e19):69-72. doi: 10.4081/mr.2011.e19.
- Vercoulen JH, Swanink CM, Galama JM, Fennis JF, Jongen PJ, Hommes OR, van der Meer JW, Bleijenberg G (1998). The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model. J Psychosom Res. 1998 Dec; 45(6):507-17
- Versluis RGJA, De Waal MWM, Opmeer C, Petri H, Springer MP (1997). Prevalentie van chronische-vermoeidheidssyndroom in 4 huisartspraktijken in de regio Leiden, Ned Tijdschr Geneeskd. 1997, 141:1523-6
- Vollmer-Conna U, Piraino BF, Cameron B, Davenport T, Hickie I, Wakefield D, Lloyd AR; Dubbo Infection Outcomes Study Group (2008). Cytokine polymorphisms have a synergistic effect on severity of the acute sickness response to infection . Clinical Infectious Diseases 2008 Dec 1;47(11):1418-25.
- Vos-Vromans DC, Smeets RJ, Huijnen IP, Köke AJ, Hitters WM, Rijnders LJ, Pont M, Winkens B, Knottnerus JA (2016). Multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. J Intern Med. 2016 Mar;279(3):268-82. doi: 10.1111/joim.12402. Epub 2015 Aug 2
- Wegdam-Blans MCA, Kampschreur LM, Nabuurs-Franssen MH, Renders NHM, Delsing CE, Bijlmer HA (2011) Nederlandse consensus chronische Q-koorts. Tijdschrift voor Infectieziekten, 2011 (6: 71-3)
- Westra SA, Lopes Cardozo E, Ten Berg JAG (1958). De eerste gevallen van Q-koorts in Nederland. Ned. Tijdschrift Geneeskd 1958; 102: 69-72.
- White PD (2004). What causes chronic fatigue syndrome? Infections, physical inactivity, and enhanced interoception may all play a part. BMJ. 2004 Oct 23; 329(7472): 928-929. doi: 10.1136/bmj.329.7472.9282004
- White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, Baber HL, Burgess M, Clark LV, Cox DL, Bavinton J, Angus BJ, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks, D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M (2011). Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behavior therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a behavioral trial. Lancet 2011 Mar 5; 377(9768):823-36
- White PD, Thomas JM, Kangro HO, Bruce-Jones WDA, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Clare AW (2001). Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. Lancet 2001 Dec 8; 358(9297): 1946-1954

- Wiborg JF, van Bussel J, van Dijk A, Bleijenberg G, Knoop H (2015). Randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy delivered in groups of patients with chronic fatigue syndrome. *Psychother Psychosom*. 2015;84(6):368-76
- Wielders CC, van Loenhout JA, Morroy G, Rietveld A, Notermans DW, Wever PC, Renders NH, Leenders AC, van der Hoek W, Schneeberger PM (2015). PloS One. Long-Term Serological Follow-Up of Acute Q-Fever Patients after a Large Epidemic. 2015 Jul 10;10(7):e0131848. Doi: 10.1371/journal.pone.0131848. eCollection 2015. PMID: 26161658
- Wildman MJ, Ayres JG (2002a). Q fever: still a mysterious disease. *QJM*. 2002;95(12):833-4. Epub 2003/01/15. PubMed PMID: 12524714.
- Wildman MJ, Smith EG, Groves J, Beattie JM, Caul EO, Ayres JG (2002b). Chronic fatigue following infection by *Coxiella burnetii* (Q fever): ten-year follow-up of the 1989 UK outbreak cohort. *Q J Med* 2002; 95:527–538
- Worm-Smeitink M, Nikolaus S, Goldsmith K, Wiborg J, Ali S, Knoop H, Chalder T (2016). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: Differences in treatment outcome between a tertiary treatment centre in the United Kingdom and the Netherlands. *J Psychosom Res*. 2016 Aug;87:43-9.
- Worm-Smeitink M, Gielissen M, Bloot L, van Laarhoven HWM, van Engelen BGM, van Riel P, Bleijenberg G, Nikolaus S, Knoop H (2017). The assessment of fatigue: Psychometric qualities and norms for the Checklist individual strength. *J Psychosom Res*. 2017 Jul;98:40-46.
- Yakubo S, Ueda Y, Tanekura N, Arashima Y, Nakayama T, Komiya T, Kato K (2012). The First Case of a Patient Suffering from *Coxiella burnetii* Infection Attempting Suicide Arising from a State of Depression. *International Medical Journal*. 19. 312-313.
- Yakubo S, Ueda Y, Tanekura N, Arashima Y, Munemura T, Nakayama T, Komiya T, Kato K (2013a). Kampo formula Shakuyaku-kanzo-To alleviates sensation of muscle spasm in *Coxiella burnetii* infection. *International Medical Journal* 20(2): 218-220
- Yakubo S., Ueda Y, Arashima Y. (2013b). Long-term absence from school of a boy suffering severe general Malaise from *Coxiella burnetii* infection. *International Medical Journal* 20(6): 688-690
- Yakubo S, Ueda Y, Arashima Y, Nakayama T, Komiya T (2016). A case of *Coxiella burnetii* infection treated with medication therapy and cognitive behavioral therapy. *International Medical Journal* Aug2016 23(4): 316-318
- Zhang L, Gough J, Christmas D, Matthey DL, Richards SC, Main J, Enlander D, Honeybourne D, Ayres JG, Nutt DJ, Kerr JR (2010). Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Clin Pathol*. 2010 Feb;63(2):156-64. doi: 10.1136/jcp.2009.072561. Epub 2009 Dec 2.

Bijlage 1. Kwaliteitscriteria vanuit patientenperspectief

Q-uestion, stichting voor mensen met Q-koorts vindt het belangrijk dat QVS-patiënten aangeven wat voor hen van belang is tijdens hun contact met en behandeling door een zorgverlener. Hiervoor zijn in samenspraak met de achterban van Q-uestion kwaliteitscriteria opgesteld⁵. Deze kwaliteitscriteria richten zich op de eerste vier fasen in het ziekte-traject. Ook wordt een aantal algemene criteria benoemd.

De kwaliteitscriteria zijn geformuleerd in samenwerking met een focusgroep, bestaande uit acht QVS-patiënten en twee naasten van QVS-patiënten. Via een digitale vragenlijst is deze set van kwaliteitscriteria voorgelegd aan mensen met QVS die bij Q-uestion zijn aangesloten. 48% van de mensen die de vragenlijst per e-mail hebben ontvangen, heeft deze ingevuld (189 van 392 personen). De hoge respons laat zien dat mensen met QVS, en hun naasten, het erg belangrijk vinden dat er input door patiënten wordt gegeven op de richtlijn.

Bij elk kwaliteitscriterium kon men aangeven in welke mate dit criterium voor hem of haar belangrijk is. Na beantwoording is per criterium de totaal- en gemiddelde score berekend.

Onderstaand staan de kwaliteitscriteria per fase, in volgorde van belangrijkheid voor de patiënt, op basis van de gemiddelde score.

Algemeen

1. De Q-koortspatiënt wordt serieus genomen door de betrokken zorgverlener.
2. De zorgverlener erkent QVS als chronische lichamelijke aandoening.
3. Q-koortspatiënten worden begeleid en behandeld door zorgverleners die verstand hebben van Q-koorts/QVS en ervaring hebben in het behandelen/ondersteunen van Q-koortspatiënten.
4. De patiënt ontvangt uitgebreide (mondellinge en schriftelijke) informatie en voorlichting over QVS, mogelijke klachten, behandelingen en vormen van begeleiding.
5. De zorgverlener krijgt jaarlijks een bijscholing over zoonosen, zodat hij beschikt over kennis en kunde.
6. De zorgverlener stelt de Q-koortspatiënt in staat om zelf te beslissen welke zorg hij ontvangt en hierin zelf keuzes te maken.

Fase 1: Vroege onderkenning en preventie

1. De huisarts laat het bloed van de patiënt op de Q-koortsbacterie onderzoeken middels de best beschikbare methode.
2. De huisarts is alert op Q-koorts bij patiënten (jong en oud) in Nederland.
3. De huisarts heeft een signalerende rol, onderkent en kent de klachten die mogelijk verband houden met Q-koorts. Hij stelt bij deze klachten zelf nader onderzoek in.
4. De huisarts maakt voor de patiënt, na onderzoek, inzichtelijk welke klachten niet of wel horen bij Q-koorts, QVS en acute Q-koorts.

⁵ Het betreft hier door patienten gefomuleerde kwaliteitscriteria en geen door de werkgroep geformuleerde aanbevelingen.

Fase 2: Diagnostiek

1. De zorgverlener is alert op QVS bij patiënten die een acute Q-koortsinfectie hebben doorgemaakt.
2. De zorgverlener weet dat QVS niet meteen zichtbaar hoeft te zijn, kent de symptomen en klachten, en weet wat de impact en de gevolgen zijn van de aandoening QVS op de patiënt.
3. Na doorgemaakte Q-koorts wordt standaard na 6 maanden de patiënt door de zorgverlener opgeroepen. In dit gesprek wordt bekeken welke klachten er nog zijn en of vervolgonderzoek nodig is om langdurige klachten vast te stellen dan wel uit te sluiten.
4. De zorgverlener maakt voor de patiënt, na onderzoek, inzichtelijk welke klachten er kunnen horen bij QVS.
5. Wanneer de diagnose QVS is gesteld, wordt de patiënt halfjaarlijks gecontroleerd door de behandelend zorgverlener.
6. De zorgverlener werkt mee aan het raadplegen van een andere zorgverlener (bijvoorbeeld voor een second opinion) na overleg met de patiënt en indien de patiënt dit wenst.

Fase 3: Individueel zorgplan en behandeling

1. De zorgverlener houdt rekening met de ernst van de klachten en de belastbaarheid van de patiënt.
2. De actuele klachten en symptomen van de patiënt zijn leidend bij het vaststellen van passende zorg door de zorgverlener in samenspraak met de patiënt.
3. Er wordt door zorgverleners rekening gehouden met maatschappelijke en sociale gevolgen van QVS bij de behandeling en begeleiding van de patiënt, zoals invloed op (gezins)leven, werk, school of opleiding. Zo nodig worden ondersteuningsmogelijkheden besproken met de patiënt en zijn naasten.
4. De zorgverlener neemt voldoende tijd om te evalueren wat passende zorg is. Deze zorg is patiëntgericht, afgestemd op de voorkeuren, mogelijkheden en behoeftes van de individuele patiënt.
5. Op basis van voorkeuren, wensen en verwachtingen van de patiënt komen zorgverlener en patiënt gezamenlijk tot een beslissing over de zorg.
6. De behandelend zorgverlener werkt mee aan het onderzoeken van de mogelijke behandelmethoden die samenhangen met de klachten van de QVS-patiënt en ondersteunt de patiënt bij het maken van een weloverwogen keuze hierin.
7. Er wordt periodiek getoetst of de gekozen behandelmethode die gevolgd wordt effectief is. De ervaring van de patiënt is hierin leidend.
8. De zorgverlener biedt verschillende behandel mogelijkheden aan (zoals beweegzorg, diëtik, cognitieve gedragstherapie, psychosociale hulp, acupunctuur, medicatie) op basis van de vraag van de patiënt (en zijn naasten).
9. De zorgverlener informeert de patiënt over de mogelijke opties van zorg, de voor- en nadelen van die opties en de kans dat deze voor- en nadelen optreden.

Fase 4: Revalidatie, begeleiding, en re-integratie

Lees voor zorgverlener ook bedrijfsarts of begeleider vanuit school of studie.

1. Uitgangspunt van de revalidatie, begeleiding en/of re-integratie is de belastbaarheid van de patiënt.
2. De zorgverlener sluit aan bij de mogelijkheden van de patiënt en richt zich op het leveren van maatwerk. Bij het aanbod en planning wordt rekening gehouden met aspecten zoals reisafstand.

3. Er is aandacht voor de maatschappelijke en sociale gevolgen van de patiënt als zieke werknemer met een werkgever, arbeidskracht zonder werkgever, zelfstandige, scholier of student.
4. De zorgverlener geeft de QVS-patiënt goede voorlichting over procedures, regelingen en mogelijkheden inzake werk, school of studie. Zoals het re-integratietraject, wet verbetering poortwachter en arbeidsongeschiktheidsverzekering.

Bijlage 2. Overzichtstabel klachten en ervaren beperkingen

Klachten	Evidence level A1/A2	Evidence level B Vergelijkend onderzoek	Evidence level C Niet-vergelijkend onderzoek	Evidence level D Case reports
1. Vermoeidheid		Hatchette 2003, Ayres 1996, Marmion 1996, Ayres 1998, Wildman 2002, Limonard 2010b, Strauss 2012, Van Woerden 2011, Hickie 2006, Van Loenhout 2014, Van Dam 2014	Powell 1960, Reilly 1990, Limonard 2016 Hopper 2016	Marmion 2002, Raoult 2002, Yakubo 2016
2. Bijkomende klachten algemeen			Morroy 2012	
3. Musculoskeletale klachten				
a. Myalgie a/o artralgie		Kato 1998		Ledina 2007, Arashima 2004, Iwakami 2006, Yakubo 2013a, Arashima 2012
b. Myalgie		Marmion 1996	Morroy 2012, Keijmel 2015	
c. Artralgie		van Loenhout 2015b, Ayres 1996, Ayres 1998	Hopper 2016	
d. Musculoskeletale pijn		Hickie 2006		
4. Neurocognitieve problemen		Hickie 2006		
a. Concentratie en geheugenproblemen		van Loenhout 2015b, Ayres 1998	Morroy 2012, Keijmel 2015	
5. Slaapproblemen		Ayres 1996		Yakubo 2012, Ledina 2007
a. Niet fit wakker worden			Keijmel 2015, Hopper 2016	
6. Hoofdpijn		Kato 1998, van Loenhout 2015b, Ayres 1996	Powell 1960, Keijmel 2015, Hopper 2016	Ledina 2007, Arashima 2012, Arashima 2013, Iwakami 2006
7. Wazig zicht		Ayres 1998	Morroy 2012	
8. Verhoogd (nacht)zweeten		Marmion 1996, Ayres 1996, Ayres 1998	Morroy 2012	Arashima 2012, Arashima 2013

Klachten	Evidence level A1/A2	Evidence level B Vergelijkend onderzoek	Evidence level C Niet-vergelijkend onderzoek	Evidence level D Case reports
9. Problemen met luchtwegen				
a. Aanhoudende longklachten			Reilly 1990	
b. Hoest		Kato 1998, Ayres 1996		Arashima 2012, Yakubo 2012, Arashima 2013, Iwakami 2006
c. Pijnlijke keel		Kato 1998	Keijmel 2015	Arashima 2012, Yakubo 2012, Arashima 2013, Iwakami 2006
d. Ademnood bij inspanning		Ayres 1998		
e. Kortademigheid		Ayres 1996		
f. Pijn op de borst		Ayres 1996		
g. Astma				Arashima 2013
10. Stemmingsstoornis				
a. Verhoogde prikkelbaarheid		Ayres 1996	Hopper 2016	
b. Depressie/onstabiele stemmingen		Hickie 2006	Reilly 1990	Yakubo 2016
c. Psychosociale klachten		Strauss 2012		Yakubo 2013a
d. Gedachten aan dood				Arashima 2012
e. Zelfmoord(poging)				Yakubo 2012, Arashima 2013
11. Andere klachten				
a. Ernstige malaise				Yakubo 2013a, Yakubo 2013b
b. Terugval na inspanning		Marmion 1996	Powell 1960, Keijmel 2015	Ledina 2007
c. Slechte eetlust			Powell 1960	Arashima 2013
d. Gastro-intestinale symptomen				Arashima 2013, Arashima 2004, Yakubo 2012
e. Spierfasciculatie of spasmen		Marmion 1996		Yakubo 2013b
f. Duizeligheid		Ayres 1996		Arashima 2013
g. Lichtintolerantie		Marmion 1996		Penttila 1998
h. Tinnitus				Arashima 2012
i. Veranderde smaak				Arashima 2012, Yakubo 2012
j. Verlies van libido				Penttila 1998
k. Nasale en bronchiale congestie		Marmion 1996		
l. Vergrote of pijnlijke lymfeklieren			Keijmel 2015	

Klachten	Evidence level A1/A2	Evidence level B Vergelijkend onderzoek	Evidence level C Niet-vergelijkend onderzoek	Evidence level D Case reports
m. Bradycardie				Harvey-Sutton 1995
n. Hartkloppingen				Arashima 2013
o. Alcoholintolerantie		Marmion 1996		Penttila 1998
p. Koortsgevoel		Kato 1998,	Hopper 2016	Arashima 2012, Arashima 2013, Ledina 2007, Arashima 2004, Iwakami 2006, Yakubo 2013a, Yakubo 2013b
q. Moeilijkheid met lopen				Yakubo 2016

Ervaren beperkingen	Evidence level A	Evidence level B	Evidence level C	Evidence level D
1. Gezondheid				
a. Gezondheidsstatus		Hatchette 2003*, Limonard 2010b*, Van Loenhout 2015c*		
b. Kwaliteit van Leven		Hatchette 2003* - Strauss 2012*, Van Loenhout 2014*	Van Loenhout 2015b*, Limonard 2016*	
c. Functionele beperkingen		Hatchette 2003*, Hopper 2016*		
d. Beperking in dagelijkse activiteiten			Limonard 2016	
e. Beperkingen in sociaal functioneren			Limonard 2016	
f. Tevredenheid met relaties			Limonard 2016	
2. Werk				
a. Convalescentieperiode/ziekteverlof			Powell 1960*, Morroy 2012*	
b. Verminderde werkdeelname/-participatie		Van Loenhout 2015a*	Morroy 2012	
*Betreft niet-QVS patiënten				

Bijlage 3. Belemmerende en bevorderende factoren implementatie

Domeinen die implementatie kunnen beïnvloeden (Flottorp 2013)	Belemmerende factoren Welke aspecten belemmeren de implementatie van de richtlijn QVS	Bevorderende factoren Welke acties kunnen in gang worden gezet om de implementatie van de richtlijn QVS te bevorderen
1) Richtlijn zelf (de aanbevelingen zijn niet helder geformuleerd)	QVS is een zeldzame aandoening waarover nog veel onbekend en onbegrepen is. Ook de kennis van zorgverleners over QVS is beperkt.	Neem de klachten van patiënten met QVS serieus en erken dat QVS gepaard gaat met substantiële functionele beperkingen.
2) Individuele professional (lacunes in kennis, attitude of vaardigheden)	Bij zorgverleners spelen soms vooroordelen over patiënten met QVS een rol die van invloed zijn op hun houding en aanpak en gevolgen heeft voor de beoordeling van aanspraken op uitkeringen en voorzieningen.	Besteed in opleiding en bij- en nascholing van artsen en andere zorgverleners aandacht aan QVS. Zorg dat vooroordelen en onwetendheid bij zorgverleners worden weggenomen.
3) Patiënt (niet-toepasbaarheid van de richtlijn voor bepaalde patiënten subgroepen, wensen en voorkeuren)	Veel patiënten hebben een lange, frustrerende zoektocht doorgemaakt voor zij een arts vonden die goed naar hen luisterde en die ervaring had met patiënten met QVS.	Stimuleer bundeling van expertise en mogelijkheden voor consultatie en doorverwijzing, gegeven het beperkte aantal patiënten.
4) Interacties tussen professionals (onenigheid tussen professionals over beste praktijken, onderlinge samenwerking)	Er is geen landelijke dekking van gespecialiseerde behandelcentra die CGT voor patiënten met QVS bieden. Volgens Q-support zouden enkele tientallen patiënten behandeling willen, zonder dat er in hun regio verwijs-mogelijkheden zijn. Er zijn momenteel geen centra in het noorden van Nederland of Noord-Brabant die getrainde CGT therapeuten hebben voor deze indicatie.	Realiseer uitbreiding en geografische spreiding van gespecialiseerde behandelcentra waar CGT voor QVS (met follow-up contacten) geboden kan worden op zodanig wijze dat per centrum voldoende patiënten worden gezien om deskundigheid op peil te houden
5) Incentives en beschikbare middelen (het ontbreken van bepaalde voorzieningen)		Waarborg een gecoördineerd zorgaanbod. Stem het aanbod van CGT voor QVS af met het overige zorgaanbod voor QVS (zoals bijvoorbeeld de medische zorg van het Q-koorts Expertise Centrum van het Radboudumc of re-integratietrajecten voor werk).
6) Vermogen tot organisatorische verandering (institutionele traagheid, gevestigde belangen)		
7) Sociale, politieke en wettelijke context (knelpunten in bekostiging en/of vergoeding)		

Bijlage 4: Stroomdiagram diagnose Q-koortsvermoeidheidssyndroom

Zie separaat document.

Bijlage 5. Zoekverantwoording

Zoekverantwoording: uitgangsvraag, database, zoekstrategie	
Vraag 1 Natuurlijk beloop Wat is het natuurlijk beloop van QVS	
MEDLINE <1946 to Present, updated daily>	<ol style="list-style-type: none"> 1 Q Fever/ (4678) 2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (4392) 3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kf. (1265) 4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (295) 5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (2164) 6 Coxiella/ (1080) 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (6295) 8 Health Status/ (74169) 9 "Severity of Illness Index"/ (218481) 10 physical fitness/ or rural health/ (49733) 11 Fatigue/ (25656) 12 Fatigue Syndrome, Chronic/ (5146) 13 fatigue.tw,kf. (82505) 14 chronic disease/ (254531) 15 time/ or time factors/ (1166378) 16 exp disease progression/ (155286) 17 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kf. (45303) 18 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kf. (78023) 19 time.kf. (28150) 20 Myalgia/ (1074) 21 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (559615) 22 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kf. (33870) 23 or/8-22 (2491585) 24 7 and 23 (593) 25 QFS.tw. (101) 26 QFS.kf. (3) 27 24 or 25 or 26 (678)=P 28 27 (678) 29 limit 28 to yr="2010 -Current" (231) 30 exp Treatment Outcome/ (881156) 31 course.tw. (515975) 32 course.kf. (2023) 33 exp Cohort Studies/ (1767898) 34 follow-up.tw. (837163) 35 follow-up.kf. (4601) 36 Prognosis/ (458091) 37 "filter observational studies Medline".ti. (0) 38 epidemiologic studies/ (7837) 39 exp case-control studies/ (921203) 40 exp cohort studies/ (1767898) 41 cross-sectional studies/ (262127)

	<p>42 (case adj3 control).af. (293895)</p> <p>43 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (348894)</p> <p>44 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (651353)</p> <p>45 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1978183)</p> <p>46 (observational adj5 (study or studies)).af. (130727)</p> <p>47 or/38-46 (2762700)</p> <p>48 "filter obs Medline".ti. (0)</p> <p>49 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).ti. (3338)</p> <p>50 (rickettsia adj3 burne?ti*).ti. (195)</p> <p>51 *Q Fever/ (4146)</p> <p>52 *Coxiella burnetii/ (1665)</p> <p>53 *Coxiella/ (741)</p> <p>54 3 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 (5460)</p> <p>55 25 or 26 or 29 or 54 (5561)</p> <p>56 30 or 31 or 32 or 47 (3647087)</p> <p>57 55 and 56 (626)</p> <p>58 57 (626)</p> <p>59 limit 58 to yr="2010 -Current" (279)</p> <p>60 59 and 24 (75)</p> <p>61 (natural adj3 (histor* or cours*)).tw. (53049)</p> <p>62 (natural adj3 (histor* or cours*)).kf. (809)</p> <p>63 (clinical adj5 (sign* or present* or featur* or character*) adj10 infect*).tw. (21126)</p> <p>64 (clinical adj5 (sign* or present* or featur* or character*) adj10 infect*).kf. (30)</p> <p>65 30 or 31 or 32 or 47 or 61 or 62 or 63 or 64 (3686676)= natuurlijk beloop</p> <p>66 27 and 65 (209)</p> <p>67 66 (209)</p> <p>68 limit 67 to yr="2010 -Current" (89) P + natuurlijk beloop</p> <p>69 61 or 62 or 63 or 64 (74280)</p> <p>70 27 and 47 and 69 (5)</p>
<p>Embase <1974 to 2017 September 29></p>	<p>1 Q fever/ (4655)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (3989)</p> <p>3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kw. (962)</p> <p>4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (223)</p> <p>5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (3852)</p> <p>6 Coxiella/ (671)</p> <p>7 or/1-6 (6789)</p> <p>8 exp health status/ (195782)</p> <p>9 "severity of illness index"/ (10747)</p> <p>10 fitness/ (35688)</p> <p>11 muscle fatigue/ or exp fatigue/ or Fatigue Severity Scale/ (188215)</p> <p>12 fatigue impact scale/ or functional status assessment/ (2485)</p> <p>13 time/ or time factor/ (405776)</p> <p>14 disease course/ or disease duration/ or general condition deterioration/ or general condition improvement/ or illness trajectory/ or onset age/ (571873)</p> <p>15 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kw. (56632)</p> <p>16 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kw. (96939)</p> <p>17 time.kw. (75493)</p> <p>18 myalgia/ (44048)</p>

	<p>19 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (867893)</p> <p>20 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kw. (122641)</p> <p>21 or/8-20 (2245756)</p> <p>22 7 and 21 (723)</p> <p>23 QFS.tw. (123)</p> <p>24 QFS.kw. (5)</p> <p>25 22 or 23 or 24 (826)</p> <p>26 25 (826)</p> <p>27 limit 26 to yr="2010 -Current" (427)</p> <p>28 "filter observationele studies embase".ti. (0)</p> <p>29 Clinical study/ (156860)</p> <p>30 Case control study/ (119160)</p> <p>31 Family study/ (26363)</p> <p>32 Longitudinal study/ (106043)</p> <p>33 Retrospective study/ (580917)</p> <p>34 Prospective study/ (405713)</p> <p>35 Randomized controlled trials/ (137035)</p> <p>36 34 not 35 (401628)</p> <p>37 Cohort analysis/ (321605)</p> <p>38 (Cohort adj (study or studies)).tw. (206365)</p> <p>39 (Case control adj (study or studies)).tw. (109294)</p> <p>40 (follow up adj (study or studies)).tw. (56613)</p> <p>41 (observational adj (study or studies)).tw. (116241)</p> <p>42 (epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. (94338)</p> <p>43 (cross sectional adj (study or studies)).tw. (151540)</p> <p>44 or/29-34,36-43 (1926469)</p> <p>45 "filter observationele studies embase".ti. (0)</p> <p>46 (natural adj3 (histor* or cours*)).tw. (68339)</p> <p>47 (natural adj3 (histor* or cours*)).kw. (3303)</p> <p>48 (clinical adj5 (sign* or present* or featur* or character*) adj10 infect*).tw. (26446)</p> <p>49 (clinical adj5 (sign* or present* or featur* or character*) adj10 infect*).kw. (96)</p> <p>50 44 or 46 or 47 or 48 or 49 (2004384)</p> <p>51 27 and 50 (76)</p>
--	---

Uitgangsvraag 2 Verschillen en overeenkomsten tussen QVS en ME/CVS

In hoeverre verschillen patiënten met QVS ten opzichte van patiënten met ME/CVS?

In hoeverre verschilt de behandeling voor patiënten met QVS van patiënten met ME/CVS?

MEDLINE <1946 to Present, updated daily>	<p>1 Q Fever/ (4722)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (4436)</p> <p>3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kf. (1276)</p> <p>4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (297)</p> <p>5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (2180)</p> <p>6 Coxiella/ (1090)</p> <p>7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (6353)</p> <p>8 Health Status/ (75748)</p> <p>9 "Severity of Illness Index"/ (224773)</p> <p>10 physical fitness/ or rural health/ (50580)</p> <p>11 Fatigue/ (26186)</p> <p>12 Fatigue Syndrome, Chronic/ (5308)</p> <p>13 fatigue.tw,kf. (84132)</p> <p>14 chronic disease/ (259035)</p>
--	--

15	time/ or time factors/ (1194372)
16	exp disease progression/ (160466)
17	(((((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kf. (46427)
18	((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kf. (79465)
19	time.kf. (28944)
20	Myalgia/ (1112)
21	(fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (641730)
22	(fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kf. (40910)
23	or/8-22 (2550849)
24	7 and 23 (602)
25	(QFS or QFFS).tw. (127)
26	QFS.kf. (3)
27	24 or 25 or 26 (712)
28	27 (712)
29	limit 28 to yr="2010 -Current" (252)
30	Q Fever/di (1174)
31	medical history taking/ or exp physical examination/ (1332217)
32	Q Fever/ge (37)
33	Q Fever/im (711)
34	Q Fever/dg (52)
35	(di or ge or im or dg).fs. (7419340)
36	exp clinical laboratory techniques/ or diagnostic tests, routine/ (2566563)
37	(diagnos* or imaging or immunol* or test*).ti. (1196728)
38	(diagnos* or imaging or immunol* or test*).kf. (251498)
39	or/30-38 (10239001)
40	29 and 39 (152)
41	"P voor CVS uit NL richtlijn 2013 conform NICE".ti. (0)
42	"Fatigue-Syndrome-Chronic"/ (5308)
43	(chronic adj3 fatigue adj3 syndro*).tw. (5363)
44	(chronic adj3 fatigue adj3 syndro*).kf. (459)
45	(myalgic adj3 encephalomyel*).tw. (721)
46	(myalgic adj3 encephalomyel*).kf. (148)
47	(akureyi adj3 disease*).tw. (0)
48	(chronic adj3 epstein adj3 barr adj virus).tw. (398)
49	(chronic adj3 epstein adj3 barr adj virus).kf. (13)
50	cfids.tw. (20)
51	(chronic adj fatigue adj3 immune adj dysfunction adj syndrome*).tw. (25)
52	((chronic adj mononucleosis) or (effort adj syndrom*) or (iceland* adj disease*) or (low adj natural adj killer adj cell adj syndrome*)).tw. (136)
53	neuromyasthenia.tw. (51)
54	(post viral adj3 fatigue adj3 syndrom*).tw. (49)
55	(postviral adj3 fatigue adj3 syndrom*).tw. (62)
56	(post viral adj3 syndrom*).tw. (67)
57	postviral syndrom*.tw. (13)
58	(post adj infect* adj3 fatigue*).tw. (36)
59	(postinfectious adj3 fatigue*).tw. (20)
60	(raggedy adj ann* adj syndrome*).tw. (0)
61	(royal adj free adj3 (disease* or epidemi*)).tw. (11)
62	(royal adj free adj3 disease*).tw. (9)
63	tapanui disease*.tw. (0)
64	yupp* flu.tw. (9)
65	chronic infectious mononucleosis like syndrom*.tw. (0)

	<p>66 (me or cfs).ti. (7917)</p> <p>67 myalgic encephalopathy.tw. (30)</p> <p>68 or/42-67 (14947)</p> <p>69 68 (14947)</p> <p>70 28 and 69 (49) QVS en CVS</p> <p>71 "filter systematic reviews".ti. (0)</p> <p>72 meta analysis.pt. (92162)</p> <p>73 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (159707)</p> <p>74 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7451)</p> <p>75 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (133341)</p> <p>76 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (9836)</p> <p>77 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (37)</p> <p>78 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (9922)</p> <p>79 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).kf. (43)</p> <p>80 medline.tw. and review.pt. (70868)</p> <p>81 (pooled adj3 analy*).tw. (15621)</p> <p>82 (pooled adj3 analy*).kf. (159)</p> <p>83 "cochrane\$.fc_jour. (14539)</p> <p>84 or/72-83 (283901)</p> <p>85 69 and 84 (218)</p> <p>86 85 (218)</p> <p>87 limit 86 to yr="2012 -Current" (109) CVS systrev vanaf 2012</p>
<p>Embase <1974 to 2017 October 25></p>	<p>1 Q fever/ (4659)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (3992)</p> <p>3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kw. (965)</p> <p>4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (224)</p> <p>5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (3863)</p> <p>6 Coxiella/ (674)</p> <p>7 or/1-6 (6800)</p> <p>8 exp health status/ (196904)</p> <p>9 "severity of illness index"/ (10971)</p> <p>10 fitness/ (35796)</p> <p>11 muscle fatigue/ or exp fatigue/ or Fatigue Severity Scale/ (189458)</p> <p>12 fatigue impact scale/ or functional status assessment/ (2542)</p> <p>13 time/ or time factor/ (406757)</p> <p>14 disease course/ or disease duration/ or general condition deterioration/ or general condition improvement/ or illness trajectory/ or onset age/ (575499)</p> <p>15 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kw. (56946)</p> <p>16 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kw. (97496)</p> <p>17 time.kw. (76061)</p> <p>18 myalgia/ (44250)</p> <p>19 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (872936)</p> <p>20 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kw. (123725)</p> <p>21 or/8-20 (2257879)</p> <p>22 7 and 21 (725)</p> <p>23 (QFFS or QFS).tw. (139)</p> <p>24 QFS.kw. (5)</p> <p>25 22 or 23 or 24 (843)</p> <p>26 25 (843)</p> <p>27 limit 26 to yr="2010 -Current" (435)</p> <p>28 "P voor CVS uit NL richtlijn 2013 conform NICE".ti. (0)</p>

	<p>29 (chronic adj3 fatigue adj3 syndro*).tw. (6471)</p> <p>30 (chronic adj3 fatigue adj3 syndro*).kw. (1874)</p> <p>31 (myalgic adj3 encephalomyel*).tw. (743)</p> <p>32 (myalgic adj3 encephalomyel*).kw. (229)</p> <p>33 (akureyi adj3 disease*).tw. (1)</p> <p>34 (chronic adj3 epstein adj3 barr adj virus).tw. (440)</p> <p>35 (chronic adj3 epstein adj3 barr adj virus).kw. (90)</p> <p>36 cfids.tw. (30)</p> <p>37 (chronic adj fatigue adj3 immune adj dysfunction adj syndrome*).tw. (29)</p> <p>38 ((chronic adj mononucleosis) or (effort adj syndrom*) or (iceland* adj disease*) or (low adj natural adj killer adj cell adj syndrome*)).tw. (104)</p> <p>39 neuromyasthenia.tw. (47)</p> <p>40 (post viral adj3 fatigue adj3 syndrom*).tw. (43)</p> <p>41 (postviral adj3 fatigue adj3 syndrom*).tw. (66)</p> <p>42 (post viral adj3 syndrom*).tw. (67)</p> <p>43 postviral syndrom*.tw. (15)</p> <p>44 (post adj infect* adj3 fatigue*).tw. (37)</p> <p>45 (postinfectious adj3 fatigue*).tw. (17)</p> <p>46 (raggedy adj ann* adj syndrome*).tw. (0)</p> <p>47 (royal adj free adj3 (disease* or epidemi*)).tw. (17)</p> <p>48 (royal adj free adj3 disease*).tw. (15)</p> <p>49 tapanui disease*.tw. (0)</p> <p>50 yupp* flu.tw. (10)</p> <p>51 chronic infectious mononucleosis like syndrome*.tw. (0)</p> <p>52 (me or cfs).ti. (8413)</p> <p>53 myalgic encephalopathy.tw. (36)</p> <p>54 chronic fatigue syndrome/ (8711)</p> <p>55 or/29-54 (18333)</p> <p>56 55 (18333)</p> <p>57 limit 56 to yr="2012 -Current" (5292)</p> <p>58 "filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)</p> <p>59 meta analysis/ (136068)</p> <p>60 "systematic review"/ (153257)</p> <p>61 (meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (157848)</p> <p>62 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (152860)</p> <p>63 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (4027)</p> <p>64 (methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (335)</p> <p>65 (review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (20842)</p> <p>66 (pooled adj3 analy\$).tw. (21749)</p> <p>67 (extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (3028)</p> <p>68 (meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (1240736)</p> <p>69 review.pt. (2327785)</p> <p>70 68 and 69 (119088)</p> <p>71 (systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).kw. (18477)</p> <p>72 (quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).kw. (51)</p> <p>73 (pooled adj3 analy\$).kw. (384)</p> <p>74 or/59-67,70-73 (408083)</p> <p>75 26 and 56 (82) QVS en CVS</p> <p>76 75 (82)</p> <p>77 57 and 74 (157) CVS systrev vanaf 2012</p>
<p>PsycINFO <1806 to October Week 3 2017></p>	<p>1 fatigue/ (7844)</p> <p>2 coxiella.tw. (14)</p> <p>3 coxiella.id. (7)</p> <p>4 Q fever.tw. (20)</p> <p>5 Q fever.id. (12)</p>

6	exp chronic illness/ (25788)
7	"filter systrev conform NICE".ti. (0)
8	(literature review or meta analysis).sh,id,md. or systematic review.id,md. (150033)
9	((analy* or assessment* or evidence* or methodol* or quantitativ* or systematic*) adj2 (overview* or review*)).tw. (42373)
10	((analy* or assessment* or evidence* or methodol* or quantitativ* or systematic*).ti. and review*.ti,pt.) or (systematic* adj2 search*).ti,ab. (25738)
11	(metaanal* or meta anal*).ti,ab. (28377)
12	(research adj (review* or integration)).ti,ab. (1931)
13	reference list*.ab. (2439)
14	bibliograph*.ab. (15815)
15	published studies.ab. (3746)
16	relevant journals.ab. (155)
17	selection criteria.ab. (2243)
18	(data adj (extraction or synthesis)).ab. (1684)
19	(handsearch* or ((hand or manual) adj search*)).ti,ab. (1662)
20	(mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian).ti,ab. (587)
21	(fixed effect* or random effect*).ti,ab. (7401)
22	((pool* or combined or combining) adj2 (data or trials or studies or results)).ti,ab. (7417)
23	or/8-22 (208296)
24	"filter systrev voor Psycinfo conform NICE".ti. (0)
25	((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (22)
26	((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).id. (15)
27	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 25 or 26 (33122)
28	23 and 27 (2649)
29	chronic fatigue syndrome/ (1822)
30	akureyi disease*.tw. (0)
31	(chronic adj3 epstein adj3 barr adj virus).tw. (13)
32	(chronic adj3 fatigue adj3 syndro*).tw. (2258)
33	(chronic adj3 fatigue adj3 syndro*).id. (1799)
34	(myalgic adj3 encephalomyel*).tw. (206)
35	(myalgic adj3 encephalomyel*).id. (121)
36	cfids.tw. (14)
37	(chronic adj fatigue adj3 immune adj dysfunction adj syndrome*).tw. (16)
38	((chronic adj mononucleosis) or (effort adj syndrom*) or (iceland* adj disease*) or (low adj natural adj killer adj cell adj syndrome*)).tw. (52)
39	neuromyasthenia.tw. (6)
40	(post viral adj3 fatigue adj3 syndrom*).tw. (10)
41	(postviral adj3 fatigue adj3 syndrom*).tw. (9)
42	(post viral adj3 syndrom*).tw. (11)
43	postviral syndrom*.tw. (3)
44	(post adj infect* adj3 fatigue*).tw. (4)
45	(postinfectious adj3 fatigue*).tw. (6)
46	(raggedy adj ann* adj syndrome*).tw. (0)
47	(royal adj free adj3 (disease* or epidemi*)).tw. (0)
48	tapanui disease*.tw. (0)
49	(yupp* adj3 flu).tw. (4)
50	chronic infectious mononucleosis like syndrome*.tw. (0)
51	(me or cfs).ti. (4324)
52	myalgic encephalopathy.tw. (16)
53	or/29-52 (6660)
54	2 or 3 or 4 or 5 or 25 or 26 (23)

	<p>55 53 and 54 (7) QVS en CVS</p> <p>56 53 and 23 (340)</p> <p>57 56 (340)</p> <p>58 limit 57 to (all journals and yr="2012 -Current") (83) CVS systrev vanaf 2012</p>
<p>Uitgangsvraag 3 Kinderen Komt QVS voor bij kinderen?</p>	
<p>MEDLINE <1946 to Present, updated daily></p>	<p>1 Q Fever/ (4678)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (4392)</p> <p>3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kf. (1265)</p> <p>4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (295)</p> <p>5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (2164)</p> <p>6 Coxiella/ (1080)</p> <p>7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (6295)</p> <p>8 Health Status/ (74169)</p> <p>9 "Severity of Illness Index"/ (218481)</p> <p>10 physical fitness/ or rural health/ (49733)</p> <p>11 Fatigue/ (25656)</p> <p>12 Fatigue Syndrome, Chronic/ (5146)</p> <p>13 fatigue.tw,kf. (82505)</p> <p>14 chronic disease/ (254531)</p> <p>15 time/ or time factors/ (1166378)</p> <p>16 exp disease progression/ (155286)</p> <p>17 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kf. (45303)</p> <p>18 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kf. (78023)</p> <p>19 time.kf. (28150)</p> <p>20 Myalgia/ (1074)</p> <p>21 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (559615)</p> <p>22 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kf. (33870)</p> <p>23 or/8-22 (2491585)</p> <p>24 7 and 23 (593)</p> <p>25 QFS.tw. (101)</p> <p>26 QFS.kf. (3)</p> <p>27 24 or 25 or 26 (678)</p> <p>28 27 (678)</p> <p>29 limit 28 to yr="2010 -Current" (231)</p> <p>30 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).tw. (2126740)</p> <p>31 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).kf. (228487)</p> <p>32 exp Child/ (1811829)</p> <p>33 exp infant/ (1090118)</p> <p>34 Adolescent/ (1907284)</p> <p>35 or/30-34 (3983873)</p> <p>36 29 and 35 (40)</p>
<p>Embase <1974 to 2017 September 29></p>	<p>1 Q fever/ (4655)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (3989)</p> <p>3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3</p>

	<p>burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kw. (962)</p> <p>4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (223)</p> <p>5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (3852)</p> <p>6 Coxiella/ (671)</p> <p>7 or/1-6 (6789)</p> <p>8 exp health status/ (195782)</p> <p>9 "severity of illness index"/ (10747)</p> <p>10 fitness/ (35688)</p> <p>11 muscle fatigue/ or exp fatigue/ or Fatigue Severity Scale/ (188215)</p> <p>12 fatigue impact scale/ or functional status assessment/ (2485)</p> <p>13 time/ or time factor/ (405776)</p> <p>14 disease course/ or disease duration/ or general condition deterioration/ or general condition improvement/ or illness trajectory/ or onset age/ (571873)</p> <p>15 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kw. (56632)</p> <p>16 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kw. (96939)</p> <p>17 time.kw. (75493)</p> <p>18 myalgia/ (44048)</p> <p>19 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (867893)</p> <p>20 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kw. (122641)</p> <p>21 or/8-20 (2245756)</p> <p>22 7 and 21 (723)</p> <p>23 QFS.tw. (123)</p> <p>24 QFS.kw. (5)</p> <p>25 22 or 23 or 24 (826)</p> <p>26 25 (826)</p> <p>27 limit 26 to yr="2010 -Current" (427)</p> <p>28 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).tw. (2540221)</p> <p>29 (child??? or childhood or infant* or p?ediatr* or perinat* or neonat* or newborn* or infan* or boy? or girl? or kid? or schoolage* or juvenil* or adolescen* or toddler?).kw. (393988)</p> <p>30 child/ (1571656)</p> <p>31 juvenile/ or exp adolescent/ or exp child/ (3200894)</p> <p>32 infant/ (580984)</p> <p>33 or/28-32 (3950319)</p> <p>34 27 and 33 (40)</p>
<p>Uitgangsvraag 4 Diagnose</p> <p>Op grond van welke criteria moet de diagnose QVS gesteld worden?</p>	
<p>Medline</p> <p><1946 to Present, updated daily></p>	<p>1 Q Fever/ (4677)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (4391)</p> <p>3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kf. (1265)</p> <p>4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (295)</p> <p>5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (2163)</p> <p>6 Coxiella/ (1080)</p> <p>7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (6294)</p> <p>8 Health Status/ (74163)</p> <p>9 "Severity of Illness Index"/ (218453)</p> <p>10 physical fitness/ or rural health/ (49730)</p>

	<p>11 Fatigue/ (25650)</p> <p>12 Fatigue Syndrome, Chronic/ (5146)</p> <p>13 fatigue.tw,kf. (82469)</p> <p>14 chronic disease/ (254509)</p> <p>15 time/ or time factors/ (1166291)</p> <p>16 exp disease progression/ (155255)</p> <p>17 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kf. (45294)</p> <p>18 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kf. (77985)</p> <p>19 time.kf. (28103)</p> <p>20 Myalgia/ (1074)</p> <p>21 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (626792)</p> <p>22 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kf. (39762)</p> <p>23 or/8-22 (2491110)</p> <p>24 7 and 23 (593)</p> <p>25 QFS.tw. (101)</p> <p>26 QFS.kf. (3)</p> <p>27 24 or 25 or 26 (678)</p> <p>28 27 (678)</p> <p>29 limit 28 to yr="2010 -Current" (231)</p> <p>30 Q Fever/di (1159)</p> <p>31 medical history taking/ or exp physical examination/ (1299445)</p> <p>32 Q Fever/ge (37)</p> <p>33 Q Fever/im (707)</p> <p>34 Q Fever/dg (52)</p> <p>35 (di or ge or im or dg).fs. (7219068)</p> <p>36 exp clinical laboratory techniques/ or diagnostic tests, routine/ (2515571)</p> <p>37 (diagnos* or imaging or immunol* or test*).ti. (1169448)</p> <p>38 (diagnos* or imaging or immunol* or test*).kf. (244360)</p> <p>39 or/30-38 (9981533)</p> <p>40 29 and 39 (148)</p>
<p>Embase <1974 to 2017 September 28></p>	<p>1 Q fever/ (4656)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (3990)</p> <p>3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kw. (965)</p> <p>4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (223)</p> <p>5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (3857)</p> <p>6 Coxiella/ (671)</p> <p>7 or/1-6 (6791)</p> <p>8 exp health status/ (195880)</p> <p>9 "severity of illness index"/ (10748)</p> <p>10 fitness/ (35702)</p> <p>11 muscle fatigue/ or exp fatigue/ or Fatigue Severity Scale/ (188310)</p> <p>12 fatigue impact scale/ or functional status assessment/ (2494)</p> <p>13 time/ or time factor/ (405691)</p> <p>14 disease course/ or disease duration/ or general condition deterioration/ or general condition improvement/ or illness trajectory/ or onset age/ (571995)</p> <p>15 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kw. (56645)</p> <p>16 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kw. (96997)</p> <p>17 time.kw. (75464)</p>

	<p>18 myalgia/ (44068)</p> <p>19 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (774630)</p> <p>20 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kw. (107784)</p> <p>21 or/8-20 (2223602)</p> <p>22 7 and 21 (705)</p> <p>23 QFS.tw. (123)</p> <p>24 QFS.kw. (5)</p> <p>25 22 or 23 or 24 (809)</p> <p>26 25 (809)</p> <p>27 limit 26 to yr="2010 -Current" (419)</p> <p>28 Q fever/di (1293)</p> <p>29 exp anamnesis/ (200188)</p> <p>30 (history adj3 taking).tw,kw. (9681)</p> <p>31 genetic risk/ or exp health hazard/ (469560)</p> <p>32 laboratory test/ or exp diagnostic test/ or exp laboratory diagnosis/ (897271)</p> <p>33 (diagnos* or imaging or immunol* or test*).ti. (1346977)</p> <p>34 (diagnos* or imaging or immunol* or test*).kw. (465563)</p> <p>35 or/28-34 (2894213)</p> <p>36 27 and 35 (179)</p>
<p>PsycINFO <1806 to September Week 4 2017></p>	<p>1 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (22)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).id. (15)</p> <p>3 1 or 2 (22)</p> <p>4 3 (22)</p> <p>5 limit 4 to yr="2010 -Current" (15)</p> <p>6 from 5 keep 1-15 (15)</p> <p>7 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).af. (88)</p> <p>8 7 (88)</p> <p>9 limit 8 to yr="2010 -Current" (52)</p> <p>10 diagn*.tw. (286787)</p> <p>11 5 and 10 (5)</p>
<p>Uitgangsvraag 5 en 6 Klachten en ervaren beperkingen</p> <p>Welke klachten ervaren QVS-patiënten? Op welke domeinen van functioneren ervaren QVS-patiënten beperkingen?</p>	
<p>MEDLINE <1946 to Present, updated daily></p>	<p>1 Q Fever/ (4531)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (4283)</p> <p>3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kf. (1242)</p> <p>4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (287)</p> <p>5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (2114)</p> <p>6 Coxiella/ (1050)</p> <p>7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (6136)</p> <p>8 Health Status/ (71742)</p> <p>9 "Severity of Illness Index"/ (211339)</p> <p>10 physical fitness/ or rural health/ (47781)</p> <p>11 Fatigue/ (24777)</p> <p>12 Fatigue Syndrome, Chronic/ (5016)</p> <p>13 fatigue.tw,kf. (79398)</p> <p>14 chronic disease/ (246110)</p> <p>15 time/ or time factors/ (1123859)</p>

16	exp disease progression/ (151205)
17	((((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kf. (44299)
18	((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kf. (76220)
19	time.kf. (28984)
20	Myalgia/ (1081)
21	(myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (548810)
22	(myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kf. (35238)
23	or/8-22 (2417082)
24	7 and 23 (571)
25	QFS.tw. (100)
26	QFS.kf. (3)
27	24 or 25 or 26 (657)
28	27 (657)
29	limit 28 to yr="2010 -Current" (223)
30	"Activities of Daily Living"/ (58134)
31	health status indicators/ or patient acuity/ or "severity of illness index"/ or karnofsky performance status/ (234874)
32	Sweating/ (6415)
33	fever/ or "fever of unknown origin"/ (39837)
34	Vision Disorders/ (25218)
35	Fatigue/ (24777)
36	muscle fatigue/ or muscle strength/ or exp physical endurance/ (48036)
37	Arthralgia/ (6908)
38	Alcohol Drinking/ (60329)
39	exp Respiratory Function Tests/ (219106)
40	Pain/ (123859)
41	(sweat* or fever* or vision or arthralg* or strength or endurance or alcohol or respirat* or pain).tw. (1415960)
42	Headache/ (25624)
43	Cough/ (14303)
44	(headach* or cough*).tw. (115372)
45	(headach* or cough*).kf. (8559)
46	or/30-45 (2054300)
47	"quality of life"/ or work-life balance/ (157860)
48	sickness impact profile/ (6861)
49	(impact or health or (quality adj2 life) or QOL or performance or social or activit*).tw. (5499337)
50	adaptation, psychological/ or emotional adjustment/ or attitude/ or attitude to health/ or behavior/ (225349)
51	(adaptation? or adjustment or attitude? or behav?ur?).tw. (420671)
52	(impact or health or (quality adj2 life) or QOL or performance or social or activit*).kf. (269303)
53	(adaptation? or adjustment or attitude? or behav?ur?).kf. (20711)
54	or/47-53 (5935211)
55	29 and 46 and 54 (57)
56	"Surveys and Questionnaires"/ (389159)
57	questionnair*.tw. (420847)
58	questionnair*.kf. (7350)
59	(SF36 or (chalder adj3 scale) or SF12 or MF1 or SOMS or CDC* or whiteley or NCSI).tw. (47288)
60	(SF36 or (chalder adj3 scale) or SF12 or MF1 or SOMS or CDC* or whiteley or NCSI).kf. (1428)
61	59 or 60 (47772)
62	56 or 57 or 58 or 61 (661789)

	<p>63 29 and 62 (28) 64 (psychol* adj5 functio*).kf. (116) 65 (psychol* adj5 functio*).ti. (1357) 66 px.fs. (918021) 67 (phys* adj5 functio*).kf. (1176) 68 (phys* adj5 functio*).ti. (8621) 69 exp COGNITION DISORDERS/ or exp COGNITION/ (206339) 70 "Quality of Life"/ (157718) 71 Health Status/ (71742) 72 physical fitness/ (25253) 73 depression/ or exp mental fatigue/ (100778) 74 exp adaptation, psychological/ or exp attitude/ or anxiety/ (655433) 75 personal satisfaction/ (15381) 76 exp Social Behavior/ (223709) 77 exp Social Environment/ (104823) 78 exp Work/ (56811) 79 exp Fatigue/ (26032) 80 ((quality adj3 life) or (health adj3 status) or depressi* or anxiety or satisfac* or work or fatig*).tw. (1670578) 81 ((quality adj3 life) or (health adj3 status) or depressi* or anxiety or satisfac* or work or fatig*).kf. (81037) 82 or/64-81 (2970711) 83 27 and 82 (125) 84 29 and 83 (70) 85 83 not 84 (55)</p>
<p>Embase <1974 to 2018 February 20></p>	<p>1 Q fever/ (4637) 2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (3954) 3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kw. (961) 4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (223) 5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (3819) 6 Coxiella/ (671) 7 or/1-6 (6763) 8 exp health status/ (198417) 9 "severity of illness index"/ (11502) 10 fitness/ (35723) 11 muscle fatigue/ or exp fatigue/ or Fatigue Severity Scale/ (191667) 12 fatigue impact scale/ or functional status assessment/ (2550) 13 time/ or time factor/ (408183) 14 disease course/ or disease duration/ or general condition deterioration/ or general condition improvement/ or illness trajectory/ or onset age/ (581209) 15 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kw. (57050) 16 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kw. (98821) 17 time.kw. (76265) 18 myalgia/ (44373) 19 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (884540) 20 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kw. (123973) 21 or/8-20 (2278732) 22 7 and 21 (727) 23 QFS.tw. (121) 24 QFS.kw. (4) 25 22 or 23 or 24 (830)</p>

26	25 (830)
27	limit 26 to yr="2010 -Current" (431)
28	daily life activity/ (74599)
29	health status indicator/ or disease activity score/ or global disease burden/ or organ dysfunction score/ or patient acuity/ or "severity of illness index"/ (19200)
30	sweating/ (20147)
31	fever/ (199209)
32	visual disorder/ or blurred vision/ (40342)
33	fatigue/ or muscle fatigue/ (175258)
34	muscle strength/ (50754)
35	endurance/ (20464)
36	arthralgia/ (50667)
37	alcohol intolerance/ (200)
38	lung function test/ (48143)
39	pain/ (276668)
40	(sweat* or fever* or vision or arthralg* or strength or endurance or alcohol or respirat* or pain).tw. (1872736)
41	(sweat* or fever* or vision or arthralg* or strength or endurance or alcohol or respirat* or pain).kw. (230558)
42	headache/ (185702)
43	coughing/ (87150)
44	(headach* or cough*).tw. (178003)
45	(headach* or cough*).kw. (17762)
46	or/28-45 (2515968)
47	"quality of life"/ or "international classification of functioning, disability and health"/ or exp "quality of life index"/ or exp short form 36/ (389982)
48	sickness impact profile/ (2184)
49	(impact or health or (quality adj2 life) or QOL or performance or social or activit*).tw. (6834589)
50	(impact or health or (quality adj2 life) or QOL or performance or social or activit*).kw. (510514)
51	adaptive behavior/ or behavior/ or psychological adjustment/ (203768)
52	attitude to health/ (99358)
53	(adaptation? or adjustment or attitude? or behavou?).tw. (521624)
54	(adaptation? or adjustment or attitude? or behavou?).kw. (41169)
55	or/47-54 (7422941)
56	27 and 46 and 55 (82)
57	exp questionnaire/ (575498)
58	questionnair*.tw. (597735)
59	questionnair*.kw. (23279)
60	(SF36 or (chalder adj3 scale) or SF12 or MF1 or SOMS or CDC* or whiteley or NCSI).tw. (64028)
61	(SF36 or (chalder adj3 scale) or SF12 or MF1 or SOMS or CDC* or whiteley or NCSI).kw. (4490)
62	or/57-61 (816014)
63	27 and 62 (40)
64	(psychol* adj5 functio*).kw. (338)
65	(psychol* adj5 functio*).ti. (1699)
66	exp physical activity/ (338693)
67	physical capacity/ or exercise tolerance/ (24889)
68	(physic* adj5 functio*).kw. (2120)
69	(physic* adj5 functio*).ti. (6704)
70	exp cognition/ (1896338)
71	"quality of life"/ (376131)
72	health status/ or fitness/ or functional status/ or physical mobility/ or "social determinants of health"/ (185941)

	<p>73 exp depression/ (404527) 74 exp coping behavior/ (52470) 75 exp satisfaction/ (195614) 76 exp social behavior/ (1503885) 77 exp social status/ (154084) 78 exp work/ (311416) 79 exp fatigue/ (191415) 80 ((quality adj3 life) or (health adj3 status) or depressi* or anxiety or satisfac* or work or fatig*).tw. (2187107) 81 ((quality adj3 life) or (health adj3 status) or depressi* or anxiety or satisfac* or work or fatig*).kw. (224705) 82 or/64-81 (5274529) 83 26 and 82 (311) 84 27 and 83 (199) 85 *Q fever/ (3291) 86 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).ti. (2782) 87 (rickettsia adj3 burne?ti*).ti. (126) 88 *Coxiella burnetii/ (1813) 89 *Coxiella/ (350) 90 or/85-89 (4704) 91 3 or 23 or 24 or 90 (4882) 92 84 and 91 (133) 93 (post-infection adj fatigue).tw. (9) 94 (post-infection adj fatigue).kw. (2) 95 93 or 94 (10) 96 91 and 95 (5) 97 83 and 91 (215) 98 97 not 92 (82)</p>
<p>PsycINFO <1806 to February Week 2 2018></p>	<p>1 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (23) 2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).id. (15) 3 1 or 2 (23) 4 3 (23) 5 limit 4 to yr="2010 -Current" (16) 6 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (23) 7 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).id. (15) 8 6 or 7 (23) 9 8 (23) 10 limit 9 to yr="2010 -Current" (16) 11 (Q adj fever adj fatigue).tw. (5) 12 infectious disorders/ or exp bacterial disorders/ (7917) 13 coxiella.tw. (14) 14 coxiella.id. (7) 15 "post-Q fever fatigue syndrome".id. (2) 16 "post-Q fever fatigue syndrome".tw. (4) 17 burnet*.tw. (285) 18 burnet*.id. (13) 19 11 or 15 or 16 (5) 20 13 or 14 or 17 or 18 (285) 21 12 and 20 (12) 22 19 or 21 (13) 23 8 or 22 (25) 24 exp treatment/ (706562) 25 exp drug therapy/ (134292)</p>

	26 24 or 25 (706562) 27 23 and 26 (7) 28 27 (7) 29 limit 28 to yr="2010 -Current" (6) 30 from 29 keep 1-6 (6) 31 (treat* or drug* or medicat*).tw. (808537) 32 (treat* or drug* or medicat*).id. (283068) 33 26 or 31 or 32 (1145990) 34 23 and 33 (15) 35 34 (15) 36 limit 35 to yr="2010 -Current" (13) 37 (post-infectio* adj5 fatigue).tw. (2) 38 (post-infectio* adj5 fatigue).id. (0) 39 QFFS.tw. (0) 40 1 or 2 or 11 or 37 or 38 (24) 41 Q??S.tw. (2196) 42 Q??S.id. (60) 43 41 or 42 (2196) 44 12 and 43 (5) 45 40 or 44 (26)
Overzicht vraag 7 en 8 Behandeling Zijn er nieuwe behandelopties? Wat is het effect van deze behandelingen? Wat zijn begeleiding- en behandelingsopties bij kinderen met QVS?	
MEDLINE <1946 to Present, updated daily>	1 Q Fever/ (4678) 2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (4392) 3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kf. (1265) 4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (295) 5 <i>Coxiella burnetii</i> / (2164) 6 Coxiella/ (1080) 7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (6295) 8 Health Status/ (74169) 9 "Severity of Illness Index"/ (218481) 10 physical fitness/ or rural health/ (49733) 11 Fatigue/ (25656) 12 Fatigue Syndrome, Chronic/ (5146) 13 fatigue.tw,kf. (82505) 14 chronic disease/ (254531) 15 time/ or time factors/ (1166378) 16 exp disease progression/ (155286) 17 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kf. (45303) 18 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kf. (78023) 19 time.kf. (28150) 20 Myalgia/ (1074) 21 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (559615) 22 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kf. (33870) 23 or/8-22 (2491585) 24 7 and 23 (593) 25 QFS.tw. (101) 26 QFS.kf. (3) 27 24 or 25 or 26 (678) 28 27 (678)

29 limit 28 to yr="2010 -Current" (231)=P
 30 "Activities of Daily Living"/ (60247)
 31 health status indicators/ or patient acuity/ or "severity of illness
 index"/ or karnofsky performance status/ (242862)
 32 Sweating/ (6797)
 33 fever/ or "fever of unknown origin"/ (41166)
 34 Vision Disorders/ (25888)
 35 Fatigue/ (25656)
 36 muscle fatigue/ or muscle strength/ or exp physical endurance/
 (50087)
 37 Arthralgia/ (7159)
 38 Alcohol Drinking/ (62034)
 39 exp Respiratory Function Tests/ (228230)
 40 Pain/ (128176)
 41 (sweat* or fever* or vision or arthralg* or strength or endurance or
 alcohol or respirat* or pain).tw. (1445263)
 42 Headache/ (26839)
 43 Cough/ (14773)
 44 (headach* or cough*).tw. (118977)
 45 (headach* or cough*).kf. (8524)
 46 or/30-45 (2105831)
 47 "quality of life"/ or work-life balance/ (162565)
 48 sickness impact profile/ (6975)
 49 (impact or health or (quality adj2 life) or QOL or performance or social
 or activit*).tw. (5606987)
 50 adaptation, psychological/ or emotional adjustment/ or attitude/ or
 attitude to health/ or behavior/ (233517)
 51 (adaptation? or adjustment or attitude? or behavo?ur?).tw. (430372)
 52 (impact or health or (quality adj2 life) or QOL or performance or social
 or activit*).kf. (263472)
 53 (adaptation? or adjustment or attitude? or behavo?ur?).kf. (20361)
 54 or/47-53 (6053352)
 55 29 and 46 and 54 (60)
 56 "Surveys and Questionnaires"/ (399679)
 57 questionair*.tw. (429078)
 58 questionair*.kf. (7028)
 59 (SF36 or (chalder adj3 scale) or SF12 or MF1 or SOMS or CDC* or
 whiteley or NCSI).tw. (48143)
 60 (SF36 or (chalder adj3 scale) or SF12 or MF1 or SOMS or CDC* or
 whiteley or NCSI).kf. (1418)
 61 59 or 60 (48634)
 62 56 or 57 or 58 or 61 (676225)
 63 29 and 62 (29)
 64 behavior therapy/ or exp cognitive therapy/ or exp relaxation therapy/
 (57057)
 65 exp Anti-Bacterial Agents/dt [Drug Therapy] (7)
 66 exp Anti-Bacterial Agents/ (662278)
 67 Patient Education as Topic/ (81703)
 68 exp Counseling/ (41414)
 69 (graded adj2 exercise adj2 therap*).tw. (124)
 70 (cognitive adj3 therap*).tw. (18251)
 71 (counsel* or educat*).tw. (580164)
 72 (graded adj2 exercise adj2 therap*).kf. (26)
 73 (cognitive adj3 therap*).kf. (2717)
 74 (counsel* or educat*).kf. (56574)
 75 antibiotic*.tw. (290836)
 76 antibiotic*.kf. (31414)
 77 Q Fever/dt (378)

	78 or/64-77 (1509692) behandelopties 79 29 and 78 (47)
Embase <1974 to 2017 September 29>	<p>1 Q fever/ (4655)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (3989)</p> <p>3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kw. (962)</p> <p>4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (223)</p> <p>5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (3852)</p> <p>6 Coxiella/ (671)</p> <p>7 or/1-6 (6789)</p> <p>8 exp health status/ (195782)</p> <p>9 "severity of illness index"/ (10747)</p> <p>10 fitness/ (35688)</p> <p>11 muscle fatigue/ or exp fatigue/ or Fatigue Severity Scale/ (188215)</p> <p>12 fatigue impact scale/ or functional status assessment/ (2485)</p> <p>13 time/ or time factor/ (405776)</p> <p>14 disease course/ or disease duration/ or general condition deterioration/ or general condition improvement/ or illness trajectory/ or onset age/ (571873)</p> <p>15 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kw. (56632)</p> <p>16 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kw. (96939)</p> <p>17 time.kw. (75493)</p> <p>18 myalgia/ (44048)</p> <p>19 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (867893)</p> <p>20 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kw. (122641)</p> <p>21 or/8-20 (2245756)</p> <p>22 7 and 21 (723)</p> <p>23 QFS.tw. (123)</p> <p>24 QFS.kw. (5)</p> <p>25 22 or 23 or 24 (826)</p> <p>26 25 (826)</p> <p>27 limit 26 to yr="2010 -Current" (427)=P</p> <p>28 daily life activity/ (73511)</p> <p>29 health status indicator/ or disease activity score/ or global disease burden/ or organ dysfunction score/ or patient acuity/ or "severity of illness index"/ (17857)</p> <p>30 sweating/ (20020)</p> <p>31 fever/ (196861)</p> <p>32 visual disorder/ or blurred vision/ (39904)</p> <p>33 fatigue/ or muscle fatigue/ (172218)</p> <p>34 muscle strength/ (50073)</p> <p>35 endurance/ (20129)</p> <p>36 arthralgia/ (50042)</p> <p>37 alcohol intolerance/ (194)</p> <p>38 lung function test/ (47711)</p> <p>39 pain/ (272926)</p> <p>40 (sweat* or fever* or vision or arthralg* or strength or endurance or alcohol or respirat* or pain).tw. (1845619)</p> <p>41 (sweat* or fever* or vision or arthralg* or strength or endurance or alcohol or respirat* or pain).kw. (227318)</p> <p>42 headache/ (184077)</p> <p>43 coughing/ (85634)</p> <p>44 (headach* or cough*).tw. (174589)</p>

	<p>45 (headach* or cough*).kw. (17715)</p> <p>46 or/28-45 (2481293)</p> <p>47 "quality of life"/ or "international classification of functioning, disability and health"/ or exp "quality of life index"/ or exp short form 36/ (381020)</p> <p>48 sickness impact profile/ (2152)</p> <p>49 (impact or health or (quality adj2 life) or QOL or performance or social or activit*).tw. (6746751)</p> <p>50 (impact or health or (quality adj2 life) or QOL or performance or social or activit*).kw. (499812)</p> <p>51 adaptive behavior/ or behavior/ or psychological adjustment/ (201145)</p> <p>52 attitude to health/ (97512)</p> <p>53 (adaptation? or adjustment or attitude? or behav?ur?).tw. (514139)</p> <p>54 (adaptation? or adjustment or attitude? or behav?ur?).kw. (40413)</p> <p>55 or/47-54 (7327990)</p> <p>56 27 and 46 and 55 (85)</p> <p>57 exp questionnaire/ (561913)</p> <p>58 questionnair*.tw. (584933)</p> <p>59 questionnair*.kw. (22925)</p> <p>60 (SF36 or (chalder adj3 scale) or SF12 or MF1 or SOMS or CDC* or whiteley or NCSI).tw. (63295)</p> <p>61 (SF36 or (chalder adj3 scale) or SF12 or MF1 or SOMS or CDC* or whiteley or NCSI).kw. (4535)</p> <p>62 or/57-61 (799502)</p> <p>63 27 and 62 (41)</p> <p>64 from 56 keep 1-85 (85)</p> <p>65 from 63 keep 1-41 (41)</p> <p>66 exp psychotherapy/ or exp behavior therapy/ (232033)</p> <p>67 antibiotic therapy/ (100849)</p> <p>68 (graded adj2 exercise adj2 therap*).tw. (149)</p> <p>69 (cognitive adj3 therap*).tw. (25068)</p> <p>70 (graded adj2 exercise adj2 therap*).kw. (28)</p> <p>71 (cognitive adj3 therap*).kw. (7385)</p> <p>72 or/66-71 (336769)</p> <p>73 27 and 72 (70)</p> <p>74 from 73 keep 1-70 (70)</p> <p>75 exp counseling/ (140968)</p> <p>76 patient education/ (101397)</p> <p>77 (counsel* or educat*).tw. (728401)</p> <p>78 (counsel* or educat*).kw. (69957)</p> <p>79 72 or 75 or 76 or 77 or 78 (1162646)</p> <p>80 27 and 79 (72)P en alle soorten therapie</p>
<p>PsycINFO <1806 to September Week 4 2017></p>	<p>1 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (22)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).id. (15)</p> <p>3 1 or 2 (22)</p> <p>4 3 (22)</p> <p>5 limit 4 to yr="2010 -Current" (15)</p> <p>6 (Q adj fever adj fatigue).tw. (5)</p> <p>7 infectious disorders/ or exp bacterial disorders/ (7819)</p> <p>8 coxiella.tw. (14)</p> <p>9 coxiella.id. (7)</p> <p>10 "post-Q fever fatigue syndrome".id. (2)</p> <p>11 "post-Q fever fatigue syndrome".tw. (4)</p> <p>12 burnet*.tw. (282)</p> <p>13 burnet*.id. (13)</p> <p>14 6 or 10 or 11 (5)</p>

	15 8 or 9 or 12 or 13 (282) 16 7 and 15 (12) 17 14 or 16 (13) 18 3 or 17 (24) 19 exp treatment/ (695701) 20 exp drug therapy/ (132804) 21 19 or 20 (695701) 22 18 and 21 (7) 23 22 (7) 24 limit 23 to yr="2010 -Current" (6) 25 from 24 keep 1-6 (6) 26 (treat* or drug* or medicat*).tw. (794396) 27 (treat* or drug* or medicat*).id. (280036) 28 21 or 26 or 27 (1126340) 29 18 and 28 (15) 30 29 (15) 31 limit 30 to yr="2010 -Current" (13) P en therapie
Uitgangsvraag 9 Ondersteuning patiënt Wat is belangrijk ter ondersteuning van de patiënt met QVS? Hoe kan patiënt empowerment worden vormgegeven?	
MEDLINE <1946 to Present, updated daily>	1 filter patientenperspectief.ti. (0) 2 Patient Participation/ (23195) 3 (patient* adj3 (participati* or decisi* or decid* or opini*)).tw. (32432) 4 (patient* adj3 (participati* or decisi* or decid* or opini*)).kf. (618) 5 "Patient Acceptance of Health Care"/ (40455) 6 *patient satisfaction/ or patient preference/ (32754) 7 (patient adj2 (involv* or prefer*or view? or attitude?)).tw. (8081) 8 (patient adj2 (involv* or prefer*or view? or attitude?)).kf. (284) 9 (patient perspective? or patient satisfaction).tw. (32437) 10 (patient perspective? or patient satisfaction).kf. (2164) 11 (collaborat* adj3 patient?).tw. (3116) 12 (collaborat* adj3 patient?).kf. (13) 13 exp Adaptation, Psychological/ (123187) 14 (coping or vignette).tw. (50887) 15 (coping or vignette).kf. (3024) 16 (patient* adj choice?).tw. (2542) 17 (patient* adj choice?).kf. (63) 18 (patient* adj2 decision?).tw. (8363) 19 (patient* adj2 decision?).kf. (137) 20 empowerment.tw. (9503) 21 empowerment.kf. (1031) 22 exp *health education/ or *patient education as topic/ (83618) 23 exp *attitude to health/ or *health knowledge, attitudes, practice/ (196465) 24 (informed adj3 choic*).tw. (2837) 25 (informed adj3 choic*).kf. (54) 26 or/2-25 (499087) 27 Q Fever/ (4718) 28 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (4429) 29 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kf. (1271) 30 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (296) 31 <i>Coxiella burnetii</i> / (2175) 32 Coxiella/ (1089) 33 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (6341)

	<p>34 Health Status/ (75520)</p> <p>35 "Severity of Illness Index"/ (223857)</p> <p>36 physical fitness/ or rural health/ (50498)</p> <p>37 Fatigue/ (26077)</p> <p>38 Fatigue Syndrome, Chronic/ (5293)</p> <p>39 fatigue.tw,kf. (83798)</p> <p>40 chronic disease/ (258660)</p> <p>41 time/ or time factors/ (1192111)</p> <p>42 exp disease progression/ (159749)</p> <p>43 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kf. (46296)</p> <p>44 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kf. (79168)</p> <p>45 time.kf. (28578)</p> <p>46 Myalgia/ (1093)</p> <p>47 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (571017)</p> <p>48 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kf. (34370)</p> <p>49 or/34-48 (2543999)</p> <p>50 33 and 49 (600)</p> <p>51 QFS.tw. (104)</p> <p>52 QFS.kf. (3)</p> <p>53 50 or 51 or 52 (688)</p> <p>54 53 (688)</p> <p>55 limit 54 to yr="2010 -Current" (235)</p> <p>56 Q Fever/px (10)</p> <p>57 26 and 55 (1)</p> <p>58 26 and (33 or 51 or 52) (19) P en patient empowerment</p> <p>59 58 (19)</p> <p>60 limit 59 to yr="2010 -Current" (13)</p> <p>61 exp culture/ or exp family/ or exp social environment/ (513858)</p> <p>62 social.tw. (436117)</p> <p>63 (social or cultural or environm*).tw. (1285479)</p> <p>64 (social or cultural or environm*).kf. (73240)</p> <p>65 33 and px.fs. (19)</p> <p>66 61 or 62 or 63 or 64 (1677791)</p> <p>67 33 and 66 (275)</p> <p>68 limit 67 to yr="2010 -Current" (157)</p> <p>69 *Q Fever/ (4181)</p> <p>70 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).ti. (3364)</p> <p>71 (rickettsia adj3 burne?ti*).ti. (195)</p> <p>72 *Coxiella burnetii/ (1674)</p> <p>73 *Coxiella/ (744)</p> <p>74 29 (1271)</p> <p>75 or/69-74 (5497)</p> <p>76 68 and 75 (133)</p> <p>77 56 or 65 (19)</p> <p>78 76 and 77 (3)</p> <p>79 support*.tw,kf. (1354804)</p> <p>80 76 and 79 (11)</p>
Embase <1974 to 2017 October 03>	<p>filter patientenperspectief.ti. (0)</p> <p>2 (patient* adj3 (participati* or decisi* or decid* or opini*)).tw. (46944)</p> <p>3 (patient* adj3 (participati* or decisi* or decid* or opini*)).kw. (1285)</p> <p>4 patient preference/ or exp patient attitude/ (335886)</p> <p>5 patient participation/ (22628)</p> <p>6 (patient adj2 (involv* or prefer*or view? or attitude?)).tw. (10774)</p> <p>7 (patient adj2 (involv* or prefer*or view? or attitude?)).kw. (556)</p>

	8 (patient perspective? or patient satisfaction).tw. (43084)
	9 (patient perspective? or patient satisfaction).kw. (5283)
	10 (collaborat* adj3 patient?).tw. (4468)
	11 (collaborat* adj3 patient?).kw. (26)
	12 psychological aspect/ (475648)
	13 (coping or vignette).tw. (62579)
	14 (coping or vignette).kw. (9344)
	15 (patient* adj choice?).tw. (3804)
	16 (patient* adj choice?).kw. (221)
	17 (patient* adj2 (empower* or decision?)).tw. (15304)
	18 (patient* adj2 (empower* or decision?)).kw. (508)
	19 empowerment.tw. (10860)
	20 empowerment.kw. (2041)
	21 health education/ or exp health promotion/ (165684)
	22 health behavior/ or attitude to health/ (146882)
	23 (informed adj3 choic*).tw. (3281)
	24 (informed adj3 choic*).kw. (201)
	25 or/2-24 (1126431)
	26 Q fever/ (4657)
	27 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (3990)
	28 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kw. (963)
	29 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (223)
	30 <i>Coxiella burnetii</i> / (3853)
	31 Coxiella/ (671)
	32 or/26-31 (6791)
	33 exp health status/ (195874)
	34 "severity of illness index"/ (10747)
	35 fitness/ (35694)
	36 muscle fatigue/ or exp fatigue/ or Fatigue Severity Scale/ (188317)
	37 fatigue impact scale/ or functional status assessment/ (2495)
	38 time/ or time factor/ (405817)
	39 disease course/ or disease duration/ or general condition deterioration/ or general condition improvement/ or illness trajectory/ or onset age/ (572234)
	40 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kw. (56655)
	41 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kw. (96987)
	42 time.kw. (75538)
	43 myalgia/ (44069)
	44 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (868381)
	45 (fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kw. (122761)
	46 or/33-45 (2246834)
	47 32 and 46 (723)
	48 QFS.tw. (123)
	49 QFS.kw. (5)
	50 47 or 48 or 49 (826)
	51 50 (826)
	52 limit 51 to yr="2010 -Current" (427)
	53 32 or 48 or 49 (6894)
	54 25 and 53 (55)
	55 54 (55)
	56 limit 55 to yr="2010 -Current" (35)
PsyclINFO <1806 to October	1 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3

Week 1 2017 >	<p>burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (22)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).id. (15)</p> <p>3 1 or 2 (22)</p> <p>4 3 (22)</p> <p>5 limit 4 to yr="2010 -Current" (15)</p> <p>6 patients/ or client participation/ (24863)</p> <p>7 empowerment/ or exp advocacy/ or exp autonomy/ or exp involvement/ or self-determination/ (38682)</p> <p>8 empowerment.tw. (14078)</p> <p>9 empowerment.id. (6062)</p> <p>10 social networks/ or ingroup outgroup/ or exp interpersonal interaction/ or network therapy/ or exp social interaction/ or social support/ or exp support groups/ (337695)</p> <p>11 (support adj3 group?).tw. (12142)</p> <p>12 (support adj3 group?).id. (3192)</p> <p>13 client education/ (3584)</p> <p>14 or/6-13 (408563)</p> <p>15 5 and 14 (1)</p> <p>16 exp infectious disorders/ (56308)</p> <p>17 fatigue/ or chronic fatigue syndrome/ (9365)</p> <p>18 5 or 16 or 17 (65349)</p> <p>19 14 and 18 (5929)</p> <p>20 exp *infectious disorders/ (49259)</p> <p>21 fatigue.ti. (6745)</p> <p>22 fatigue.id. (9299)</p> <p>23 3 or 20 or 21 or 22 (58817)</p> <p>24 23 (58817)</p> <p>25 limit 24 to yr="2010 -Current" (24442)</p> <p>26 14 and 25 (1987)</p> <p>27 3 or 21 or 22 (9853)</p> <p>28 26 and 27 (203)</p> <p>29 28 (203)</p> <p>30 limit 29 to all journals (182)</p> <p>31 "filter systrev conform NICE".ti. (0)</p> <p>32 (literature review or meta analysis).sh,id,md. or systematic review.id,md. (149725)</p> <p>33 ((analy* or assessment* or evidence* or methodol* or quantitativ* or systematic*) adj2 (overview* or review*)).tw. (42199)</p> <p>34 ((analy* or assessment* or evidence* or methodol* or quantitativ* or systematic*).ti. and review*.ti,pt.) or (systematic* adj2 search*).ti,ab. (25602)</p> <p>35 (metaanal* or meta anal*).ti,ab. (28248)</p> <p>36 (research adj (review* or integration)).ti,ab. (1929)</p> <p>37 reference list*.ab. (2431)</p> <p>38 bibliograph*.ab. (15805)</p> <p>39 published studies.ab. (3739)</p> <p>40 relevant journals.ab. (155)</p> <p>41 selection criteria.ab. (2239)</p> <p>42 (data adj (extraction or synthesis)).ab. (1677)</p> <p>43 (handsearch* or ((hand or manual) adj search*)).ti,ab. (1653)</p> <p>44 (mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian).ti,ab. (586)</p> <p>45 (fixed effect* or random effect*).ti,ab. (7351)</p> <p>46 ((pool* or combined or combining) adj2 (data or trials or studies or results)).ti,ab. (7397)</p> <p>47 or/32-46 (207855)</p> <p>48 "filter systrev voor Psycinfo conform NICE".ti. (0)</p>
---------------	---

	<p>49 30 and 47 (8)</p> <p>50 qualitative research/ or grounded theory/ or exp interviews/ or observation methods/ (27286)</p> <p>51 from 49 keep 1-8 (8)</p> <p>52 exp methodology/ (103985)</p> <p>53 30 and (47 or 52) (11)</p>
<p>Uitgangsvraag 10 Re-integratie</p> <p>Welke effecten heeft QVS op het functioneren in het algemeen en op werk (of school)?</p> <p>Wat zijn de bevorderende en belemmerende factoren voor werk- (of school)hervatting?</p>	
<p>MEDLINE <1946 to Present, updated daily></p>	<p>1 Q Fever/ (4718)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (4429)</p> <p>3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kf. (1271)</p> <p>4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (296)</p> <p>5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (2175)</p> <p>6 Coxiella/ (1089)</p> <p>7 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 (6341)</p> <p>8 Health Status/ (75538)</p> <p>9 "Severity of Illness Index"/ (223977)</p> <p>10 physical fitness/ or rural health/ (50512)</p> <p>11 Fatigue/ (26090)</p> <p>12 Fatigue Syndrome, Chronic/ (5294)</p> <p>13 fatigue.tw,kf. (83853)</p> <p>14 chronic disease/ (258698)</p> <p>15 time/ or time factors/ (1192376)</p> <p>16 exp disease progression/ (159833)</p> <p>17 (((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kf. (46319)</p> <p>18 ((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kf. (79217)</p> <p>19 time.kf. (28637)</p> <p>20 Myalgia/ (1095)</p> <p>21 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (571369)</p> <p>22 (myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kf. (34433)</p> <p>23 or/8-22 (2544991)</p> <p>24 7 and 23 (600)</p> <p>25 QFS.tw. (104)</p> <p>26 QFS.kf. (3)</p> <p>27 24 or 25 or 26 (688)</p> <p>28 27 (688)</p> <p>29 limit 28 to yr="2010 -Current" (235)</p> <p>30 (Q adj fever adj3 fatigue adj3 syndrom*).tw. (28)</p> <p>31 30 (28)</p> <p>32 limit 31 to yr="2010 -Current" (14)</p> <p>33 32 not 29 (0)</p> <p>34 "filter occupational school".ti. (0)</p> <p>35 exp "Work"/ (27984)</p> <p>36 "Workload"/ (19562)</p> <p>37 exp "Employment"/ (78960)</p> <p>38 (work or working or occupation* or employment* or job*).tw. (1170349)</p> <p>39 (work or working or occupation* or employment* or job*).kw.</p>

	<p>(19395)</p> <p>40 sick leave.mp. or Sick Leave/ (7749)</p> <p>41 absenteeism.mp. or Absenteeism/ (11334)</p> <p>42 disability evaluation.mp. or exp Disability Evaluation/ (49859)</p> <p>43 Work Capacity Evaluation.mp. or Work Capacity Evaluation/ (5966)</p> <p>44 rehabilitation.mp. or Rehabilitation/ or Rehabilitation, Vocational/ (165238)</p> <p>45 workers.mp. or Workers' Compensation/ (160616)</p> <p>46 adaptation psychological.mp. or exp Adaptation, Psychological/ (123236)</p> <p>47 exp "Activities of Daily Living"/ (64779)</p> <p>48 exp Education/ (693965)</p> <p>49 exp sociological factors/ (614917)</p> <p>50 social.tw. (436475)</p> <p>51 social.kf. (44989)</p> <p>52 or/35-51 (2890214)</p> <p>53 29 and 52 (35) vr 7a</p> <p>54 from 53 keep 1-35 (35)</p> <p>55 role/ or professional role/ or sick role/ (39640)</p> <p>56 Self-Help Devices/ (4349)</p> <p>57 Occupational Therapy/ (13116)</p> <p>58 Fatigue/px [Psychology] (3467)</p> <p>59 Mental Fatigue/ (1415)</p> <p>60 px.fs. (960972)</p> <p>61 mental disorders/ or mood disorders/ or somatoform disorders/ or exp "trauma and stressor related disorders"/ (210436)</p> <p>62 Focus Groups/ (24713)</p> <p>63 (role or self-help or self* or thera* or support* or mental).tw. (6122402)</p> <p>64 (role or self-help or self* or thera* or support* or mental).kf. (331311)</p> <p>65 or/55-64 (6930320)</p> <p>66 29 and 65 (76)</p> <p>67 66 not 53 (61)</p> <p>68 psych*.kf. (95823)</p> <p>69 psyc*.tw. (753506)</p> <p>70 factor?.tw. (2962615)</p> <p>71 factor?.kf. (128502)</p> <p>72 60 or 68 or 69 or 70 or 71 (4248522)</p> <p>73 66 and 72 (27) vr 7b</p>
Embase <1974 to 2017 October 06>	<p>1 Q fever/ (4653)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (3987)</p> <p>3 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).kw. (962)</p> <p>4 (rickettsia adj3 burne?ti*).tw. (222)</p> <p>5 <i>Coxiella burnetii</i>/ (3852)</p> <p>6 Coxiella/ (671)</p> <p>7 or/1-6 (6786)</p> <p>8 exp health status/ (195952)</p> <p>9 "severity of illness index"/ (10764)</p> <p>10 fitness/ (35713)</p> <p>11 muscle fatigue/ or exp fatigue/ or Fatigue Severity Scale/ (188413)</p> <p>12 fatigue impact scale/ or functional status assessment/ (2500)</p> <p>13 time/ or time factor/ (405899)</p> <p>14 disease course/ or disease duration/ or general condition deterioration/ or general condition improvement/ or illness trajectory/ or onset age/ (572170)</p>

15	(((((long?term or persist* or lasting or maintain* or sequel* or prolong* or post* or longitudinal) adj3 course) or follow*) adj5 infect*).tw,kw. (56638)
16	((health adj2 stat*) or (sickness adj3 respons*)).tw,kw. (97015)
17	time.kw. (75592)
18	myalgia/ (44099)
19	(fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).tw. (868527)
20	(fatigue or myalgia or ((muscle adj3 tenderness) or sore* or pain)).kw. (122804)
21	or/8-20 (2247209)
22	7 and 21 (723)
23	QFS.tw. (123)
24	QFS.kw. (5)
25	22 or 23 or 24 (826)
26	25 (826)
27	limit 26 to yr="2010 -Current" (427)
28	exp work/ (308889)
29	occupation/ or career/ or career mobility/ or job change/ or retirement/ or vocation/ or vocational education/ or vocational guidance/ (85245)
30	(work or working or occupation* or employment* or job*).tw. (1395544)
31	(work or working or occupation* or employment* or job*).kw. (62818)
32	medical leave/ (5277)
33	absenteeism/ (15912)
34	(Absenteeism or sick).tw. (40142)
35	(Absenteeism or sick).kw. (2663)
36	exp disability/ (157883)
37	work capacity/ (11739)
38	rehabilitation/ or community reintegration/ or functional assessment/ or functional training/ or heart rehabilitation/ or home rehabilitation/ or muscle training/ or exp neurorehabilitation/ or occupational therapy/ or psychosocial rehabilitation/ or recreational therapy/ or rehabilitation care/ or self report/ or sociotherapy/ or telerehabilitation/ or vocational rehabilitation/ (279650)
39	exp adaptive behavior/ (53813)
40	exp human activities/ (177962)
41	exp education/ (1273819)
42	exp "social aspects and related phenomena"/ (2029081)
43	(rehabilitation or social).tw. (678730)
44	(rehabilitation or social).kw. (97019)
45	or/28-44 (4881105)
46	27 and 45 (96)
47	7 or 23 or 24 (6889)
48	46 and 47 (96)
49	exp *work/ (126383)
50	*occupation/ or *career/ or *career mobility/ or *job change/ or *retirement/ or *vocation/ or *vocational education/ or *vocational guidance/ (28833)
51	(work or working or occupation* or employment* or job*).ti. (207889)
52	*medical leave/ (1654)
53	*absenteeism/ (5199)
54	(Absenteeism or sick).ti. (9461)
55	exp *disability/ (36208)
56	*work capacity/ (4652)

	<p>57 *rehabilitation/ or *community reintegration/ or *functional assessment/ or *functional training/ or *heart rehabilitation/ or *home rehabilitation/ or *muscle training/ or exp *neurorehabilitation/ or *occupational therapy/ or *psychosocial rehabilitation/ or *recreational therapy/ or *rehabilitation care/ or *self report/ or *sociotherapy/ or *telerehabilitation/ or *vocational rehabilitation/ (77310)</p> <p>58 exp *adaptive behavior/ (22107)</p> <p>59 exp *human activities/ (47341)</p> <p>60 exp *education/ (558991)</p> <p>61 exp *"social aspects and related phenomena"/ (835947)</p> <p>62 (rehabilitation or social).ti. (186016)</p> <p>63 31 or 35 or 44 (157318)</p> <p>64 or/49-63 (1933473)</p> <p>65 27 and 64 (17) vr7a P en werk etc focus</p> <p>66 limit 46 to article (40)</p> <p>67 66 not 65 (36) vr7a P en werk artikelen</p> <p>68 exp group dynamics/ (106717)</p> <p>69 from 66 keep 1-40 (40)</p> <p>70 exp psychotherapy/ (232247)</p> <p>71 exp health care/ (4377062)</p> <p>72 care.ti. (510786)</p> <p>73 care.kw. (153349)</p> <p>74 or/70-73 (4679704)</p> <p>75 27 and 74 (118)</p> <p>76 limit 75 to article (67)</p> <p>77 exp social structure/ (427025)</p> <p>78 76 not 69 (50) vr7b P en "breed zorg" vr 7b</p>
<p>PsycINFO <1806 to October Week 1 2017></p>	<p>1 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).tw. (22)</p> <p>2 ((Q adj fever?) or "Q fever" or (coxiella adj3 fever?) or (coxiella adj3 burneti? adj2 infection?) or (query adj2 fever?)).id. (15)</p> <p>3 (Q adj fever adj fatigue).tw. (5)</p> <p>4 infectious disorders/ or exp bacterial disorders/ (7827)</p> <p>5 coxiella.tw. (14)</p> <p>6 coxiella.id. (7)</p> <p>7 "post-Q fever fatigue syndrome".id. (2)</p> <p>8 "post-Q fever fatigue syndrome".tw. (4)</p> <p>9 fatigue/ or chronic fatigue syndrome/ (9365)</p> <p>10 or/1-9 (17149)</p> <p>11 10 (17149)</p> <p>12 limit 11 to yr="2010 -Current" (7853)</p> <p>13 exp community facilities/ (12749)</p> <p>14 schools/ or school environment/ (37623)</p> <p>15 exp education/ (306849)</p> <p>16 work load/ or exp job performance/ or work scheduling/ or work-life balance/ or exp working conditions/ (46677)</p> <p>17 employee absenteeism/ (2088)</p> <p>18 reemployment/ or exp employment status/ or exp personnel/ or unemployment/ (384696)</p> <p>19 (work or working or occupation* or employment* or job*).tw. (649133)</p> <p>20 (work or working or occupation* or employment* or job*).id. (161817)</p> <p>21 (Absenteeism or sick).tw. (10094)</p> <p>22 (Absenteeism or sick).id. (2619)</p> <p>23 or/13-22 (1110370)</p> <p>24 12 and 23 (1848)</p> <p>25 1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7 or 8 (23)</p>

26 9 or 25 (9380)
27 26 (9380)
28 limit 27 to yr="2010 -Current" (3920)
29 23 and 28 (1249)
30 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 (1096184)
31 29 and 30 (1249)
32 chronic fatigue syndrome/ (1822)
33 1 or 2 or 3 or 5 or 6 or 7 or 8 or 32 (1839)
34 23 and 33 (315)
35 34 (315)
36 limit 35 to yr="2010 -Current" (93)
37 36 (93)
38 limit 37 to all journals (82)
39 exp social environments/ (140454)
40 from 38 keep 1-82 (82) vr 7a
41 exp interpersonal interaction/ (291237)
42 exp social networks/ or exp social interaction/ or social support/ or
exp support groups/ (339443)
43 network therapy/ (46)
44 health promotion/ or client education/ or health attitudes/ or exp
health behavior/ or exp health education/ or health knowledge/ or health
literacy/ or lifestyle changes/ (73643)
45 39 or 41 or 42 or 43 or 44 (524927)
46 33 and 45 (121)
47 46 (121)
48 limit 47 to (all journals and yr="2010 -Current") (33)
49 48 not 38 (19)
50 from 49 keep 1-19 (19) vr7b