



Q-koorts Richtlijn



Coxiella burnetii-infectie

Samenvatting

Verwekker: Bacterie *Coxiella burnetii*

Besmettingsweg: Aerogeen via aerosolen afkomstig uit placenta en vruchtwater van besmette dieren

Incubatietijd: 7 tot 32 dagen, met een mediaan van 18 dagen

Besmettelijke periode: Overdracht van mens op mens speelt vrijwel geen rol

Maatregelen: Brononderzoek, veterinaire bestrijdingsmaatregelen

Symptomen: Acute infectie: ongeveer 60% verloopt asymptomatisch. Overige 40% krijgt verschijnselen variërend van milde griepachtige ziekte tot een ziekte met een ernstig beloop, vooral gekenmerkt door pneumonie. Follow up na een acute infectie is belangrijk om een chronische infectie vroegtijdig op te kunnen sporen.

Versiebeheer

De richtlijn is herzien onder leiding van dr. Wim van der Hoek, RIVM.

Belangrijkste wijzigingen tov de vorige versie: Er is veel onderzoek gedaan naar aanleiding van de epidemie. Voor de herziening is veel Nederlandse literatuur bestudeerd welke geschreven is tijdens en na de epidemie. Van bijna alle onderwerpen in de richtlijn zijn de teksten ge-update of gewijzigd naar aanleiding van de nieuwe inzichten. De bijlagen zijn weggelaten omdat ze sterk verouderd zijn.

Vastgesteld LOI: 27 maart 2018

Wijzigingen:

- 4 april 2018: incubatieperiode aangepast nav een systematische review naar de incubatietijd van acute Q koorts (Todkill et al., 2018).
- 3 juli 2018: bij Diagnostiek informatie toegevoegd over Q-detect (in samenwerking met NVMM).

Ziekte & Besmettelijkheid

Verwekker

Coxiella burnetii is een pleomorfe coccobacil met een gramnegatieve celwand uit de orde *Legionellales*. De bacterie vertoont zowel morfologische als antigenen variatie. Morfologisch is er een kleincellige en een grootcellige variant waarvan de kleincellige, sporeachtige, extracellulaire vorm zeer resistent is tegen fysische en chemische invloeden, inclusief desinfectantia en daardoor lang kan overleven in het milieu (Oyston en Davies 2011). De grootcellige variant is de metabool actieve, intracellulaire vorm waarin de bacterie zich vermenigvuldigt. De antigenen

variatie heeft te maken met het oppervlaktelipopolysaccharide (LPS). De verschillende expressies van LPS zijn de basis voor het onderscheid tussen fase I en fase II antigenen. Dit fenomeen is belangrijk voor de serologische differentiatie tussen acute en chronische Q-koorts.

De thans beschikbare genetische typeringsmethodes voor *C. burnetii* hebben een beperkt onderscheidend vermogen. Op basis van multispacer sequence typing (MST) werd één overheersend sequence-type MST33 aangetoond tijdens de Q-koorts epidemie in Nederland (Tilburg et al. 2012). Dit was ook het meest voorkomende genotype bij geiten en schapen. Runderen hadden vooral het genotype MST20 dat in Nederland niet maar in andere landen wel incidenteel is gevonden bij de mens.

Pathogenese

Na aerogene overdracht vanuit het milieu wordt de bacterie opgenomen in alveolaire monocyten en macrofagen. *Coxiella burnetii* is een intracellulair groeiend micro-organisme en is in staat om in fagolysosoom-achtige vacuolen van de gastheercel te overleven, waar de lage pH het metabolisme en de vermenigvuldiging stimuleert (Eldin et al. 2017). Vervolgens vindt via het bloed verspreiding door het lichaam plaats. De daarop volgende systemische symptomen en klinische manifestaties zijn afhankelijk van de geïnhaleerde dosis en waarschijnlijk ook van de karakteristieken van de infecterende stam. *Coxiella burnetii* is hoog-infectieus: al bij inhaleren van 10 bacteriën is er een grote kans op infectie en ziekte (Brooke et al. 2013). Consumptie van onpasteuriseerde melk of melkproducten die besmet zijn met *C. burnetii*, leidt mogelijk tot seroconversie maar er is geen overtuigend bewijs dat dit ook tot klinische verschijnselen leidt (EFSA 2010; Gale et al. 2015).

Incubatieperiode

De incubatieperiode varieert van 7 tot 32 dagen, met een mediaan van 18 dagen (Todkill et al. 2018). Een hogere infectieuze dosis resulteert in een kortere incubatieperiode.



Incubatieperiode bij dieren

De incubatietijd bij dieren is niet in algemene termen aan te geven aangezien infectie en symptomen variëren per diersoort. Tevens is de incubatietijd afhankelijk van de infectieuze dosis. Bij niet-drachtige geiten kan de bacterie latent aanwezig blijven tot het dier drachtig wordt.

Ziekteverschijnselen

In de literatuur wordt in het algemeen genoemd dat een infectie met *C. burnetii* in ongeveer 60% van de gevallen asymptomatisch verloopt. De overige 40% krijgt verschijnselen die variëren van een milde griepachtige ziekte tot een ziekte met een ernstig beloop. Net als bij de incubatieperiode, geldt dat het percentage symptomatische infecties en de klinische presentatie afhangen van de infectieuze dosis (Angelakis en Raoult 2010). Tijdens de epidemie in Nederland hebben naar schatting slechts 8% van de infecties tot een melding van acute Q-koorts geleid (van der Hoek et al. 2012). Aangezien Q-koorts een gegeneraliseerde infectieziekte is met hematogene verspreiding, kunnen symptomen zich in principe in alle orgaansystemen voordoen.

Acuut ziektebeeld

De mildste vorm van acute Q-koorts is die van een griepachtige periode met koorts waarvoor veel mensen geen medische hulp zoeken. Ernstiger gevallen presenteren zich meestal als pneumonie of hepatitis. De klinische presentatie kan per regio verschillen; tijdens de Q-

koortsepidemie in Nederland was pneumonie veruit de belangrijkste presentatie terwijl acute Q-koorts in Frankrijk zich in de meeste gevallen als hepatitis presenteert (Dijkstra et al. 2012; Maurin en Raoult 1999).

Bij klinisch manifeste gevallen is er een acuut begin met koorts als meest voorkomende symptoom (92%), gevolgd door moeheid (78%) en hoofdpijn (69%), die vaak opvallend heftig is. Verder komen nachtzweeten (67%), kortademigheid (61%), algemene malaise (60%) en spierpijn (57%) bij het merendeel van de patiënten voor (Dijkstra et al. 2012). Minder vaak is sprake van hoesten (49%), misselijkheid of braken (32%), of huiduitslag (12%).

In zeldzame gevallen (<1%) kunnen er ernstige neurologische manifestaties zijn met meningitis, meningo-encephalitis, perifere neuropathie, verwardheid of apathie (Eldin et al. 2017). Andere zeldzame manifestaties zijn pericarditis, myocarditis, pancreatitis, orchitis, neuritis optica, vasculaire infectie en osteo-articulaire infectie (Maurin en Raoult 1999).

Tijdens de piekjaren van de Q-koortsepidemie, 2008 en 2009 in Nederland, werden 20% van de gemelde Q-koortspatiënten opgenomen in het ziekenhuis (Dijkstra et al. 2012). De sterfte ten gevolge van acute Q-koorts bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten is in Nederland geschat op 1%, waarbij steeds sprake was van andere onderliggende medische aandoeningen (Kampschreur et al. 2010).

De mediane leeftijd van in Nederland gemelde Q-koortspatiënten over de jaren 2007-2009 was 50 jaar (Dijkstra et al. 2012). Er zijn aanwijzingen dat kinderen minder snel geïnfecteerd raken dan volwassenen (Hackert et al. 2015). Ook verloopt een Q-koortsinfectie bij kinderen vaker asymptomatisch dan bij volwassenen en een acute infectie wordt daardoor niet altijd gediagnosticeerd (Slok et al. 2012). De klinische presentatie bij kinderen is vergelijkbaar met die bij volwassenen: een zelflimiterende ziekte met koorts (Slok et al. 2015). Sporadisch zijn bij kinderen bijzondere complicaties beschreven zoals osteomyelitis (Francis et al. 2016).

Chronische infectie

Acute Q-koorts is een ziekte die over het algemeen vanzelf overgaat. Echter, ongeveer 2% van de mensen die acute Q-koorts of een asymptomatische infectie doormaken, ontwikkelen een chronische infectie (ECDC 2010). 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 (Wiolders et al. 2015). In de internationale literatuur wordt vooral endocarditis beschreven als presentatie van chronische Q-koorts. In Nederland gaat het bij meer dan de helft van de patiënten met chronische Q-koorts om vasculaire problematiek, zoals een geïnfecteerd aneurysma van de abdominale aorta (Kampschreur et al. 2014).

Chronische Q-koorts ontstaat vooral bij patiënten met een al bestaande hartafwijking (klepgebreken of een kunstklep), of vaataandoening (aneurysma of vaatprothese). Vrouwen die tijdens de zwangerschap acute Q-koorts doormaken, hebben ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van een chronische infectie (Parker et al. 2006). Er zijn ook aanwijzingen dat immunosuppressie een risicofactor is op chronische Q-koorts. Dit geldt bijvoorbeeld voor patiënten met reumatoïde artritis, al dan niet behandeld met TNF-blokkers (er is minder bewijs voor een verhoogd risico bij immuungecompromiteerden (Schoffelen et al. 2014).

Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS)

Een deel van de patiënten beschrijft na de acute Q-koortsepisode nog een periode van vermoeidheid (postinfectieuze vermoeidheid). Als de vermoeidheid langer dan zes maanden bestaat en aan een aantal andere criteria wordt voldaan, wordt gesproken van het Q-

koortsvermoeidheidssyndroom (QVS). Er bestaat een aparte multidisciplinaire LCI-richtlijn voor QVS: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/q-koortsvermoeidheidssyndroom>. QVS is een geheel ander ziektebeeld dan chronische Q-koorts en komt voor bij ongeveer 20% van de patiënten die een acute Q-koortsepisode hebben doorgemaakt.



Ziekteverschijnselen bij zwangerschap

Bij vrouwen die tijdens de zwangerschap acute Q-koorts doormaken, kan vroeggeboorte, miskraam of intra-uteriene vruchtdood optreden, vooral als de infectie wordt opgelopen tijdens het eerste trimester (Carcopino et al. 2007).



Ziekteverschijnselen in relatie tot arbeid

Een deel van de acute Q-koorts infecties verloopt asymptomatisch of met milde griepachtige klachten en wordt niet als zodanig herkend. Dit in tegenstelling tot een chronische Q-koorts infectie, waarbij er sprake kan zijn van een (sterk) verminderde fysieke belastbaarheid door endocarditis en hartklepaantasting. Ook kan sprake zijn van chronische vermoeidheid. Zowel chronische Q-koorts als het Q-koortsvermoeidheidssyndroom kunnen aanleiding geven tot langdurige arbeidsongeschiktheid op basis van persisterende vermoeidheidsklachten.



Ziekteverschijnselen bij dieren

Geïnfecteerde dieren vertonen meestal geen ziekteverschijnselen. Bij drachtige geiten kan laat in de dracht vroeggeboorte (abortus) optreden. Dit kan op een bedrijf bij meerdere dieren tegelijk voorkomen (abortusstorm). Abortus treedt bij schapen minder vaak op dan bij geiten. Bij koeien kan een verminderde vruchtbaarheid optreden en soms treedt bij individuele dieren abortus op. Bij honden en katten verloopt een infectie met *C. burnetii* meestal subklinisch, maar abortus kan voorkomen.

Natuurlijke immuniteit

Immuniteit is na een infectie meestal levenslang. Eliminatie van de *C. burnetii*-infectie treedt op door T-celgemedieerde immuunmechanismen en is waarschijnlijk niet compleet (Maurin en Raoult 1999). Na een initiële immuunrespons van het lichaam op de bacterie kan een relaps van de infectie optreden die chronisch kan worden. De immuunrespons bij een chronische infectie is ineffectief en dysregulatie van de cytokinerespons lijkt een centrale rol te spelen. Verder is uit onderzoek gebleken dat in dieren reactivatie van *C. burnetii* gedurende de dracht kan plaatsvinden; waarschijnlijk is dit ook bij de mens van betekenis. Mogelijke reactivatie van *C. burnetii* bij de mens is gedocumenteerd bij patiënten met verworven suppressie van de immuniteit (waaronder patiënten met kanker, lymfomen of hivinfectie) en bij zwangeren. Mogelijk speelt de lage mate van natuurlijk immuniteit tegen *C. burnetii* in de algemene bevolking een rol bij uitbraken (Brandwagt et al. 2016).

Reservoir

Zie Dierlijke reservoirs.



Dierlijke reservoirs

Coxiella burnetii komt voor bij herkauwers (koeien, schapen, geiten) maar ook bij onder andere ratten, konijnen, honden, katten, paarden en vogels. Herkauwers, vooral kleine herkauwers zoals schapen en geiten, vormen in Nederland de belangrijkste bron van besmetting voor mensen. Zonder klinische symptomen te vertonen kunnen dieren de bacterie uitscheiden vooral met placentair weefsel en vruchtwater. Chronisch geïnfekteerde dieren kunnen daarnaast de bacterie ook intermitterend uitscheiden bijvoorbeeld tijdens de bronst of aflammerperiode. Het genotype dat in Nederland tijdens de Q-koortsuitbraak van 2007 tot 2010 bij de mens is gevonden, komt overeen met het type dat bij geiten en schapen is gevonden, maar wijkt af van het genotype dat bij runderen wordt gevonden (Tilburg et al. 2012).

Besmettingsweg

C. burnetii wordt aerogeen verspreid na het vrijkomen uit bijvoorbeeld placenta en vruchtwater van besmette dieren. *Coxiella burnetii* overleeft in en rond stallen, weilanden, ruwe wol, huiden en kleding. Besmetting van de mens ontstaat door inhalatie van aerosolen. Dit kan gebeuren wanneer men zich in de buurt van een geïnfekteerd dier bevindt of op afstand, aangezien *C. burnetii* door de wind over grote afstanden in de omgeving verspreid kan worden. Onderzoek in Nederland laat zien dat de besmettingsgraad van omwonenden afneemt met toename van de woonafstand (Schimmer et al. 2010). Verder is omgevingscontaminatie afhankelijk van de windrichting en factoren zoals begroeiing en de droogte in het gebied (van der Hoek et al. 2011). De kans op besmetting via de gastro-intestinale route, door middel van consumptie van besmette rauwmelkse producten wordt als laag ingeschat (Gale et al. 2015). Er is weinig bewijs dat deze route daadwerkelijk klinische ziekte veroorzaakt (Signs et al. 2012). Er is ook geen verband gevonden tussen de besmettingsroute en de uiting van de ziekte (Cerf en Condron 2006).

Incidenteel is er besmetting van mens op mens gemeld, via bloedtransfusie, aerogeen vanuit placentamateriaal tijdens de partus en via sperma (Anonymous 1977; Kruszewska et al. 1996; Milazo et al. 2001). De bacterie kan bij sommige patiënten in het sputum worden aangetoond zodat theoretisch ook via de aerogene weg besmetting van mens op mens mogelijk is (Mann et al. 1986). Transplacentaire infectie is ook aangetoond (Raoult en Stein 1994). Er zijn geen epidemiologische aanwijzingen dat deze transmissieroutes een belangrijke rol spelen bij uitbraken van Q-koorts.

Aangezien *C. burnetii* bijzonder resistent is tegen chemische en fysische invloeden, de infectie via inhalatie plaatsvindt en een inoculum van slechts enkele organismen volstaat om infectie en ziekte te veroorzaken, is dit organisme als een categorie B bioterroristisch agens geclassificeerd door het Amerikaanse CDC (Madariaga et al. 2003; Brooke et al. 2013).



Relevante transmissieroutes bij dieren

Dieren kunnen *C. burnetii* in grote aantallen uitscheiden via geboorteproducten en in lagere aantallen via melk. Bacteriële uitscheiding kan plaatsvinden bij zowel abortus als een normale partus (Roest et al. 2012). Dieren kunnen worden besmet via inhalatie van aerosolen vanuit de omgeving, vooral rond de partus.

Teken zijn belangrijk bij de transmissie onder wilde dieren. Aangenomen wordt echter dat teken geen belangrijke rol spelen bij de transmissie van landbouwhuisdieren naar de mens. Tussen 2006 en 2010 werden in Nederland ongeveer 3.000 teken getest op aanwezigheid van *C. burnetii* DNA (Sprong et al. 2011). Slechts vijf teken van één koppel schapen testten positief. De rol van ratten in de transmissie naar landbouwhuisdieren is waarschijnlijk niet groot. Ratten

kunnen wel worden geïnficeerd, maar in experimenteel onderzoek trad geen transmissie op naar andere ratten (Reusken et al. 2011; Opsteegh et al. 2012).

Besmettelijke periode

Omdat overdracht van mens op mens slechts sporadisch voorkomt, is er geen sprake van een relevante besmettelijke periode. Tijdens de Q-koortsuitbraak in 2007 - 2010 werd tot een maand na het lammerseizoen (van februari tot mei) steeds het hoogste aantal menselijke besmettingen gemeten, waarschijnlijk door de verhoogde uitscheiding rond de partus of bij abortus van de dieren. Gedurende andere perioden van het jaar kwamen ook besmettingen met Q-koorts voor, maar in veel mindere mate.



Besmettelijke periode bij dieren

Geïnficeerde dieren scheiden vooral bij abortus grote aantallen *C. burnetii* uit, maar dit kan ook bij een normale partus van geïnficeerde dieren optreden. Daarnaast kan bij dieren intermitterend uitscheiding plaatsvinden. Het uitscheidingspatroon kan per diersoort verschillend zijn. In Nederland waren tijdens de uitbraken de meeste humane besmettingen gerelateerd aan melkgeiten, vooral aan melkgeitenbedrijven waar abortusstormen voorkwamen ten gevolge van *C. burnetii* infectie.

Besmettelijkheid

Zie [besmettelijkheid van dieren](#).



Besmettelijkheid van dieren

C. burnetii is resistent tegen warmte en droogte en voor de meeste desinfectantia. Deze eigenschappen maken het voor het organisme mogelijk om langdurig in de omgeving te overleven, variërend van enkele weken tot meer dan een jaar. Dierproducten (inclusief excreta) kunnen door de grote resistentie tegen omgevingsinvloeden van *C. burnetii* langdurig besmettelijk zijn.

Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM.

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Coxiella burnetii](#)

Microbiologische diagnostiek

Acute Q-koorts

Acute Q-koorts kan worden aangetoond door middel van serologie, PCR en kweek. Kweken van *C. burnetii* moet vanwege de hoge infectiviteit plaatsvinden in een BSL-3 laboratorium en is mede om deze reden in de dagelijkse klinische praktijk niet goed toepasbaar.

Directe diagnostiek

PCR kan in de eerste 2 weken bijdragen aan de diagnostiek van acute Q-koorts. Dit is de periode tussen het ontstaan van ziekte en het ontwikkelen van antistoffen. PCR heeft hierdoor met name een rol in de diagnostiek indien in een vroege fase van ziekte aan de mogelijkheid van een Q-koorts infectie wordt gedacht. *C. burnetii*-DNA kan worden aangetoond in serum of EDTA-

plasma, respiratoire materialen (sputum, keeluitstrijk) en zwangerschapsproducten (in het bijzonder placentaweefsel en vruchtwater). PCR is zeer sensitief en specifiek (92% respectievelijk 99%). Met de ontwikkeling van de verschillende antistoffen tegen *C. burnetii* vanaf circa de 7^e tot 15^e dag neemt de gevoeligheid van PCR voor het aantonen van acute Q-koorts af. Men dient in het beloop van acute Q-koorts rekening te houden met het bestaan van een fase waarin PCR geen *C. burnetii*-DNA meer kan aantonen, maar waarin antistoffen zich nog niet ontwikkeld hebben. Een hoge DNA-load in de acute fase is geassocieerd met het ontwikkelen van chronische Q-koorts. Een positieve PCR in combinatie met een positieve fase I-IgG-titer kan een aanwijzing zijn voor chronische Q-koorts.

Indirecte diagnostiek

Antistoffen tegen *C. burnetii* ontwikkelen zich gemiddeld tussen de zevende tot vijftiende ziektedag waarbij over het algemeen achtereenvolgens fase II-IgM-, fase II-IgG-, fase I-IgM- en fase I-IgG-antistoffen verschijnen. Bij acute Q-koortsinfecties zijn de IgM- en IgG-antistoftiters tegen fase II-antigeen meestal hoger dan tegen fase I-antigeen. Toch lijkt er een grote interindividuele variatie te bestaan in het ontstaan van de antistofrespons waarbij het niet altijd vanzelfsprekend is dat fase II-IgM vooraf gaat aan fase II-IgG.

Acute Q-koorts wordt serologisch aangetoond met behulp van immunofluorescentie (IF) of complementbindingsreactie (CBR). IF wordt beschouwd als de referentiemethode. De sensitiviteit en specificiteit voor IgG is vrijwel 100%. Voor IgM zijn deze respectievelijk 100% en 95-100% (Focus Diagnostics). CBR meet IgM en IgG tegelijkertijd. Voor deze test is een specificiteit van 90% en een sensitiviteit van rond de 75% beschreven. Voor zowel IF als CBR geldt dat deze tests arbeidsintensief zijn. Als screeningsmethode kan gebruik worden gemaakt van een ELISA op fase II-IgM. De sensitiviteit hiervan ligt rond de 85%. IF is een jaar na begin van de infectie sensitiever voor het aantonen van fase II-IgG dan ELISA of CBR en lijkt hiermee geschikter voor prevaccinatie-screeningsprogramma's.

Fase II-IgM en fase II-IgG kunnen lang persisteren. Het eenmalig aantonen van fase II-antistoffen is daarmee niet geschikt om een acute Q-koorts infectie aan te tonen omdat het geen onderscheid maakt tussen een acute of doorgemaakte infectie. Alléén een verhoogde fase II-IgM heeft een lage positief voorspellende waarde en dient bevestigd te worden door middel van seroconversie van IgG of een positieve PCR. De serologie dient altijd in samenhang met de klinische verschijnselen en de eerste ziektedag te worden geïnterpreteerd. Als de eerste test niet conclusief is, dient na 14 dagen een vervolgmonster ingestuurd te worden. Vanwege de aspecifieke symptomen van Q-koorts en de daarmee samenhangende vertraging in het stellen van de diagnose zal seroconversie of het aantonen van een viervoudige titerstijging echter niet altijd mogelijk zijn.

Het verdient aanbeveling om patiënten die een acute Q-koortsinfectie hebben doorgemaakt ten minste éénmaal in het eerste jaar na de infectie (ten minste 9 maanden na de acute infectie) serologisch te controleren voor vroege opsporing van chronische Q-koorts. Bij risicopatiënten (zie hieronder) wordt frequentere controle aanbevolen. Een jaarlijkse follow-up wordt geadviseerd bij patiënten zonder risicofactoren die bij de eerste serologische controle een IgG-fase I ? 1:512 hebben.

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. 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, T. et al 2013, Schoffelen, T. et al 2013) Er zijn materialen afgenomen voor een vergelijkend onderzoek tussen IFA en de Q-detect in een goed omschreven cohort (Wielders C.C. et al 2015), maar de resultaten van deze vergelijking zijn (nog) niet gepubliceerd. Samengevat, er zijn (nog) te weinig gegevens beschikbaar om de Q-detect te gebruiken in de diagnostiek van Q-koorts.

Chronische Q-koorts

Chronische Q-koorts kan zich maanden tot jaren na acute Q-koorts presenteren. Van de patiënten die geïnfecteerd zijn met *C. burnetii* ontwikkelt 2% chronische Q-koorts. Risicogroepen hebben meer kans op het ontwikkelen van chronische Q-koorts: patiënten met pathologie van de hartkleppen, aneurysmata, vasculaire prothesen, immunosuppressie, nierproblemen en hogere leeftijd. Daarnaast is het doormaken van een acute Q-koorts-infectie tijdens de zwangerschap predisponerend voor het ontwikkelen van chronische Q-koorts.

Directe diagnostiek

Het aantonen van *C. burnetii*-DNA met behulp van een PCR in afwezigheid van acute Q-koorts is bewijzend voor chronische Q-koorts. PCR op bloed heeft bij chronische Q-koorts echter een matige sensitiviteit van 50-60%.

Indirecte diagnostiek

Bij chronische Q-koorts is de fase I-antistoftiter tegen IgG persisterend sterk verhoogd. Met name bij risicopatiënten dient men na een acute Q-koortsinfectie de antistoftiters na 6-9 maanden te controleren om een chronische Q-koortsinfectie tijdig te onderkennen. Chronische Q-koorts wordt geclassificeerd als bewezen, waarschijnlijk en mogelijk. Er is sprake van een bewezen chronische Q-koortsinfectie in geval van één van onderstaande situaties:

- Positieve PCR in weefsel en/of bloed in afwezigheid van een acute Q-koortsinfectie.
- IFA fase I-IgG titer ? 1:1.024 én bewijs voor endocarditis volgens de Duke-criteria.
- IFA fase I-IgG titer ? 1:1.024 én bewijs voor infectie van de vaatwand met PET-CT, CT of echo.

Van een waarschijnlijk chronische Q-koorts-infectie is sprake bij een IFA fase I-IgG titer ? 1:1.024 met:

- (Verslechtering van) hartklepafwijkingen die niet voldoen aan de Duke-criteria.
- Bekend aneurysma en/of vaat- en hartklepprothese zonder aanwijzingen voor infectie met TEE, PET-CT, CT of echo.
- Verdenking op hepatitis of osteomyelitis als manifestatie van chronische Q-koorts.
- Zwangerschap.
- Klinische symptomen van chronische infectie zoals koorts, gewichtsverlies, nachtzweeten of een persisterend verhoogd BSE en/of CRP.
- Bewezen granulomateuze ontsteking van weefsel middels pathologisch onderzoek.
- Ernstige immuunstoornis.

Bij een waarschijnlijk chronische Q-koortsinfectie moet de patiënt worden verwezen naar een referentiecentrum voor verdere analyse. Een mogelijk chronische Q-koorts-infectie wordt vermoed bij een IFA fase I-IgG titer ? 1:1.024 zonder (klinische) manifestaties.



Microbiologische diagnostiek bij dieren

Momenteel wordt de real-time PCR-methode gezien als meest gevoelige en snelle detectiemethode voor *C. burnetii*-DNA voor het opsporen van uitscheiders, bijvoorbeeld in melk. Het uitvoeren van een PCR op vaginale uitvloeiing heeft alleen zin direct na de partus; buiten deze periode kan een positieve PCR geen onderscheid maken tussen een infectie van het dier of omgevingscontaminatie. De beschikbare testen zijn echter niet geschikt om dieren te identificeren die mogelijk een vroeggeboorte als gevolg van een Q-koorts infectie gaan krijgen.

Wageningen Bioveterinary Research in Lelystad kan onderscheid maken tussen verschillende stammen van *C. burnetii*. Dit gebeurt in een onderzoekssetting en zal dus specifiek aangevraagd moeten worden.

Niet-microbiologische diagnostiek

Aangezien klachten en symptomen van acute Q-koorts niet specifiek zijn, is het onmogelijk om een diagnose te stellen zonder microbiologische laboratoriumtest. De diagnose chronische Q-koorts wordt gesteld op basis van het klinisch beeld, risicofactoren, laboratorium- en beeldvormend onderzoek. Bij het beeldvormend onderzoek zijn vooral echocardiografie en FDG-PET/CT scan van grote waarde.

Een screenings-echocardiogram maakt in Nederland geen deel uit van de standaard work-up na acute Q-koorts omdat tijdens de uitbraken in 2007 en 2008 veelal klinisch irrelevante klepafwijkingen werden opgespoord. Hierover bestaat in de internationale literatuur echter geen consensus (Edouard et al. 2014; de Lange et al. 2018).

Risicogroepen

Verhoogde kans op infectie

Risicogroepen zijn mensen die in de nabijheid van dieren of bedrijven met abortus wonen of verblijven. Tijdens de Q-koortsepidemie in Nederland hadden mensen die binnen een straal van 2 km van een besmet geitenbedrijf woonden een veel hoger risico op Q-koorts dan mensen die meer dan 5 km van dat bedrijf woonden (Schimmer et al. 2010).



Arbeidsgerelateerde risicogroepen

Mensen die beroepsmatig met vee in aanraking komen, zoals veehouders, dierenartsen, medewerkers vleesverwerkende industrie en laboratoriummedewerkers die werken met geïnfecteerde dieren of diermateriaal hebben een verhoogd risico op blootstelling. Ook veehandelaren en medewerkers in dierentuinen, kinderboerderijen en dierenwinkels behoren tot deze groep. Bij seroprevalentie studies in Nederland maar ook in veel andere landen worden bij een hoog percentage van de beroepsmatig blootgestelden antistoffen tegen *C. burnetii* aangetoond. Bij geitenhouders, schapenhouders en melkveehouders was dit respectievelijk 74%, 67% en 87% (Schimmer et al. 2012; de Lange et al. 2014; Schimmer et al. 2014). Beroepsmatig blootgestelden kunnen al jaren geleden geïnfecteerd zijn en eventuele klachten kunnen toen als griep zijn geïdentificeerd. Regelmatige boostering door continue blootstelling kan dan soms tot hoge antistoftiters leiden. Een andere potentiële risicogroep is gezondheidswerkers die met Q-koorts patiënten werken, zoals chirurgen, kraamverzorgers en verloskundigen. Veel medische instellingen hebben post-expositie protocollen ontwikkeld voor spat en druppel incidenten. Opvallend is dat ondanks een hoge seroprevalentie onder blootgestelde werknemers, er relatief weinig acute Q-koorts wordt gerapporteerd.

Hoewel momenteel het merendeel van de geiten en schapen is gevaccineerd, geldt dat niet voor bedrijven met minder dan 50 geiten/schapen en hobbyboerderijen. De kans op een besmetting in zulke bedrijven wordt niet groot geacht.

Verhoogde kans op ernstig beloop

Personen met een verminderde weerstand bijvoorbeeld als gevolg van transplantatie, kanker, chronische nierziekte of hiv-infectie hebben bij gelijke blootstelling vaker symptomen dan de algemene populatie (Raoult et al. 1993; Raoult et al. 2005).

Over het algemeen hebben mannen een grotere kans om ziek te worden door *C. burnetii*. Dat kan komen door een hoger risico op blootstelling maar ook zijn er aanwijzingen dat hormonale factoren een rol spelen (Leone et al. 2004; Eldin et al. 2017).



Verhoogd risico bij zwangerschap

De internationale literatuur op dit punt is inconsistent. In studies uit Frankrijk wordt een ongunstige zwangerschapsuitkomst (vroeggeboorte, miskraam of intra-uteriene vruchtdood) beschreven bij meer dan 80% van de vrouwen die tijdens de zwangerschap acute Q-koorts doormaken, vooral als de infectie wordt opgelopen tijdens het eerste trimester (Carcopino et al. 2007). Dit heeft geleid tot aanbevelingen om in uitbraaksituaties alle zwangeren serologisch te screenen en indien antistoffen aangetoond worden, langdurig te behandelen met antibiotica. Dit advies is na de eerste uitbraak in Nederland, in 2007, opgevolgd (Meekelenkamp et al. 2009). Daarna is veel onderzoek gedaan naar Q-koorts en zwangerschap. De aanwezigheid van antistoffen tegen *C. burnetii* was in Nederland niet gerelateerd aan vroeggeboorte, laag geboortegewicht of andere ongunstige zwangerschapsuitkomst (van der Hoek et al. 2011). Een gerandomiseerde gecontroleerde studie naar effectiviteit van screenen op *C. burnetii* tijdens de zwangerschap leidde niet tot een relevante complicatiereductie bij seropositieve zwangeren (Munster et al. 2013). Ook een ecologisch onderzoek naar regionale verschillen in zwangerschapsuitkomst in relatie tot Q-koorts gaf geen ondersteuning voor routinematig screenen van zwangeren woonachtig in hoog risicogebieden voor Q-koorts (de Lange et al. 2015). Onderzoek in Denemarken leidde tot soortgelijke bevindingen (Nielsen et al. 2013). Het blijft belangrijk bij de individuele zwangere met mogelijke blootstelling alert te zijn op Q-koorts, serologisch onderzoek te verrichten en indien er aanwijzingen zijn voor een recente infectie, behandeling in te stellen.

Epidemiologie

Verspreiding in de wereld

Q-koorts komt wereldwijd voor, behalve in Nieuw-Zeeland. De incidentie van Q-koorts varieert van regio tot regio. Er zijn meer dan 70 Q-koortsuitbraken in de literatuur beschreven in de periode 1981 tot 2016, vooral in Duitsland, Frankrijk, Engeland, Australië, Canada en de Verenigde Staten, maar ook in het Midden-Oosten, China, Afrika en Zuid-Amerika.

Bij bevolkingsonderzoeken naar antistoffen tegen *C. burnetii* worden wereldwijd zeer wisselende percentages gevonden, die moeilijk vergelijkbaar zijn in verband met grote verschillen in de populaties die zijn onderzocht en verschillen in de gebruikte serologische methoden en afkapwaarden. Ook is een hoge seroprevalentie van antistoffen tegen *C. burnetii* niet noodzakelijkerwijs gerelateerd aan een hoge incidentie van symptomatische infecties (Q-koorts).

Bijvoorbeeld in de Verenigde Staten werd bij een nationale survey een seroprevalentie van 3.1% gevonden wat betekent dat miljoenen mensen zijn blootgesteld aan *C. burnetii* (Anderson et al. 2009). Er zijn echter minder dan honderd meldingen van acute Q-koorts per jaar in de Verenigde Staten. Hoewel onderrapportage een belangrijke rol speelt, is ook gesuggereerd dat het in de Verenigde Staten om een type gaat dat bij koeien voorkomt, terwijl humane uitbraken meestal gerelateerd zijn aan schapen en geiten.

Voorkomen in Nederland

Q-koorts bij de mens werd een meldingsplichtige ziekte in 1975 en sindsdien varieerde het aantal meldingen tussen 1 en 32 per jaar met een gemiddelde van 17 patiënten per jaar. Bij een seroprevalentie onderzoek in 2006/2007 werd geschat dat 2,4% van de algemene Nederlandse bevolking antistoffen had tegen *C. burnetii* (Schimmer et al. 2011). Dat was laag in vergelijking met de seroprevalentie in sommige andere landen. Q-koorts werd tussen 2007 en 2010 in Nederland een belangrijk volksgezondheidsprobleem met een voor de wereld ongekende omvang (Roest et al. 2011; van der Hoek et al. 2012). Na de eerste uitbraak in 2007 met de focus rond het dorp Herpen in Noord-Brabant met in totaal 168 gevallen, werden in 2008 in Nederland 1000 patiënten gemeld en in 2009 zelfs 2354 (http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Q/Q_koorts). Deze enorme toename en de duidelijke epidemiologische relatie met melkgeitenbedrijven tijdens de lammerperiode heeft geleid tot steeds verder gaande veterinaire maatregelen om het risico op transmissie van de bacterie *C. burnetii* van geiten naar mensen te voorkomen. In het begin van de epidemie was het veterinaire vaccin in Nederland niet geregistreerd en in onvoldoende mate beschikbaar. Mede daarom is in december 2009 gestart met het op grote schaal ruimen van drachtige melkgeiten en melkschapen op met *C. burnetii* besmette bedrijven. Inmiddels worden sinds 2010 alle melkgeiten en melkschapen op bedrijven met meer dan 50 dieren jaarlijks gevaccineerd. Ook schapen en geiten op locaties met een publieke functie en bij deelname aan keuringen of shows worden gevaccineerd. Door deze ingrijpende maatregelen is het probleem nu onder controle. In 2010 was het aantal Q-koortsmeldingen bij mensen nog 504 en dit aantal daalde verder naar 81 in 2011, 66 in 2012 en valt sinds 2013 weer in de spreidingsbreedte van vóór de epidemie met 19 meldingen in 2013, 28 in 2014, 22 in 2015 en 12 in 2016. Naar verwachting zal Q-koorts niet volledig uit Nederland verdwijnen, onder andere wegens de langdurige overleving van de bacterie in het milieu en het vóórkomen van de bacterie bij andere diersoorten dan schapen en geiten.

Er bestaat in Nederland geen systematische surveillance naar sterfgevallen ten gevolge van Q-koorts. Bovendien hebben vooral patiënten met chronische Q-koorts risico om te overlijden. Chronische Q-koorts is niet meldingsplichtig en de rapportage van overleden patiënten met chronische Q-koorts aan het RIVM gebeurt op vrijwillige basis door GGD'en. Informatie over patiënten met chronische Q-koorts is wel beschikbaar uit de nationale database chronische Q-koorts die wordt onderhouden door het UMC Utrecht. Deze database bevatte medio 2016 gegevens van 439 patiënten, volgens de criteria van de Nederlandse consensus chronische Q-koorts (Wegdam-Blans et al. 2011) onderverdeeld in 249 patiënten met bewezen chronische Q-koorts, 74 met waarschijnlijk chronische Q-koorts en 116 met mogelijk chronische Q-koorts. Hiervan zijn 63 patiënten met bewezen en 3 met waarschijnlijk chronische Q-koorts aan de gevolgen van Q-koorts overleden.

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van Q-koorts in Nederland: [Atlasinfectieziekten Q-koorts](#).



Meldingen van beroepsgerelateerde infecties

In de periode 2011-2015 werden acht arbeidsgerelateerde ziektegevallen bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten gemeld.

Preventie

Immunisatie

Actieve immunisatie

In Nederland is geen humaan commercieel vaccin beschikbaar. In Australië is dit vaccin wel beschikbaar. De logistiek rond humane vaccinatie is lastig omdat van te voren door middel van bloedonderzoek en een huidtest moet worden nagegaan of de persoon al eerder in aanraking is geweest met de bacterie. Is dat het geval dan kan vaccinatie ernstige bijwerkingen geven. In 2011 heeft de overheid besloten een vaccin tegen Q-koorts aan te bieden aan mensen met specifieke hart- en vaatziekten die nog niet eerder met de Q-koortsbacterie in aanraking waren gekomen. Dit aanbod voor vaccinatie was eenmalig en gericht op het beperken van nieuwe infecties (en daarmee ziektelast) bij risicogroepen voor chronische hartklep- en vaatproblematiek. In 2011 zijn 1368 personen gevaccineerd (Isken et al. 2013). Dit betekent dat er nu geen personen meer worden gevaccineerd in Nederland.



Immunisatie bij dieren

In Nederland wordt een vaccin toegediend aan de hierboven genoemde groepen schapen en geiten. Het gebruikte vaccin (Coxevac®, CEVA Santé Animale) is een geïnactiveerd vaccin geregistreerd voor toepassing bij geiten en runderen; voor toepassing bij schapen is vrijstelling verleend. Alle publieksbedrijven, professionele melkschapen- en melkgeitenbedrijven (bedrijven met meer dan 50 dieren) en opfokbedrijven met meer dan 50 dieren die bestemd zijn voor de melkproductie, zijn verplicht om jaarlijks hun schapen en geiten voor 1 augustus te vaccineren. De vaccinatieplicht geldt ook voor dieren die naar keuringen of shows gaan. Tijdige vaccinatie van jonge dieren vóór ze voor de eerste keer drachtig zijn geweest, kan abortus voorkómen. Bij geïnfecteerde dieren vermindert vaccinatie het aantal bacteriën dat wordt uitgescheiden. Bij een klein deel van de laatste groep dieren vindt later in het leven zo nu en dan intermitterend uitscheiding van *C. burnetii* in de melk plaats die meestal van korte duur is. (Hogerwerf et al. 2011).



Vaccinatie voor werknemers

De Gezondheidsraad heeft geadviseerd dat gezien de huidige lage incidentie van acute Q-koorts, vaccinatie van werknemers niet nodig is.

Algemene preventieve maatregelen

De meest efficiënte preventie van Q-koorts is bestrijding van de ziekte bij de bron. Zie [Preventieve maatregelen bij dieren](#).



Preventieve maatregelen op het werk

Hoewel de kans op een werkgerelateerde blootstelling sinds het vaccineren van schapen en geiten sterk is gereduceerd, is de kans niet nul. Werknemers moeten op de hoogte zijn van de risico's en de maatregelen die getroffen moeten worden. Bij de te nemen maatregelen moet de

arbeidshygiëenstrategie worden gehanteerd. Dit houdt in dat in eerste instantie naar bronmaatregelen wordt gekeken zoals bronisolatie. Indien blootstelling niet is uit te sluiten, is goede hygiëne essentieel en moet geschikte werkkleding worden gebruikt. Voor adembescherming geldt minstens FFP2 en bij stofvormende werkzaamheden FFP3.

Medewerkers van laboratoria die gericht met materialen werken die mogelijk *C. burnetii* bevatten, dienen beschermende maatregelen te nemen. *Coxiella burnetii* behoort tot de biologische agentia met risicoclassificatie 3. Dat betekent dat bewuste vermenigvuldiging (kweek) dient plaats te vinden onder BSL-3 condities.



Preventieve maatregelen bij dieren

Vaccinatie is verplicht voor melkgeiten en melkschapen op bedrijven met meer dan vijftig dieren. Deze vaccinatieverplichting geldt ook voor schapen en geiten op locaties met een publieksfunctie, evenementen, tentoonstellingen en keuringen. Op alle melkgeiten- en melkschapenbedrijven met meer dan 50 dieren wordt elke maand een monster uit de melktank onderzocht op aanwezigheid van *C. burnetii* DNA. Ook is er een meldplicht van symptomen die kunnen wijzen op een *C. burnetii*-infectie. Als een bedrijf besmet verklaard wordt, stelt de NVWA de burgemeester van de gemeente waar het bedrijf zich bevindt middels een brief hiervan in kennis. De betreffende GGD ontvangt hiervan een afschrift. De besmetverklaring wordt aangegeven op een bord bij het bedrijf. Maatregelen bij een (verdacht) besmet bedrijf omvatten verder een bezoekersverbod, strengere maatregelen voor verwerking van mest dan gebruikelijk, fokverbod en vervoersbeperkingen. Er bestaat een hygiëneprotocol voor melkgeiten- en schapenhouderijen waarvan een deel vrijwillig is, een deel verplicht is voor alle bedrijven en een ander deel alleen verplicht is voor verdachte of besmette bedrijven. De maatregelen zijn tijdens en na de epidemie diverse keren aangepast. De huidige maatregelen met betrekking tot preventie en bestrijding van de ziekte bij dieren zijn te vinden in de [Factsheet maatregelen Q-koorts](#).

Desinfectie

Conform de richtlijn [Standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

Veel standaard desinfectantia zijn niet effectief in het doden van *C. burnetii*. De grootcellige variant van *C. burnetii* is gevoelig voor alcohol 70%, chloor (1000 ppm) en waterstofperoxide in de concentratie van 5% (Scott and Williams 1990, Oyston and Davies 2011). Desinfectie van de kleincellige (=sporeachtige) variant is moeilijker, maar wordt ook uitgevoerd met waterstofperoxide (5%) of chloor in de concentratie van 5000 ppm. Voor desinfectie van dierverblijven zijn ook middelen op basis van pentakalium bis(peroxymonosulfaat)bis(sulfaat) in de concentratie van 45,3% effectief (zie [toelatingendatabank CTGB](#) voor toegelaten middelen).



Reinigen en desinfecteren van dierverblijven

In de 'Draiboeken uitvoering dierziektebestrijding' van een aantal met name genoemde aandoeningen hanteert de NVWA (www.nvwa.nl) strenge eisen voor reiniging en desinfectie van de gebouwen waar dierziektegevoelige dieren zijn gehuisvest, de uitrusting van deze gebouwen inclusief voertuigen of vervoermiddelen en het terrein tot aan de openbare weg. Deze worden direct na afvoer van de dieren onder toezicht ontsmet. Vanaf veertien dagen daarna wordt de

locatie schoongemaakt. Vervolgens vindt een tweede en soms een derde desinfectie plaats. De middelen die hiervoor kunnen worden gebruikt, worden aangewezen in Richtlijn 98/8/EG (Biociderichtlijn) en zijn te vinden in de [toelatingendatabank van het CTGB](#). De keuze voor het te gebruiken middel wordt ten tijde van de ruiming gemaakt door de chief veterinary officer (CVO) van het ministerie van LNV.

Het desinfecteren van dierverschillen na een infectie met *C. burnetii* is complex omdat het doden van de bacterie met gebruikelijke desinfectantia niet goed lukt. Daarnaast zijn bij de ruiming van drachtige melkgeiten en melkschapen op met *C. burnetii* besmette bedrijven in 2009 en 2010 niet alle dieren afgevoerd en was het dus niet mogelijk om een reiniging en desinfectie uit te voeren. Op besmette bedrijven zijn daarom ook persoonlijke beschermingsmaatregelen van toepassing die het risico op infectie van mensen beperken. Deze zijn met name cruciaal bij contact met geboorteproducten van geïnfecteerde dieren omdat dan een zeer hoog risico op infectie bestaat. Kern van het beleid voor de beheersing van een *C. burnetii* infectie is vaccinatie.



Desinfectie rondom partus

Ook de zwangerschapsproducten zoals placenta en vruchtwater van vrouwen met Q-koorts zijn zeer infectieus (Munster et al. 2012). Om mens-mens besmetting te voorkomen zijn hygiënemaatregelen, waaronder het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen, rondom de partus noodzakelijk. Reinigen en desinfecteren van de kamer na de partus vindt plaats volgens het strikte isolatieprotocol.

Maatregelen

Meldingsplicht

Acute Q-koorts is een meldingsplichtige ziekte groep C.

Laboratorium en arts melden binnen één werkdag aan de GGD. De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid binnen drie dagen aan het RIVM en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten. De interpretatie van de test geschiedt door het laboratorium dat de test heeft verricht.

Meldingscriterium:

Elke persoon met ten minste één van de volgende drie symptomen / diagnoses:

1. koorts
2. pneumonie
3. hepatitis

én ten minste één van de volgende drie laboratoriumcriteria:

1. aantonen van een seroconversie of viervoudige of grotere stijging van de IgG-antistoftiter tegen *C. burnetii* in een serumpaars (sera afgenomen in de acute fase en de herstelfase met een tussenpoos van twee of meer weken) door middel van de indirecte immunofluorescentie (IFA), ELISA, of complementbindingsreactie (CBR);

2. aanwezigheid van IgM-antistoffen tegen fase II van *C. burnetii*;
3. aantonen van *C. burnetii* (door middel van PCR of kweek) in bloed (compartimenten) waaronder serum of in respiratoir materiaal (NB is niet meldingsplichtig bij aanwijzingen voor chronische Q-koorts).

Een bevestigde acute Q-koorts casus is een persoon die aan de klinische criteria voldoet, én aan laboratoriumcriterium 1, óf aan laboratoriumcriterium 3. Een waarschijnlijke casus is een persoon die aan de klinische criteria voldoet én aan laboratoriumcriterium 2. Ook waarschijnlijke acute Q-koorts is meldingsplichtig. Indien een waarschijnlijke casus later alsnog bevestigd wordt, wordt de GGD verzocht de classificatie aan te passen.

Chronische Q-koorts en QVS zijn niet meldingsplichtig.



Meldingsplicht veterinaire

Zowel dierhouders als dierenartsen hebben een meldingsplicht voor verschijnselen van Q-koorts, dat wil zeggen een hoger dan gebruikelijk aantal abortussen op een schapen- of geitenbedrijf.



Meldingsplicht in relatie tot arbeid

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het NCvB <http://www.beroepsziekten.nl/>. Als hulpmiddel bij het melden van een beroepsziekte is er voor bedrijfsartsen een NCvB registratierichtlijn Q-koorts beschikbaar. Om de beroepsziekte, chronische Q-koorts, te kunnen vaststellen moet de bedrijfsarts dan ook de historische blootstelling in kaart brengen aan de hand van een gedetailleerde arbeidsanamnese en het beloop van de klachten.

Inschakelen van andere instanties

Melden bij het Landelijk meldpunt dierziekten van de [Nederlandse Voedsel en Waren Autoriteit](#).

Aerogene verspreiding kan ook grensoverschrijdend zijn. Bij een uitbraak altijd rekening houden met noodzaak om buurregio's of lokale/regionale buitenlandse autoriteiten te waarschuwen.



Protocollen en draiboeken veterinaire

- Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit: <https://www.nvwa.nl/onderwerpen/dierziekten/q-koorts>
- Gezondheidsdienst voor Dieren (GD): <http://www.gddiergezondheid.nl/diergezondheid/dierziekten/aanpak-van-q-fever>

Bronopsporing

Bij alle acute *C. burnetii*-infecties die voldoen aan de meldingscriteria wordt brononderzoek gedaan. Afhankelijk van het aantal gemelde patiënten kan bronopsporing zinvol zijn. Een gezamenlijke actie tot bronopsporing door de NVWA en GGD verdient dan aanbeveling. Bij clusters kan het centrum Infectieziekten Epidemiologie & Surveillance (EPI) van het RIVM worden ingeschakeld voor epidemiologische analyse van gemelde patiënten op basis van geografische gegevens gerelateerd aan de afstand tot mogelijke bronnen (veebedrijven). Als door clusteranalyse een mogelijke bron wordt gevonden, kunnen in overleg met de NVWA eventuele aanvullende maatregelen worden overwogen.

Contactonderzoek

Contactonderzoek is in het algemeen niet nodig. Q-koorts wordt alleen in bijzondere, zeldzame omstandigheden van mens op mens overgedragen. Directe contacten die als casuïstiek in de literatuur zijn beschreven:

- Seksuele overdracht van man naar vrouw (Milazzo et al. 2001; Kruszewska et al. 1996).
- Tijdens bevalling van een vrouw met een acute symptomatische infectie zonder extra hygiënische maatregelen (zie Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten).
- Bij ontvangst van bloedtransfusie en beenmergtransplantatie van een geïnfecteerde persoon (Anonymus 1977; Kanfer et al. 1988).

Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Isolatie van een opgenomen patiënt is niet nodig. Alleen rond bevallingen zijn extra hygiënemaatregelen noodzakelijk. Zie [Maatregelen ten aanzien van zwangeren](#).



Maatregelen ten aanzien van zwangeren

Kraamvrouwen met een bewezen acute Q-koortsinfectie worden tijdens de bevalling opgenomen in druppelisolatie en alle algemene voorzorgsmaatregelen moeten goed worden uitgevoerd. Dit houdt in dat tijdens de bevalling wanneer spetten wordt verwacht er altijd handschoenen en een schort worden gedragen en een FFP2-masker. Na de bevalling wordt de kamer gereinigd en gedesinfecteerd met Terralin 0,5%. Ventileer de verloskamer of afdelingskamer tot drie uur na de partus zonder deze te gebruiken (ventilatiefrequentie van verloskamer en afdelingskamer is normaal 6x/uur).

Ventileer de operatiekamer tot één uur na de partus/sectio zonder deze te gebruiken. Ventilatiefrequentie van de operatiekamer is 20x/uur. De placenta wordt afgevoerd via de gebruikelijke weg, als specifiek ziekenhuisafval. Overleg zo nodig met arts-microbioloog en gynaecoloog/kinderarts bij opname op de kinderafdeling over het geven van borstvoeding. Borstvoeding levert in theorie besmettingsrisico voor het kind. Het risico lijkt kleiner bij afdoende behandeling van de moeder tijdens de zwangerschap. PCR-onderzoek van moedermelk kan een rol spelen bij de besluitvorming.



Melden als beroepsziekte

Door het massaal vaccineren van schapen en geiten sinds 2009/2010 is het aantal acute Q-koortsinfecties weer gedaald tot het niveau van voor de epidemie. In mei 2016 was het laatste melkgeitenbedrijf in Nederland dat nog positief was bij de tankmelkcontrole PCR negatief. De kans op een recente werkgerelateerde blootstelling is dan ook klein.

Wering van werk, school, kinderdagverblijf of consultatiebureau

Wering is niet nodig omdat Q-koorts alléén in zeer uitzonderlijke gevallen (zie Maatregelen ten aanzien van patiënten en contacten) die in deze settings niet van toepassing zijn, van mens op mens overdraagbaar is.



Wering van werk

Uit bedrijfsgezondheidskundig oogpunt dienen zwangere werknemers (in het bijzonder zwangere dierenartsen) en werknemers behorende tot de medische risicogroepen, tijdens het geboorteseizoen (bijvoorbeeld lammertijd) niet in de directe omgeving van vee te verblijven.

Profylaxe & Behandeling

Profylaxe

Het voordeel van antibiotische profylaxe na blootstelling is discutabel en daarom niet aanbevolen (Anderson et al. 2013).

In Nederland wordt individuele vaccinatie niet aangeboden en is evenmin op wens verkrijgbaar. Wel zijn begin 2011 ruim 1.300 personen met specifieke hart- en vaataandoeningen éénmalig gevaccineerd met het in Australië geregistreerde Q-VAX vaccin.

Behandeling

Acute infecties

Acute Q-koorts verloopt meestal mild met een spontaan herstel na 1 tot 2 weken. Therapie kan de ziekteduur bekorten en mogelijk de kans op complicaties verminderen. Het eerste keus antibioticum bij acute Q-koorts is doxycycline (1 d.d. 200 mg) gedurende 14 tot 21 dagen (14 dagen bij immunocompetente patiënten, 21 dagen bij immuungecompromitteerde patiënten). Als tweede keus zijn chinolonen een goed alternatief, bijvoorbeeld moxifloxacin (1x400 mg/dag), ciprofloxacin (2x750 mg/dag) of levofloxacin (1x750 mg/dag; alle per os gedurende 14 tot 21 dagen). Bij het ontbreken van studies die duidelijke superioriteit van andere middelen boven doxycycline aantonen, blijft dit middel eerste keuze. Zwangeren en kinderen met acute Q-koorts kan men behandelen met trimethoprim-sulfamethoxazol. De behandeling van zwangeren kan mogelijk een abortus of vroeggeboorte voorkomen, maar belangrijker is dat mogelijk een chronische infectie bij de moeder wordt voorkomen. Gedurende en na de zwangerschap moet daarom ook serologische controle plaatsvinden om de wenselijkheid van een langere behandeling gedurende de zwangerschap en een behandeling voor een chronische infectie na de zwangerschap in te kunnen schatten. Om chronische infectie vroegtijdig op te sporen en te behandelen moeten alle acute Q-koortspatiënten serologisch worden vervolgd. Bij patiënten zonder specifieke risicofactoren is een éénmalig serologisch onderzoek een jaar na de acute fase voldoende (Wielders et al. 2015). Patiënten met een hartklep- of vaataandoening of andere risicofactor, dienen frequenter een serologisch onderzoek te ondergaan. Indien sprake is van een serologisch profiel dat past bij mogelijk chronische Q-koorts (IgG I titer $\geq 1:1024$ in IFA), dan zal eerst verder specialistisch medisch onderzoek moeten plaatsvinden voordat besloten wordt over eventuele behandeling.

Chronische infecties

Een standaard voor de behandeling van patiënten met chronische Q-koorts ontbreekt. Het algemene beleid is dat een combinatie van twee middelen wordt aanbevolen, waaronder ten minste doxycycline. De geadviseerde minimumduur van de behandeling varieert, afhankelijk van de focus, van 18 maanden tot 4 jaar. Doxycycline (1 d.d. 200 mg) plus hydroxychloroquine (3 d.d. 200 mg) is voornamelijk de eerste keuze. Na een viervoudige titerdaling van de fase I-IgG-titer kan overwogen worden de antibiotica te stoppen.

Alternatieve behandeling is een combinatie van doxycycline (1 d.d. 200 mg) en een chinolon-antibioticum of rifampicine (2 d.d. 300 mg) of trimethoprim-sulfamethoxazol (2 d.d. 160 mg/800 mg) gedurende ten minste twee jaar. Naast antibiotische behandeling kan chirurgie (hartklepoperatie, vaatreconstructie) noodzakelijk zijn.

Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS)

Zie de multidisciplinaire [LCI-richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom](#).



Behandeling bij dieren

Behandeling van geïnfecteerde dieren met antibiotica stopt de uitscheiding van bacteriën niet en kan evenmin abortus voorkomen (EFSA Panel on Animal Health and Welfare 2010). Dieren worden daarom niet behandeld met antibiotica maar gevaccineerd om uitscheiding te voorkomen.

Historie

Q-koorts is een zoönose die voor het eerst in 1935 is waargenomen bij werknemers in een slachthuis in Australië. De 'Q' in Q-koorts verwijst naar het woord 'Query', dat vraag of vraagteken betekent. Deze naam is gegeven omdat de verwekker van de ziekte ten tijde van de eerste beschrijving onbekend was. De oorzakelijke bacterie werd al een jaar later geïsoleerd door Cox in de Verenigde Staten en Burnet in Australië. De bacterie kreeg daarom de naam *Coxiella burnetii*, maar de naam Q-koorts, om het klinisch ziektebeeld aan te duiden, is tot op heden blijven bestaan. In de 20^e eeuw is Q-koorts in veel landen beschreven als beroepsziekte en in kleine gelokaliseerde uitbraken onder de algemene bevolking. De Q-koortsepidemie in Nederland van 2007 tot 2010 was veruit de grootste die ooit beschreven is.

Literatuur

- Anderson AD, Kruszon-Moran D, Loftis AD, McQuillan G, Nicholson WL, Priestley RA, Candee AJ, Patterson NE, Massung RF (2009). Seroprevalence of Q fever in the United States, 2003–2004. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 81: 691–694.
- Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, Limonard G, Marrie TJ, Massung RF, McQuiston JH, Nicholson WL, Paddock CD, Sexton DJ (2013). Diagnosis and management of Q fever - United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*, 62(RR-03):1-30.
- Angelakis E, Raoult D (2010). Q fever. *Veterinary Microbiology*, 140: 297-309.
- Anonymous (1977). Q fever transmitted by blood transfusion – United States. *Canadian Disease Weekly Report*, 3: 210.
- Banazis M 2009. Development of tools for surveillance of *Coxiella burnetii* in domestic ruminants and Australian marsupials and their waste. Thesis Murdoch University.
- Brandwagt DAH, Herremans T, Schneeberger PM, Hackert VH, Hoebe CJPA, Paget J, van der Hoek W (2016). Waning population immunity prior to a large Q fever epidemic in the south of the Netherlands. *Epidemiology and Infection*, doi: 10.1017/S0950268816000741.
- Brooke RJ, Kretzschmar ME, Mutters NT, Teunis PF (2013). Human dose response relation for airborne exposure to *Coxiella burnetii*. *BMC Infectious Diseases*, 13: 488.
- Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A (2007). Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 45: 548-555.
- Cerf O, Condron R (2006). *Coxiella burnetii* and milk pasteurization: an early application of the precautionary principle? *Epidemiology and Infection*, 134: 946-951.
- De Lange MM, Schimmer B, Vellema P, Hautvast JL, Schneeberger PM, Van Duijnhoven YT (2014). *Coxiella burnetii* seroprevalence and risk factors in sheep farmers and farm residents in The Netherlands. *Epidemiology and Infection*, 142: 1231-1244.
- De Lange MMA, Hukkelhoven CWPM, Munster JM, Schneeberger PM, van der Hoek W (2015). Nationwide registry-based ecological analysis of Q fever incidence and pregnancy

outcome during an outbreak in the Netherlands. *BMJ Open*, 5: e006821.

- de Lange MMA, Gijzen LEV, Wielders CCH, van der Hoek W, Scheepmaker A, Schneeberger PM (2018). Should acute Q-fever patients be screened for valvulopathy to prevent endocarditis? *Clinical Infectious Diseases*, doi: 10.1093/cid/ciy128.
- Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, Schimmer B, Rietveld A, Wijkmans CJ, Vellema P, Schneeberger PM (2012). The 2007-2010 Q fever epidemic in the Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 64: 3-12.
- ECDC (2010). Risk assessment on Q fever. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. doi: 10.2900/28860.
- Edouard S, Million M, Royer G, Giorgi R, Grisoli D, Raoult D (2014). Reduction in incidence of Q fever endocarditis: 27 years of experience of a national reference center. *Journal of Infection*, 68: 141-148.
- EFSA Panel on Animal Health and Welfare (2010). Scientific opinion on Q fever. *EFSA Journal*, 8:1595.
- Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, Mege JL, Maurin M, Raoult D (2017). From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clinical Microbiology Reviews*, 30:115-190.
- Francis JR, Robson J, Wong D, Walsh M, Astori I, Gill D, Nourse C (2016). Chronic recurrent multifocal Q fever osteomyelitis in children: An emerging clinical challenge. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 10 juni 2016.
- Gale P, Kelly L, Mearns R, Duggan J, Snary EL (2015). Q fever through consumption of unpasteurised milk and milk products - a risk profile and exposure assessment. *Journal of Applied Microbiology*, 118: 1083-1095.
- Hackert VH, Dukers-Muijters NH, van Loo IH, Wegdam-Blans M, Somers C, Hoebe CJ (2015). *Coxiella burnetii* infection is lower in children than in adults after community exposure: Overlooked cause of infrequent Q fever reporting in the young. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 34: 1283-1288.
- Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, Reeves WC, Lloyd A; Dubbo Infection Outcomes Study Group (2006). Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *British Medical Journal*, 333: 575.
- Hogerwerf L, van den Brom R, Roest HI, Bouma A, Vellema P, Pieterse M, Dercksen D, Nielen M (2011). Reduction of *Coxiella burnetii* prevalence by vaccination of goats and sheep, The Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*, 17: 379-386.
- Isken LD, Kraaij-Dirkzwager M, Vermeer-de Bondt PE, Rümke HC, Wijkmans C, Opstelten W, Timen A (2013). Implementation of a Q fever vaccination program for high-risk patients in the Netherlands. *Vaccine*, 31: 2617-2622.
- Kampschreur LM, Wegdam-Blans MCA, Thijsen SFT, Groot CAR, Schneeberger PM, Hollander AAMJ, Schijen JHEM, Arents NLA, Oosterheert JJ, Wever PC (2010). Acute Q fever related in-hospital mortality in the Netherlands. *The Netherlands Journal of Medicine*, 68: 408-413.
- Kampschreur LM, Delsing CE, Groenwold RH, Wegdam-Blans MC, Bleeker-Rovers CP, de Jager-Leclercq MG, Hoepelman AI, van Kasteren ME, Buijs J, Renders NH, 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*, 52: 1637-1643.
- Kanfer E, Farrag N, Price C, MacDonald D, Coleman J, Barrett AJ (1988). Q fever following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 3: 165-166.
- 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: 998-1005.
- Kruszezwska D, Lembowicz K, Tylewska-Wierzbanowska S (1996). Possible sexual transmission of Q fever among humans. *Clinical Infectious Diseases*, 22: 1087-1088.
 - Leone M, Honstetter A, Lepidi H, Capo C, Bayard F, Raoult D, Mege JL (2004). Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17beta-estradiol. *Journal of Infectious Diseases*, 189: 339-345.
 - Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA (2003). Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infectious Diseases*, 3: 709-721.
 - Mann JS, Douglas JG, Inglis JM, Leitch AG (1986). Q fever: person to person transmission within a family. *Thorax*, 41: 974-975.
 - Maurin M, Raoult D (1999). Q fever. *Clinical Microbiology Reviews*, 12: 518-553.
 - Meekelenkamp JCE, Notermans DW, Rietveld A, Marcelis JH, Schimmer B, Reimerink JHJ, Vollebergh JHA, Wijkmans CJ, Leenders ACAP (2009). [Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in pregnant women in the province of Noord-Brabant in 2007]. *Infectieziekten Bulletin*, 20: 57-61.
 - Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, Winslow W, Marmion BP (2001). Sexually transmitted Q fever. *Clinical Infectious Diseases*, 33: 399-402.
 - Morroy G, Peters JB, van Nieuwenhof M, Bor HHJ, Hautvast JLA, van der Hoek W, Wijkmans CJ, Vercoulen JH (2011). The health status of Q-fever patients after long-term follow-up. *BMC Infectious Diseases*, 11: 97. doi: 10.1186/1471-2334-11-97.
 - Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, Langendam M, Timen A, Bleeker-Rovers CP (2016). Fatigue following acute Q-fever: A systematic literature review. *PLoS One*, 11(5):e0155884.
 - Munster JM, Leenders AC, Hamilton CJ, Hak E, Aarnoudse JG, Timmer A (2012). Placental histopathology after *Coxiella burnetii* infection during pregnancy. *Placenta*, 33:128-131.
 - Munster JM, Leenders AC, Hamilton CJ, Meekelenkamp JC, Schneeberger PM, van der Hoek W, Rietveld A, De Vries E, Stolk RP, Aarnoudse JG, Hak E (2013). Routine screening for *Coxiella burnetii* infection during pregnancy: a clustered randomised controlled trial during an outbreak, the Netherlands, 2010. *Eurosurveillance*, 18 (24): pii=20504.
 - Nielsen SY, Andersen AM, Mølbak K, Hjøllund NH, Kantsø B, Krogfelt KA, Henriksen TB (2013). No excess risk of adverse pregnancy outcomes among women with serological markers of previous infection with *Coxiella burnetii*: evidence from the Danish National Birth Cohort. *BMC Infectious Diseases*, 13:87.
 - Opsteegh M, Hogerwerf L, Nooijen S, Dam-Deisz C, de Heer L, Reusken C, Bouma A, Roest HJ, Nielen M, van der Giessen J (2012). Experimental inoculation of male rats with *Coxiella burnetii*: successful infection but no transmission to cage mates. *Applied and Environmental Microbiology*, 78: 5661-5665.
 - Oyston PCF, Davies C (2011). Q fever: the neglected biothreat agent. *Journal of Medical Microbiology*, 60: 9-21.
 - Parker NR, Barralet JH, Bell AM (2006). Q fever. *Lancet*, 367: 679-688.
 - Raoult D, Levy PY, Dupont HT, Chicheportiche C, Tamalet C, Gastaut JA, Salducci J (1993). Q fever and HIV infection. *AIDS*, 7: 81-86.
 - Raoult D, Stein A (1994). Q fever during pregnancy – a risk for women, fetuses, and obstetricians. *The New England Journal of Medicine*, 330: 371.
 - Raoult D, Marrie T, Mege J (2005). Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infectious Diseases*, 5: 219-226.
 - Reusken C, van der Plaats R, Opsteegh M, de Bruin A, Swart A (2011). *Coxiella burnetii* (Q fever) in *Rattus norvegicus* and *Rattus rattus* at livestock farms and urban locations in the Netherlands; could *Rattus* spp. represent reservoirs for (re)introduction? *Preventive Veterinary Medicine*, 101: 124-130.

- Roest HIJ, Tilburg JJHC, van der Hoek W, Vellema P, van Zijderveld FG, Klaassen CHW, Raoult D (2011). The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. *Epidemiology and Infection*, 139: 1-12.
- Roest HJ, van Gelderen B, Dinkla A, Frangoulidis D, van Zijderveld F, Rebel J, van Keulen L (2012). Q fever in pregnant goats: pathogenesis and excretion of *Coxiella burnetii*. *PLoS One*, 7(11):e48949.
- Schimmer B, ter Schegget R, Wegdam M, Züchner L, de Bruin A, Schneeberger PM, Veenstra T, Vellema P, van der Hoek W (2010). The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC Infectious Diseases*, 10: 69.
- Schimmer B, Lenferink A, Schneeberger P, Aangenend H, Vellema P, Hautvast J, van Duynhoven Y (2012). Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii* (Q fever) seropositivity in dairy goat farmers' households in The Netherlands, 2009-2010. *PLoS One*, 7(7):e42364.
- Schimmer B, Notermans DW, Harms MG, Reimerink JHJ, Bakker J, Schneeberger P, Mollema L, Teunis P, van Pelt W, van Duynhoven Y (2011). Low seroprevalence of Q fever in The Netherlands prior to a series of large outbreaks. *Epidemiology and Infection*, 140: 27-35.
- Schimmer B, Schotten N, van Engelen E, Hautvast JL, Schneeberger PM, van Duynhoven Y (2014). *Coxiella burnetii* seroprevalence and risk for humans on dairy cattle farms, the Netherlands, 2010-2011. *Emerging Infectious Diseases*, 20: 417-425.
- 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.
- 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.
- Schoffelen T, Kampschreur LM, van Roeden SE, Wever PC, den Broeder AA, Nabuurs-Franssen MH, Sprong T, Joosten LA, van Riel PL, Oosterheert JJ, van Deuren M, Creemers MC (2014). *Coxiella burnetii* infection (Q fever) in rheumatoid arthritis patients with and without anti-TNF α therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73: 1436-1438.
- Scott GH, Williams JC (1990). Susceptibility of *Coxiella burnetii* to chemical disinfectants. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 590: 291-296.
- Signs KA, Stobierski MG, Gandhi TN (2012). Q fever cluster among raw milk drinkers in Michigan, 2011. *Clinical Infectious Diseases*, 55:1387-1389.
- Slok EN, de Vries E, Rietveld A, Dijkstra F, Notermans, DW, van Steenberg JE (2012). Q-koorts bij kinderen gedurende de drie epidemische jaren weinig gemeld. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*, 80: 8-16.
- Slok EN, Dijkstra F, de Vries E, Rietveld A, Wong A, Notermans DW, van Steenberg JE (2015). Estimation of acute and chronic Q fever incidence in children during a three-year outbreak in the Netherlands and a comparison with international literature. *BMC Research Notes*, 8:456.
- Sprong H, Tijssen-Klasen E, Langelaar M, de Bruin A, Fonville M, Gassner F, Takken W, van Wieren S, Nijhof A, Jongejan F, Maassen CBM, Scholte EJ, Hovius JW, Emil Hovius K, ?pitalská E, van Duynhoven Y (2011). Prevalence of *Coxiella burnetii* in ticks after a large outbreak of Q fever. *Zoonoses and Public Health*, doi: 10.1111/j.1863-2378.2011.01421.x.
- Tilburg JJ, Roest HJ, Buffet S, Nabuurs-Franssen MH, Horrevorts AM, Raoult D, Klaassen CH (2012). Epidemic genotype of *Coxiella burnetii* among goats, sheep, and humans in the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*, 18: 887-889.

- Todkill D, Fowler T, Hawker JI (2018). Estimating the incubation period of acute Q fever, a systematic review. *Epidemiology and Infection*, doi: 10.1017/S095026881700303X.
- Van der Hoek W, Meekelenkamp JC, Leenders AC, Wijers N, Notermans DW, Hukkelhoven CW (2011). Antibodies against *Coxiella burnetii* and pregnancy outcome during the 2007-2008 Q fever outbreaks in The Netherlands. *BMC Infectious Diseases*, 11: 44.
- Van der Hoek W, Hunink J, Vellema P, Droogers P (2011). Q fever in The Netherlands: the role of local environmental conditions. *International Journal of Environmental Health Research*, 21: 441-451.
- Van der Hoek W, Morroy G, Renders NHM, Wever PC, Hermans MHA, Leenders ACAP, Schneeberger PM (2012). Epidemic Q fever in humans in the Netherlands. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 984: 329-364.
- Van der Hoek W, Hogema B, Dijkstra F, Rietveld A, Wijkmans C, Schneeberger P, Zaaijer H (2012). Relation between Q fever notifications and *Coxiella burnetii* infections during the 2009 outbreak in the Netherlands. *Eurosurveillance*, 17(3): pii: 20058.
- Wattiau P, Boldisova E, Toman R, Van Esbroeck M, Quoilin S, Hammadi S, Tissot-Dupont H, Raoult D, Henkinbrant JM, Van Hessche M, Fretin D (2011). Q fever in woolsorters, Belgium. *Emerging Infectious Diseases*, 17: 2368-2369.
- Wegdam-Blans MCA, Kampschreur LM, Nabuurs-Franssen MH, Renders NHM, Delsing CE, Bijlmer HA (2011). Nederlandse consensus chronische Q-koorts. *Tijdschrift voor Infectieziekten*, 6:71-73.
- Wielders CCH, van Loenhout JAF, Morroy G, Rietveld A, Hautvast JLA, Notermans DW, Wever PC, Renders NHM, Leenders ACAP, van der Hoek W, Schneeberger PM (2015). Long-term serological follow-up of acute Q-fever patients after a large epidemic. *Plos One*, 10(7):e0131848.